

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche  
scientifique



UNIVERSITE ABBES LAGHROUR  
-KHENCHELA-  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

## **MEMOIRE**

**Présenté pour l'obtention du diplôme de**

**Master académique**

Filière : biologie

Option : biologie moléculaire et génétique

## **Thème**

**Etude de la maladie génétique : La myopathie  
musculaire de Duchenne et de Becker**

**Présenté par :**  
**CHERGUI Salima**  
**MALKI Imane**

**Encadré par :**  
**M ABBA Abderrahmane**

***Soutenu le : 15 /06 / 2015***

**Jury de soutenances :**

***Président : Mme BOUAKKEZ Amel      MAA Université Abbès Laghrou - Khenchela-***  
***Encadreur: M ABBA Abderrahmane      MAA Université Abbès Laghrou - Khenchela-***  
***Examineur : Mme DJEMIL Randa      MAA Université Abbès Laghrou – Khenchela-***

***Année universitaire : 2014/2015.***

## *Remerciement :*

*Au terme de ce travail, nous exprimons notre gratitude au bon Dieu de nous avoir donné la force, la patience, de la conscience, le courage et de la volonté, pour avoir achevé ce modeste travail à la recherche de la vérité et d'esprit scientifiques.*

*Nous remercions notre encadreur Mr ABBA Abderrahmane, qui a accepté de diriger ce travail, pour ses conseils et orientations tout au long de notre travail ainsi les connaissances qu'on a acquis avec lui.*

*Les membres du jury l'honneur que faites en acceptant de juger ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier également l'ensemble des professeurs de biologie, pour leur accueil, leurs conseils bienveillants, leur disponibilité et leur gentillesse.*

*Nous adressons nos vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à ... ✍*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur,*

*Celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,*

*Que dieu te garde dans son vaste paradis,*

*A toi mon père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur,*

*ma vie et mon bonheur ;*

*maman que j'adore.*

*A mes chères frères : **Ishek, Islam et Ilyas.***

*A mes très chères sœurs : **Loubna ,Sana et Roumaissa.***

*A celui que j'aime beaucoup ;*

*mon fiancé **Nasro**, et leur famille.*

*A tous mes oncles et tantes et leurs enfants.*

*A toutes mes cousines et mes cousins.*

*sans oublié mes grands-mères.*

*A toute ma belle-famille.*

*et bien sur A ma binôme ; **Safima.***

*A mes meilleurs amis .*

*A toute ma promotion : **Biologie Moléculaire et Génie Génétique ;2014 /2015.***

*A Tous ceux qui m'ont encouragé et soutenu durant les périodes les plus pénibles avec tant*

*d'amour, je dédie le fruit de mon travail.*

**IMANE**

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à ... ✍*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel  
Celui qui s'est sacrifié pour me voir réussir  
Que dieu te garde dans son vaste paradis,*

*A toi mon père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur*

*Ma vie et mon bonheur*

*Maman que j'adore.*

*A mes chères frères : Salim, Morad , Abdelhak et Adoul.*

*A mes très chères sœurs : Farida, Wafia, Amel et Khaoula.*

*A tous mes oncles Djamel, Housin, Ali, Mohamed.*

*A mon grand père « Moussa » et grand mère*

*A mes tantes Zahia et Nadia*

*A ma cousine Djamilia*

*Sans oublié Hakim, Youcef, Sid Ahmed et Asil*

*Et bien sur A ma binôme ; Iman.*

*A toute ma promotion : Biologie Moléculaire et Génie Génétique ; 2014 /2015.*

*A Tous ceux qui m'ont encouragé et soutenu durant les périodes les plus pénibles avec tant  
d'amour, je dédie le fruit de mon travail.*

*SALIMA*

## RESUME

Les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (BMD) sont des maladies rares, qui touchent l'ensemble des muscles de l'organisme (muscles squelettiques, muscle cardiaque et muscles lisses) : ce sont des myopathies.

La maladie de Duchenne est liée à des mutations dans le gène DMD sur le chromosome X, entraînant l'absence de la protéine dystrophine.

La maladie de Becker est liée à des mutations dans le gène DMD sur le chromosome X, entraînant un déficit partiel en protéine dystrophine et/ou une production d'une dystrophine de taille anormale.

Dans les deux cas, seuls les hommes sont atteints ; les femmes qui ont un chromosome X porteur d'une anomalie dans le gène DMD ne présentent aucune gêne, sauf exception, mais ce chromosome X avec l'anomalie peut se transmettre à leur descendance ,elle se transmet sur le mode récessif.

La prise en charge médicale est, pour l'instant, symptomatique. Elle vise essentiellement à prévenir les complications, notamment orthopédiques, cardiaques et respiratoires, et à améliorer le confort de vie des personnes atteintes de dystrophies musculaires de Duchenne ou de Becker. Les corticostéroïdes sont de plus en plus largement prescrits pour leur capacité à ralentir l'évolution de la maladie.

**Mots clés :** La dystrophies musculaires de Duchenne , La dystrophies musculaires de Becker, le gène DMD, chromosome X, la dystrophine.

---

**TABLE DES MATIERES**

- I. Liste des tableaux**
- II. Liste des figures**
- III. Liste des abréviations**

**INTRODUCTION****CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES MUSCLES**

1. Un muscle.....	03
2. Les types de muscle.....	03
2.1. Les muscles squelettiques .....	03
2.2. Les muscles lisses.....	06
2.2.1. Les muscles lisses unitaires.....	07
2.2.2. Les muscles lisses multi unitaires.....	07
2.3. Les muscles cardiaques .....	08
3. Eléments structurels de la fibre musculaire.....	08
4. Fonctions et propriétés du muscle strié squelettique.....	11
5. Fonction contractile du muscle squelettique.....	12

**CHAPITRE II : LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES DE DUCHENNE ET  
DE BECKER**

6. Historique .....	15
7. Définition des dystrophies musculaires.....	16
8. Classification des dystrophies musculaires.....	17
a)-L'aspect clinique.....	17
b)-L'aspect anatomopathologiques.....	17
c)-Aspect génétique.....	17
9. Le gène de la dystrophine.....	19
9.1. Identification et localisation du gène de la dystrophine.....	19
9.2. Structure et organisation du gène de la dystrophine.....	22

---

9.3. Isolement et clonage du gène.....	22
10. La protéine de la dystrophine.....	22
10.1. Localisation de protéine de la dystrophine.....	22
10.2. Structure de la dystrophine.....	23
a- Le domaine N-terminal.....	23
b- Le domaine central.....	23
c- Le domaine riche en cystéine.....	23
d- Le domaine C-terminal.....	23
10.3. Isoformes de la dystrophine.....	24
10.3.1. Isoformes longues de 427 kDa.....	24
10.3.2. Isoformes de plus faible poids moléculaire.....	25
10.4. Rôle de protéine de la dystrophine.....	27
10.4.1. Les hypothèses d'un rôle structural de la dystrophine.....	28
a- Maintien de la stabilité membranaire.....	28
b- Fonctions particulières dans des zones spécialisées.....	28
10.4.2. Les hypothèses d'un rôle métabolique.....	28
10.5. Le complexe dystrophine, glycoprotéique et protéines associées.....	28
11. Les mutations responsables de l'apparition des dystrophinopathies.....	31
11.1. Les délétions.....	31
11.2. Les duplications.....	33
11.3. Les mutations ponctuelles.....	33
11.4. Les autres types mutationnels.....	33

### **CHAPITRE III : CLINIQUE DE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE ET DE BECKER**

12. la clinique de la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker.....	34
12.1. Phénotype de Duchenne.....	34
12.1.1. Le signe de Gowers.....	35
12.2. Phénotypes de Becker.....	37
13. Corrélation entre le génotype et le phénotype dans les dystrophinopathies.....	39
14. Diagnostic.....	42
14.1. Biochimiques.....	42

---

14.2. Electromyographiques.....	44
14.3. Technique d'imagerie médicale.....	44
14.4. Histologiques.....	45
14.5. Moléculaire.....	46
14.5.1. Délétions et duplications.....	46
14.5.2. Mutations ponctuelles.....	47
15. Diagnostic différentiel.....	47
16. Conseil génétique et diagnostic prénatal.....	47
16.1. Etude familiale et arbre généalogique.....	48
16.2. Analyse de l'ADN chez les femmes à risque.....	35
16.3. Diagnostic prénatal.....	49
17. Possibilités thérapeutiques.....	49
17.1. La thérapie médicamenteuse.....	50
17.2. La thérapie cellulaire.....	51
17.2.1. La transplantation de myoblastes.....	51
17.2.2. La greffe des cellules souches.....	53
17.3. La thérapie génique.....	53
Conclusion .....	54
Références bibliographiques	

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**-A-**

<b>ABS</b>	ActinBinding Site
<b>AND</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADNc</b>	Acide DésoxyriboNucléique complémentaire
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	Acide RiboNucléique messenger
<b>ATP</b>	Adenosine TriPhosphate
<b>Asp</b>	Acide Aspartique

**-B-**

<b>BMD</b>	Becker Muscular Dystrophy
------------	---------------------------

**-C-**

<b>CAD</b>	CRAC-Activating Domain
<b>CAH</b>	Hypoplasie Congénitale des surrénales
<b>CC</b>	Coiled-Coil
<b>CPK</b>	Créatine PhosphoKinase

**-D-**

<b>DAG</b>	Diacylglycerol
<b>Db</b>	Dystrobrevine
<b>DGGE</b>	Denaturant Gradient Gel Electrophoresis
<b>DMD</b>	Dystrophies Musculaires de Duchenne
<b>Dp</b>	Dystrophin protein / dystrophin product

**-E-**

**EMG** Electromyographie

**-G-**

**GKD** Déficit en Glycérolkinase

**Glu** Acide glutamique

**-I-**

**IRM** Imagerie par Résonance Magnétique

**-K-**

**Kb** Kilo Base

**kDa** KiloDalton

**-N-**

**NADH** Nicotinamide adénine dinucléotide et hydrogène

**nNOS** Neuronal nitric oxyde synthase /

Monoxyde d'azote synthétase de type neuronale

**NOs** Nitric Oxyde synthase

**-P-**

**Pb** Paire de base

**PB** Brain Promoter

**PCR** Polymerase Chain Reaction

**PM** Promoteur Musculaire

**Pp** Promoteur des cellules de Purkije

**PTT** ProteinTruncation Test

**-S-**

<b>Ser</b>	Sérine
<b>SSCP</b>	Single Strand Conformation Polymorphism
<b>SYN</b>	Syntrophine

**-Y-**

<b>YAC</b>	Yeast Artificial Chromosome
------------	-----------------------------

**LISTE DES FIGURES**

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 01 :</b>	Anatomie du muscle squelettique. ....	<b>04</b>
<b>Figure 02 :</b>	Organisation du muscle squelettique.....	<b>05</b>
<b>Figure 03 :</b>	Apport sanguin et innervation d'un muscle squelettique.....	<b>06</b>
<b>Figure 04 :</b>	Organisation de la myofibrille.	<b>09</b>
<b>Figure 05 :</b>	Organisation du sarcomère, unité de base de la contraction de la myofibrille.....	<b>10</b>
<b>Figure 06 :</b>	Structure d'une triade.....	<b>10</b>
<b>Figure 07 :</b>	Localisation des triades par rapport aux sarcomères.....	<b>11</b>
<b>Figure 08 :</b>	L'arrivée du potentiel d'action au niveau des triades permet le relargage de calcium dans la fibre musculaire.....	<b>12</b>
<b>Figure 09 :</b>	Mécanisme de glissement des myofilaments lors de la contraction musculaire dans deux sarcomères adjacents.....	<b>13</b>
<b>Figure 10 :</b>	Complexe des protéines membranaires associées à la dystrophine...	<b>16</b>
<b>Figure 11 :</b>	Évolution de la classification des dystrophies musculaires progressives.....	<b>18</b>
<b>Figure 12 :</b>	Le chromosome X observées chez des filles atteintes de myopathie de Duchenne.....	<b>20</b>
<b>Figure 13 :</b>	Organisation du gène DMD.....	<b>21</b>

---

<b>Figure 14 :</b>	Représentation schématique de la dystrophine.....	<b>24</b>
<b>Figure 15 :</b>	Schématisation de la structure de la dystrophine Dp427 avec ces quatre domaines.....	<b>25</b>
<b>Figure 16 :</b>	Schématisation de la structure de la dystrophine et des 4 produits courts issues du gène DMD.....	<b>27</b>
<b>Figure 17 :</b>	Schéma du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine.....	<b>29</b>
<b>Figure 18 :</b>	Enchaînement des dommages causés aux fibres musculaires chez un patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne.....	<b>30</b>
<b>Figure 19 :</b>	Le gène DMD.....	<b>32</b>
<b>Figure 20 :</b>	Situation normale.....	<b>41</b>
<b>Figure 21 :</b>	Mutation de type Duchenne.....	<b>41</b>
<b>Figure 22 :</b>	Mutation de type becker.....	<b>42</b>
<b>Figure 23 :</b>	Technique de Western-blot pour l'étude de la dystrophine sur muscle solubilisé.....	<b>44</b>
<b>Figure 24 :</b>	marquage en Immunofluorescence de la dystrophine.....	<b>45</b>
<b>Figure 25 :</b>	Les exons fréquemment délétés amplifiés par PCR multiplex, Le diagnostic de DMD/BMD selon Chamberlain et Beggs.....	<b>46</b>
<b>Figure 26 :</b>	Arbre généalogique de la famille de la patiente.....	<b>48</b>
<b>Figure 27 :</b>	Thérapie cellulaire pour la DMD.....	<b>52</b>

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>Tableau 01 :</b>	les isoforme de la dystrophine.....	<b>26</b>
<b>Tableau 03 :</b>	Mutation du gène DMD à l'origine des phénotypes Duchennes et Becker chez l'homme.....	<b>31</b>
<b>Tableau 03 :</b>	Caractéristique clinique des dystrophies de Duchenne et de Becker .....	<b>38</b>

**LISTE DES PHOTOS**

<b>Photo</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Photo 01 :</b>	Observations de Gowers.....	<b>36</b>

### INTRODUCTION

Les dystrophinopathies sont des affections liées à des anomalies de la dystrophine, Celle-ci est soit absente (dystrophie musculaire progressive et sévère de Duchenne), soit présente mais diminuée et/ou altérée qualitativement (dystrophies moins sévères de type Becker) (England, 1990).

Cette hétérogénéité clinique est sous-tendue par une hétérogénéité des mutations dans le gène dystrophie musculaire de Duchenne qui est l'objet de mutations très variables que l'on peut regrouper en deux catégories affectant différemment la synthèse de la dystrophine (England,1990).

La dystrophie musculaire de Duchenne se manifestant par un retard de développement moteur et musculaire dont la symptomatologie aboutit à une perte de la marche, une insuffisance respiratoire et une cardiomyopathie avec malheureusement une issue fatale durant l'adolescence. Il s'agit de la forme la plus grave et la plus fréquente des myopathies de l'enfant (1/3500 nouveau-nés) (England, 1990).

A côté de cette forme très sévère, La dystrophie musculaire de Becker (10 fois moindre que la dystrophie musculaire de Duchenne) est une forme à évolution plus tardive et plus lente, elle devient invalidante au cours de la vie adulte.

La dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie musculaire de Becker se caractérisent par une dégénérescence lente des fibres musculaires.

Le diagnostic est basé sur l'âge de début qui est toujours avant 3 ans chez les dystrophies musculaires de Duchenne et plus tardif chez les dystrophies musculaires de Becker (entre 5 et 15 ans).

L'évolution de la maladie se traduit par une perte de la marche avant 13 ans chez les dystrophie musculaire de Duchenne et après 16 chez les dystrophies musculaires de Becker, des déformations rachidiennes, une insuffisance respiratoire et cardiaque et un retard mental (30%). Ces deux affections se transmettent sur le mode gonosomique récessif et sont consécutives à des mutations affectant le gène de la dystrophine localisé en Xp21.

Ce gène s'étend sur environ 2,4 Mb, sa région codante est répartie en 79 exons, transcrite en un ARN messager de 14kb codant pour une protéine impliquée dans l'ancrage des protéines du sarcolemme aux protéines cytosquelettiques de 427 kDa composées de 3685 acides aminés.

---

Le gène de la dystrophine présente plusieurs mutations, notamment : les délétions ou par duplications (2/3) ou par les mutations ponctuelles (1/3).

L'objectif de ce travail est de faire le point sur l'expression clinique des dystrophinopathies et leur profil évolutif. On va essayer de voir si l'identification sur des bases moléculaires demeure indispensable à un diagnostic précis et à une meilleure prise en charge (conseil génétique, diagnostic prénatal). Et qu'elle est le traitement indispensable de cette pathologie ?

Ainsi nous avons traité dans le premier chapitre les notions fondamentales sur la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker. Le second chapitre porte sur les différents points de la clinique de ces deux maladies.

---

## CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES MUSCLES

### 1. Un muscle :

C'est un groupement de faisceaux, formés eux-mêmes d'un ensemble de fibres musculaires, serrées les unes contre les autres. Les fibres ce sont de longues cellules, qui peuvent atteindre plusieurs dizaines de centimètres dans les grands muscles du dos ou des jambes.

A l'intérieur de ces fibres, des protéines organisées en filaments, les myofibrilles, donnent au muscle le pouvoir de se contracter puis de se détendre. Ces filaments sont de deux sortes (actine et myosine), et disposés de façon alternée.

Lors d'une contraction ces filaments d'actine et de myosine glissent les uns contre les autres puis s'accrochent entre eux : le muscle se raccourcit et s'épaissit. Plus la contraction est forte, plus le nombre d'accrochages entre les filaments est grand, et plus l'énergie nécessaire est importante.

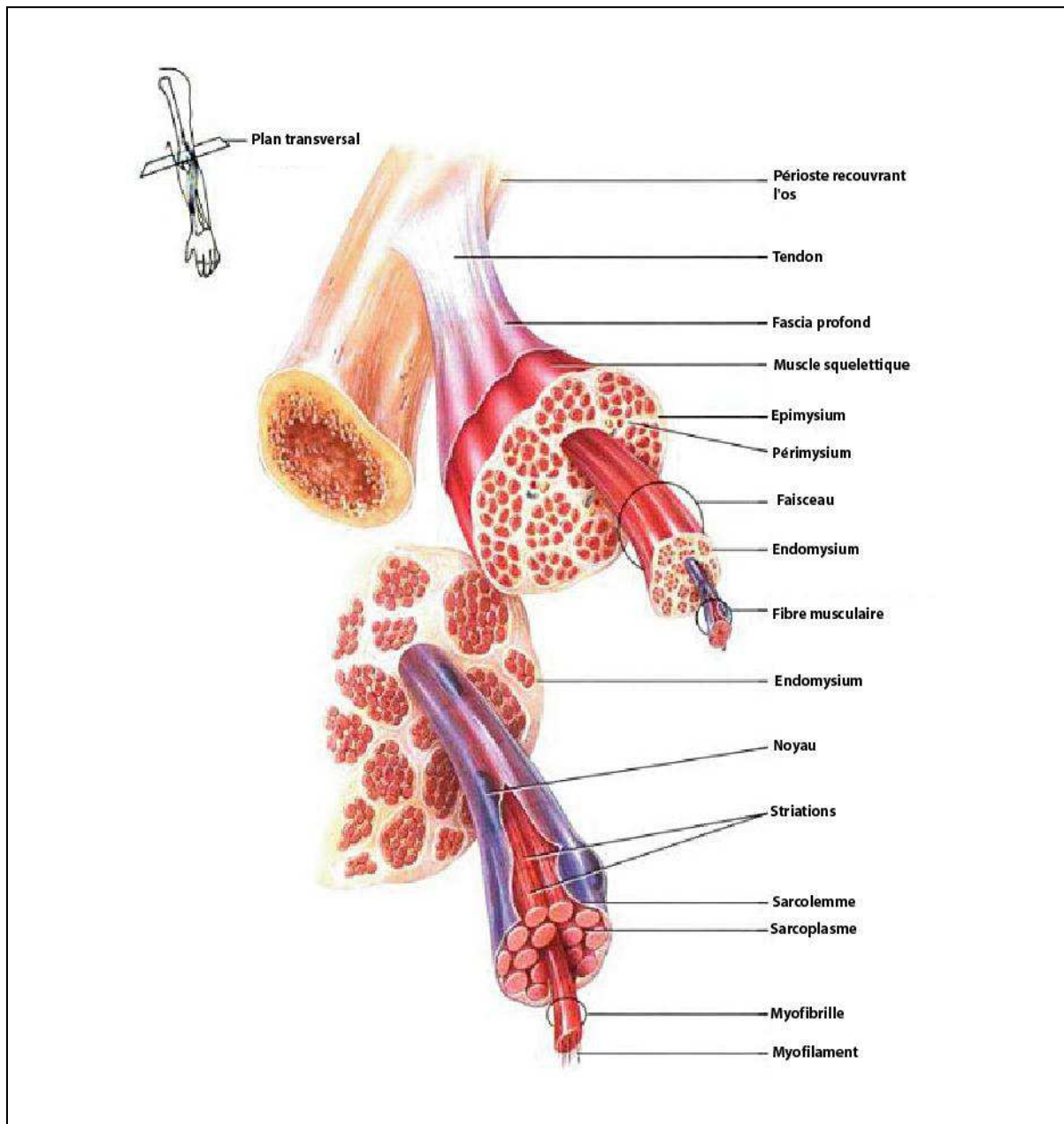
Lors de la détente, actine et myosine se séparent et retrouvent leur configuration initiale (*Marieb et al., 1993*).

### 2. Les types de muscle :

Les muscles existent sous trois formes soit la forme squelettique, cardiaque ou lisse. Ils occupent des fonctions très importantes dans la physiologie animale (*Tortora et al., 1994*).

#### 2.1. Les muscles squelettiques :

Sont les plus abondants dans le corps humain et sont constitués de fibres musculaires, Chaque fibre est entourée d'une fine couche de tissu conjonctif appelée endomysium. Un ensemble de ces fibres enveloppées forme ensuite un faisceau qui est délimité par le pérmysium (couche de tissu conjonctif). Le muscle est formé par l'ensemble de ces faisceaux et enveloppé par une couche de tissu conjonctif plus dense nommé l'épimysium (Figure 01) (*Dunant 2003*).



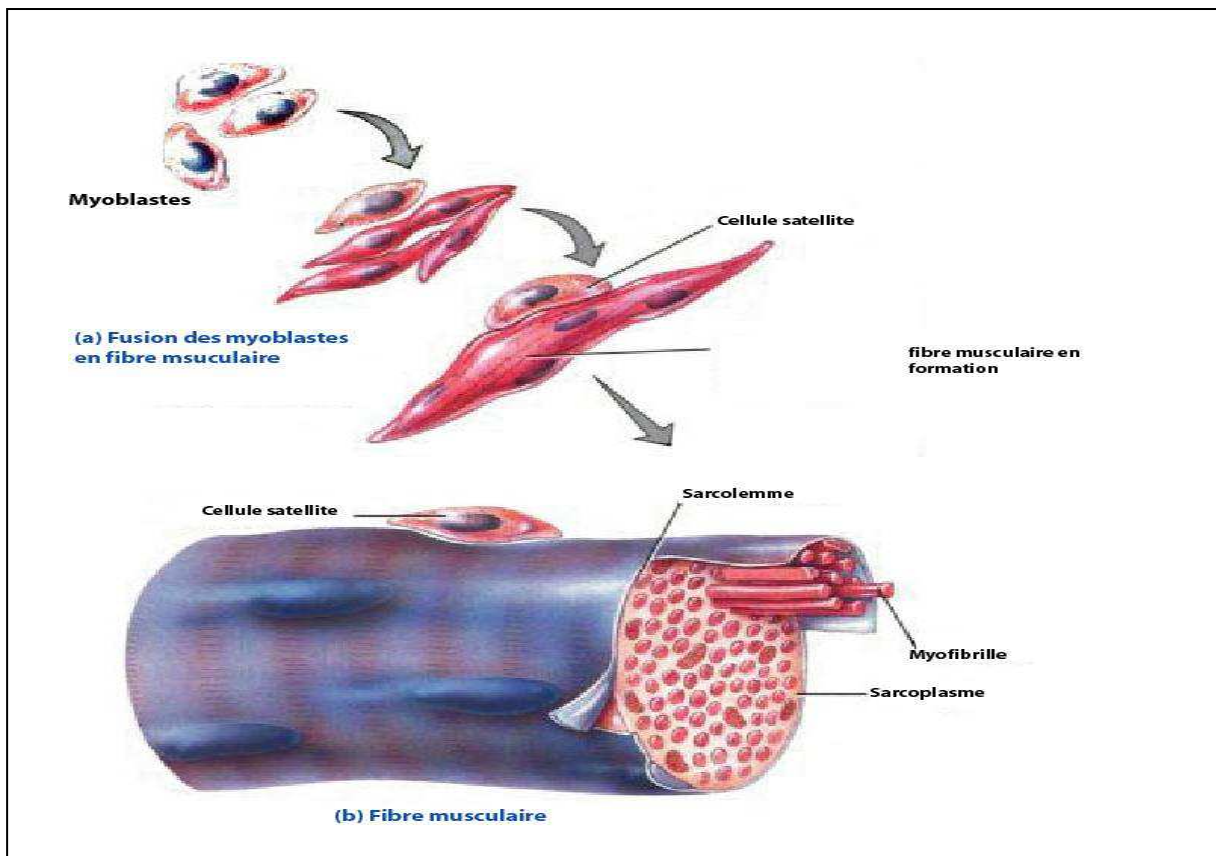
**Figure 01** : Anatomie du muscle squelettique (*Tortora et al., 1994*).

La fibre musculaire est l'élément de base du muscle squelettique, elle est formée par la fusion de nombreuses cellules musculaires appelées myoblastes qui forment d'ors une longue cellule ayant plusieurs noyaux (la myofibre). Chaque myofibre est constituée de plusieurs myofibrilles qui représentent les éléments contractiles des fibres musculaires. Ces myofibrilles sont constituées en partie d'actine et de myosine, en plus de nombreuses autres

composantes ces deux dernières sont impliquées dans la contraction et le relâchement des muscles .

Pour permettre aux fibres musculaires et leurs composantes d'effectuer leurs différentes fonctions, certaines protéines entrent en jeu pour fournir une stabilité à l'ensemble des fibres et diminuer le risque de cassure de leur membrane lors de la contraction musculaire.

Une protéine importante impliquée dans ce processus est la dystrophine , Leur fusion génère des myotubes dont les noyaux migrent en périphérie sous la membrane plasmique au cours de la maturation ,un certain nombre de myoblastes vont demeurer dans le muscle mature à l'état de cellules mononuclées quiescentes, les cellules satellites. Lors d'une lésion musculaire ces cellules vont sortir de leur quiescence, se diviser de façon asymétrique afin de s'auto-renouveler et de générer des myoblastes qui vont fusionner avec les myotubes existants pour permettre la régénération du muscle (*Tortora et al., 1994*).



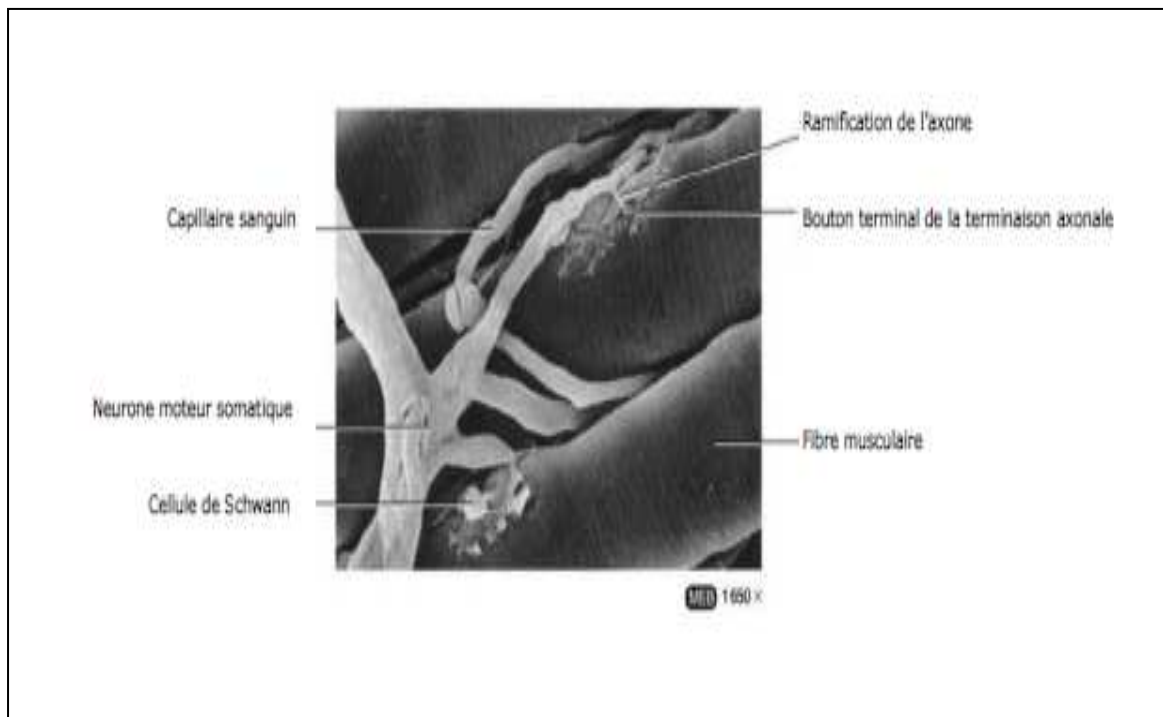
**Figure 02** : Organisation du muscle squelettique (*Tortora et al., 1994*).

- (a) -les myoblastes fusionnent pour former la fibre musculaire. Celle-ci perd sa capacité à se diviser contrairement aux cellules satellites.
- (b)-Des cellules satellites restent en périphérie des fibres musculaires matures.

Les muscles squelettiques sont un réseau de nerfs et de vaisseaux sanguins.

En général une artère et une ou deux veines accompagnent chaque nerf qui pénètre à l'intérieur d'un muscle squelettique. Les neurones qui provoquent la contraction des muscles squelettiques sont les neurones moteurs (ou motoneurones) somatiques. Les ramifications d'un axone (prolongement filiforme du neurone) rejoignent généralement plusieurs fibres musculaires distinctes, au point de contact entre le neurone et la fibre appelé jonction neuromusculaire, les terminaisons axonales s'élargissent en grappes de boutons terminaux (Figure 3).

Enfin des cellules non-spécifiques telles qu'adipocytes, fibroblastes, cellules endothéliales et cellules du système immunitaire, participent à l'organisation du tissu musculaire (Tortora et al., 1994).



**Figure 03 :** Apport sanguin et innervation d'un muscle squelettique

Le point de contact entre un neurone (moteur somatique) et une fibre musculaire squelettique est la jonction neuromusculaire (vue en microscopie électronique à balayage) (Tortora et al., 1994).

## 2.2. Les muscles lisses :

Les muscles lisses servent à assurer les mouvements de la paroi d'organes creux et ils sont également spécialisés dans les contractions lentes et soutenues. Ils sont dépourvus

d'aspect strié donc les myofilaments fins et épais ne sont pas agencés en myofibrilles, ils reçoivent une innervation autonome végétative (*annonyme 2010*).

Ce sont des petites cellules (50 à 100µm de longueur pour 4 à 6µm de diamètre) allongées en forme de fuseaux ou navettes et elles présentent un noyau central. Elles ont la capacité de se diviser et ont un sarcolemme très fin, il n'y a pas de Tubules transverses.

Au niveau du cytoplasme, il y a peu de mitochondries, pas de myoglobine, un peu de glycogène, pas de phosphocréatine donc c'est un métabolisme en aérobie.

On trouve trois catégories de filaments :

- Myofilament épais constitué de myosine. Ils sont plus longs que dans les muscles striés et présentent des têtes de myosine tout le long.
- Myofilament Fins constitués d'Actine F et de tropomyosine. Il n'y a pas de troponine et on a 10 à 15 myofilaments fins pour un myofilament épais.
- Filaments intermédiaires responsable de la constitution du cytosquelette donc de la forme de la cellule. Ils sont fixés sur des corps denses localisés sur la membrane plasmique et dans le sarcoplasme. Ils rattachent aussi les myofilaments fins.

Chez les fibres lisses le réticulum est peu développé donc les réserves calciques sont faibles (*annonyme 2010*).

En se basant sur les propriétés d'excitabilité et sur la conduction du signal électrique, on peut classer les muscles lisses en deux catégories.

### **2.2.1. Les muscles lisses unitaires :**

Les cellules sont couplées entre elles par des jonctions gap ; la membrane plasmique propagera le potentiel d'action d'une fibre à une autre et la totalité du muscle répondra à la stimulation.

Très souvent ces muscles présentent une activité contractile spontanée et certaines cellules sont des cellules entraîneurs Pace Maker qui engendrent spontanément des dépolarisations.

Les hormones et les facteurs locaux peuvent modifier l'activité spontanée de ces muscles et les terminaisons nerveuses sont souvent localisées à des petites régions contenant les pace maker, ces muscles présentent souvent une réponse à l'étirement.

### **2.2.2. Les muscles lisses multi unitaires :**

Chaque fibre est indépendante de l'autre et elles sont richement innervées, la réponse contractile va dépendre du nombre de fibres stimulées, on parle d'unités motrices.

Bien que la stimulation des fibres entraîne l'apparition d'une dépolarisation sur le sarcolemme, ces muscles n'engendrent jamais de potentiel d'action car les cellules sont trop petites.

Les hormones peuvent influencer l'activité contractile mais l'étirement n'entraîne pas de contraction (*anonyme 2010*).

### **2.3. Les muscles cardiaques :**

Les muscles cardiaques possèdent des myofilaments d'actine et de myosine mais elles diffèrent des précédentes par différents points :

- Les cellules musculaires cardiaques sont mononuclées
- Elles sont beaucoup plus courtes
- Les cellules satellites n'existent pas et de ce fait la régénérescence impossible, la cellule musculaire cardiaque mesure 15 à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre et environ 100  $\mu\text{m}$  de longueur. Elle possède un noyau central et est entourée d'un sarcolemme.
- La majeure partie du sarcoplasme est occupée par les myofibrilles.

La contraction du muscle cardiaque est contrôlée par la concentration en ions  $\text{Ca}^{++}$  d'une façon identique à celle de la cellule musculaire striée mais avec quelques différences. L'activité contractile permanente nécessite un besoin énorme d'énergie et donc une vascularisation importante. Celle-ci est apportée par les artères coronaires droite et gauche (*anonyme 2012*).

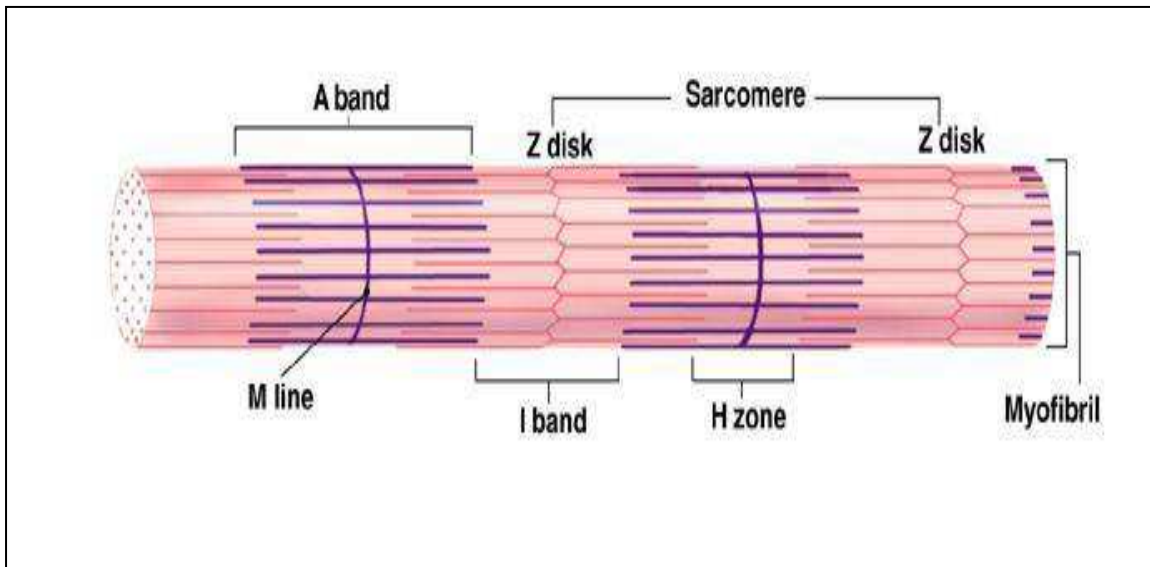
### **3. Eléments structurels de la fibre musculaire :**

Les fibres sont délimitées par une membrane plasmique connue sous le nom de sarcolemme doublée d'une lame basale. Dans la fibre musculaire le sarcolemme s'invagine en de multiples sites tout au long de la fibre. Ses invaginations appelées tubules transverses (tubules-T) permettent de conduire le potentiel d'action au cœur de la fibre.

Chaque fibre musculaire est formée de myofibrilles elles-mêmes constituées de l'assemblage des structures contractiles (Figure 4).

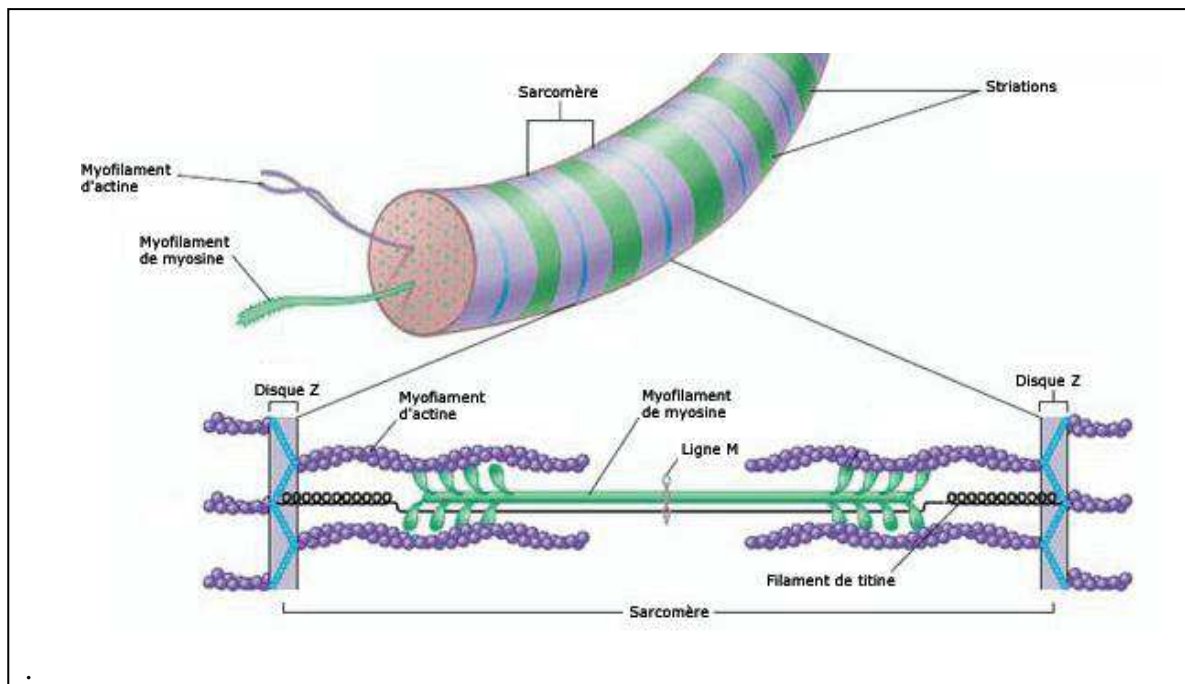
La fibre musculaire contient également tous les organites et inclusions cellulaires classiques tels que l'appareil de Golgi, les vésicules, les mitochondries, le réticulum endoplasmique lisse (encore appelé réticulum sarcoplasmique) et le réticulum endoplasmique rugueux.

D'une longueur identique à celle de la fibre, les myofibrilles ont un diamètre de 1 à 3  $\mu\text{m}$  et occupent la quasi-totalité du volume interne de la fibre. Leur organisation répétée caractéristique est à l'origine de l'appellation générique « muscle strié ». En effet, leur apparence en microscopie électronique révèle une striation transversale périodique due à l'alternance de bandes claires (ou I pour isotropes) et sombres (ou A pour anisotropes). Les bandes I et A présentent, en leur milieu respectif, le disque Z et la ligne M (Figure 4) (*Melzer et al., 1995*).



**Figure 04 :** Organisation de la myofibrille (*Melzer et al., 1995*).

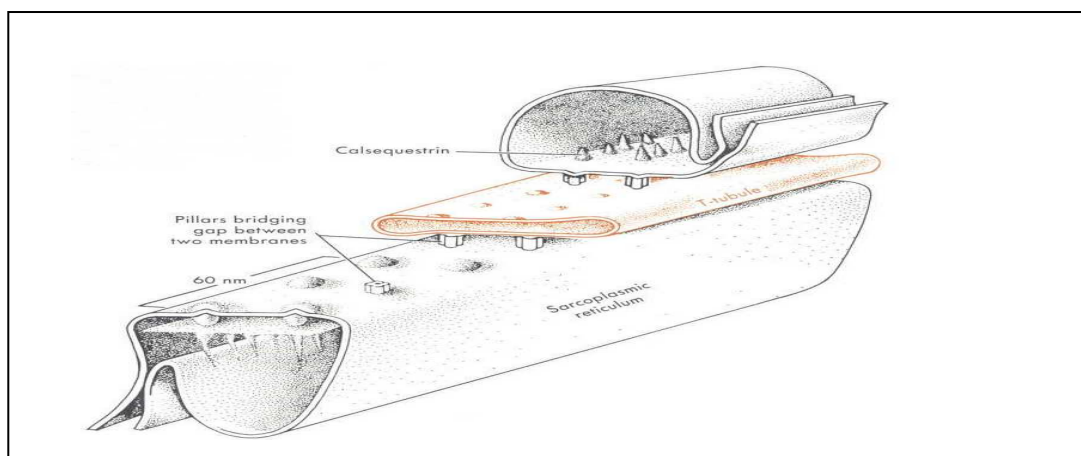
Deux disques Z adjacents délimitent le sarcomère, base de l'organisation des myofibrilles. Il contient un faisceau de myofilaments (filaments fins d'actine et filaments épais de myosine) parallèle au grand axe de la fibre. La répartition de deux types de myofilaments (Figure 05) détermine, du fait de leurs densités respectives, les bandes I et A (*Felig and Wahren 1975. Essen 1977. Wahren 1977*).



**Figure 5 :** Organisation du sarcomère, unité de base de la contraction de la myofibrille.

(Felig and Wahren 1975. Essen 1977. Wahren 1977).

Dans la fibre, le réticulum endoplasmique lisse est un compartiment intracellulaire spécialisé qui sert de réservoir de calcium intracellulaire et est appelé réticulum sarcoplasmique (RS). La structure du RS est constituée de deux parties distinctes : les citernes terminales, gros renflements du réticulum, impliqués dans la libération du calcium et, le réticulum sarcoplasmique longitudinal, fin réseau membranaire reliant les citernes et assurant la recapture ou repompement des ions  $\text{Ca}^{2+}$  (Figure 06) (Melzer et al., 1995).

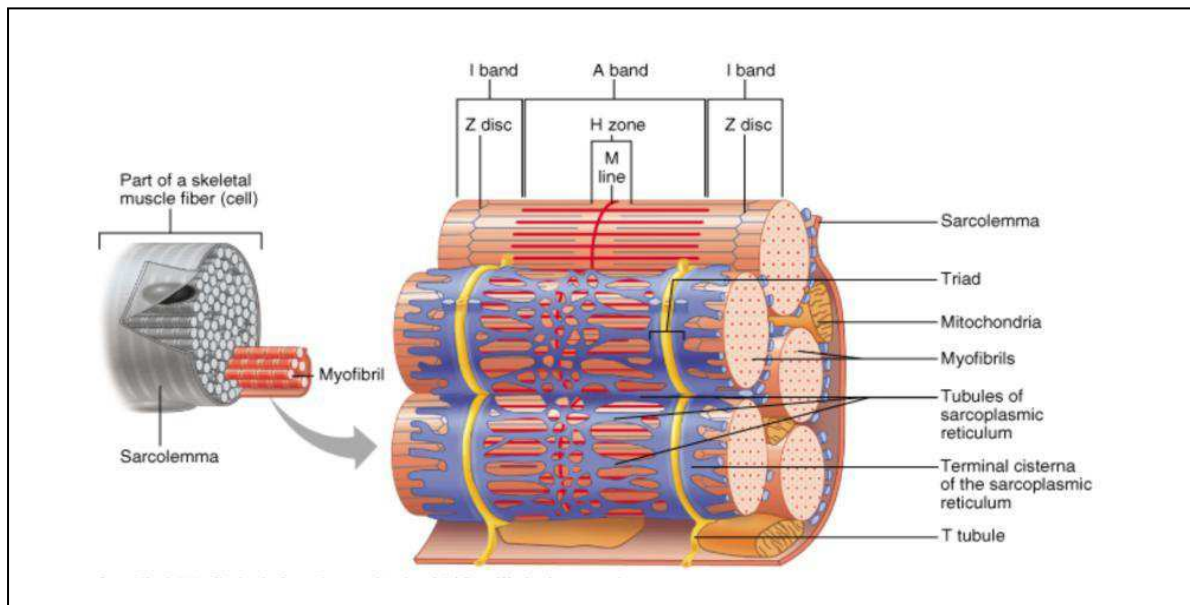


**Figure 06 :** Structure d'une triade (Melzer et al., 1995).

Le tubule-T est associé à deux citernes terminales adjacentes du réticulum sarcoplasmique. Les citernes sont reliées entre elles par du RS longitudinal.

L'association de deux citernes terminales du réticulum sarcoplasmique et d'un tubule-T forme une structure caractéristique appelée triade. Chaque fibre musculaire possède des milliers de triades. Leur position relative aux sarcomères est dépendante des espèces. Elles sont localisés chez les mammifères, au niveau de la jonction entre les bandes A et I, formant dans ce cas-là deux triades par sarcomère (Figure 07).

A noter que le muscle cardiaque présente une structure similaire, non pas en triade, mais en dia de, créée par l'association d'un tubule-T et d'une seule citerne de calcium. Ces dia des sont localisées au niveau du disque Z (*Melzer et al., 1995*).



**Figure 07** : Localisation des triades par rapport aux sarcomères

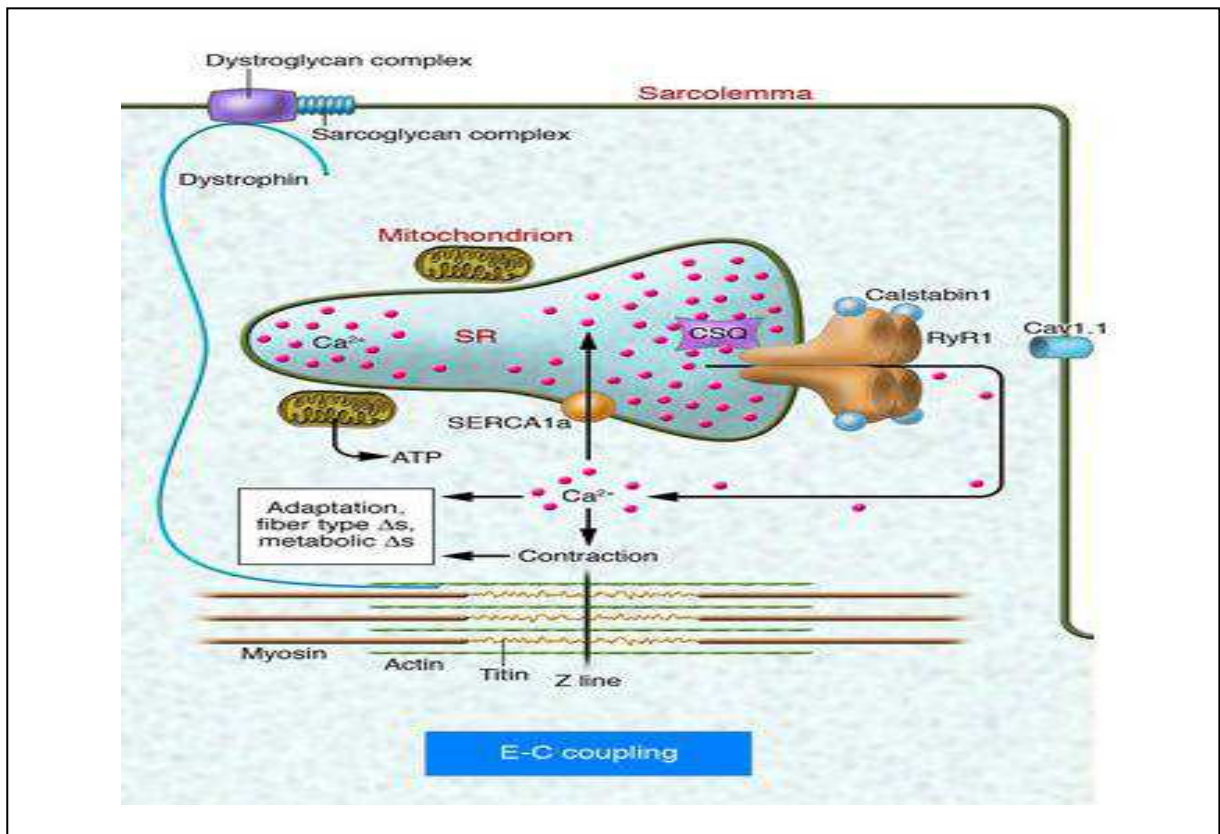
(*Melzer et al., 1995*).

#### 4. Fonctions et propriétés du muscle strié squelettique :

Le muscle strié squelettique est l'organe effecteur de la motricité dite somatique, qui regroupe l'ensemble des fonctions permettant à l'organisme de se déplacer ou d'interagir avec son milieu. Le muscle assure ce rôle de par sa fonction contractile, qui va nécessiter un apport énergétique important. Par ailleurs, le muscle joue un rôle majeur dans l'homéostasie glucidique par ses propriétés de capture du glucose et dans l'homéostasie protéique en tant que source d'acides aminés (*Melzer et al., 1995*).

### 5. Fonction contractile du muscle squelettique :

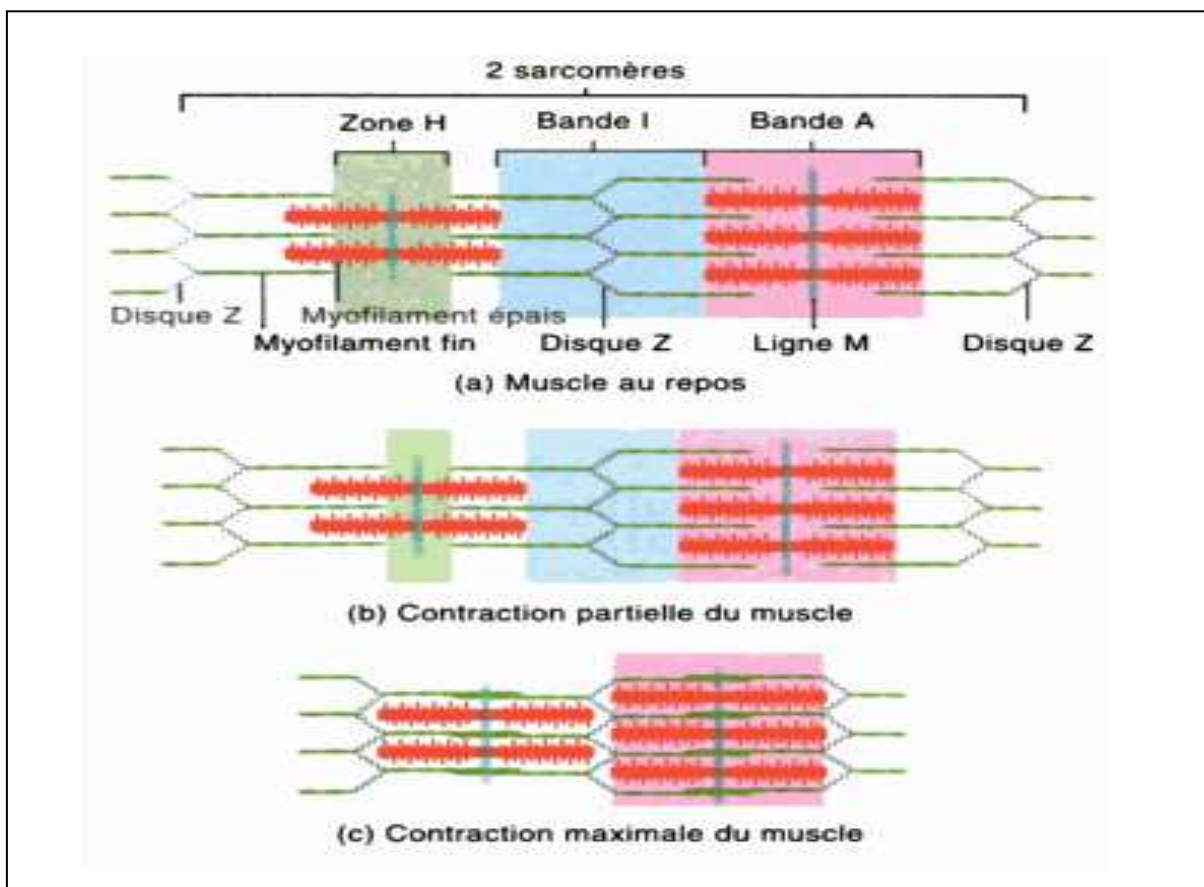
Dans les muscles striés, la contraction musculaire est provoquée suite à une augmentation en calcium consécutive à la dépolarisation électrique de la membrane plasmique (Figure 8) et s'interrompt suite au repompage du calcium dans le RS. Le lien fonctionnel entre la stimulation électrique de la fibre musculaire et sa contraction est appelé couplage d'excitation-contraction (EC) (Melzer *et al.*, 1995). Ce couplage se produit au niveau des triades et est assurée par trois protéines clé.



**Figure 08 :** L'arrivée du potentiel d'action au niveau des triades permet le relargage de calcium dans la fibre musculaire (Melzer *et al.*, 1995).

La première de ces protéines, le récepteur de la dihydropyridine (DHPR), canal calcique de type L voltage dépendant, est situé au niveau de la membrane du tubule-T. Lorsqu'un potentiel d'action est transmis depuis la jonction neuromusculaire jusqu'aux tubules-T, il active les DHPR, provoquant une interaction mécanique avec la deuxième protéine clé, le récepteur à la ryanodine (RyR) localisé sur la membrane adjacente du RS. L'activation des RyR (Figure 08) provoque un relargage de calcium du RS dont la concentration en calcium est 10 000 fois supérieure à celle du cytosol, augmentant d'au moins

dix fois la concentration calcique intra cytoplasmique. Le calcium libéré se combine avec la troponine, qui change de conformation, éloignant le complexe troponine-tropomyosine des sites de liaison de la myosine sur l'actine. Une fois ces sites libres, les têtes de myosine s'y fixent et se déplacent le long du myofilament d'actine. Celui-ci est alors entraîné vers la ligne M, provoquant le rapprochement des disques Z. Ce mécanisme est à l'origine du raccourcissement du sarcomère, et à plus grande échelle, de l'ensemble de la fibre musculaire (Figure 09) (Felig and Wahren 1975; Essen 1977; Wahren 1977).



**Figure 09:** Mécanisme de glissement des myofilaments lors de la contraction musculaire dans deux sarcomères adjacents (Felig et Wahren 1975).

Tant que la propagation des potentiels d'action se poursuit, les canaux de libération du calcium restent ouverts et les ions calcium diffusent dans le cytosol plus vite qu'ils ne sont pompés en direction inverse par les pompes calciques à transport actif du RS, appelées Sarco/Endoplasmic Reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPases (SERCA), troisième protéine clé. Une fois que le dernier potentiel d'action s'est propagé, les canaux de libération du calcium se ferment, les

pompes SERCA (Figure 08) renvoient le calcium dans le RS faisant rapidement diminuer la concentration calcique du cytosol. Le muscle entre alors en phase de relaxation (*Felig et Wahren*).

La fonction contractile du muscle requiert une production énergétique importante. Différentes voies métaboliques peuvent être mises en jeu et implique diverses molécules telles que l'adénosine triphosphate (ATP), le glucose ou les acides gras (*Felig et Wahren 1975*).

Le muscle est composé de trois types de fibres : les fibres oxydatives lentes, les fibres oxydatives-glycolytiques rapides et les fibres glycolytiques rapides.

Les fibres lentes sont riches en myoglobine et en mitochondrie, dans lesquelles l'énergie sous forme d'ATP sera produite soit de la réduction des acides gras ou de la conversion du glucose en lactate. Elles sont capables d'effectuer des contractions soutenues et prolongées. Elles sont adaptées au maintien de la posture et aux activités d'endurance. Les fibres glycolytiques rapides, quant à elles, tirent leur énergie uniquement du glycogène stocké par la cellule. Les réserves de glycogène sont converties en glucose qui, par les réactions de la glycolyse, va libérer l'ATP nécessaire à la cellule. Les stocks de glycogène sont rapidement consommés et ne permettent que des efforts intenses de courte durée. Quant aux fibres oxydatives-glycolytiques rapides, elles ont un métabolisme énergétique intermédiaire aux deux autres types de fibres et elles contribuent à des activités comme la marche et le sprint.

Le muscle a également un rôle important dans la régulation énergétique du reste de l'organisme. Lors d'un apport important en glucose, l'insuline, hormone régulant la glycémie, va activer le stockage du glucose dans le foie, mais également son transport et stockage au niveau des muscles et des tissus adipeux. Ces réserves vont servir de substrat direct pour alimenter le muscle, mais seront aussi utilisées par l'organisme en cas de besoin. De même, le muscle est un réservoir de protéines, représentant environ 50 % de la masse des protéines corporelles. En cas de diète, il est en mesure de dégrader ses propres protéines et de relarguer les peptides et acides aminés nécessaires à la synthèse de nouvelles protéines, au transport d'azote ou comme précurseurs de la gluconéogenèse au niveau du foie pour l'organisme (*Fardeau et al., 1996*).

## CHAPITRE II: La dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker

### 6. Historique

Le terme général "dystrophie musculaire" désigne plusieurs maladies héréditaires qui affectent différents types de muscle. Ces maladies se traduisent par une dégénérescence et une atrophie des fibres musculaires (*Webster et al., 1990*).

En 1830 La dystrophie musculaire est reconnue comme une maladie (*Emery et al., 1995*), la forme de dystrophie musculaire la plus répandue et la plus sévère est la dystrophie musculaire de Duchenne, elle doit son nom à Guillaume Duchenne (ou Guillaume Benjamin Amand Duchenne, 1806-1875) qui en fit la description en 1858. Guillaume Duchenne est un neurologue français, il est originaire de Boulogne et il est aussi nommé Duchenne de Boulogne. Il fut le fondateur de la neurologie.

En 1868, le Docteur Duchenne de Boulogne publie les premières descriptions de la dystrophie musculaire qui portera son nom. Ce médecin généraliste décrit dans les Archives générales de Médecine une nouvelle forme de maladie musculaire à propos d'une série personnelle de 13 cas de garçons qui développent durant l'enfance une faiblesse musculaire progressive avec un aspect initial pseudo hypertrophique et un décès par insuffisance respiratoire vers 15 ans.

En 1886, Gowers observa que les cas isolés de dystrophie étaient plus rares que les cas familiaux avec des antécédents du côté de la mère. Il observa même qu'une femme pouvait avoir des enfants dystrophiques dont les pères étaient différents. Il décrivit aussi la manière que ces enfants se levaient d'une position couchée jusqu'à se mettre debout (*Dunant et al., 2003*)

Dans les années 1950, le caractère héréditaire des maladies neuromusculaires est mieux identifié et contribue à caractériser chacune d'entre elles, grâce en particulier à leur mode de transmission. La myopathie de Duchenne, par sa transmission récessive liée à X.

En 1955, Becker et Kiener décrivent la dystrophie musculaire la moins sévère avec une évolution lente. Elle se caractérise par un début durant l'enfance ou l'adolescence et une transmission récessive, liée au chromosome X

En 1982, la localisation sur le bras court du chromosome X de l'anomalie (bande Xp21.2).

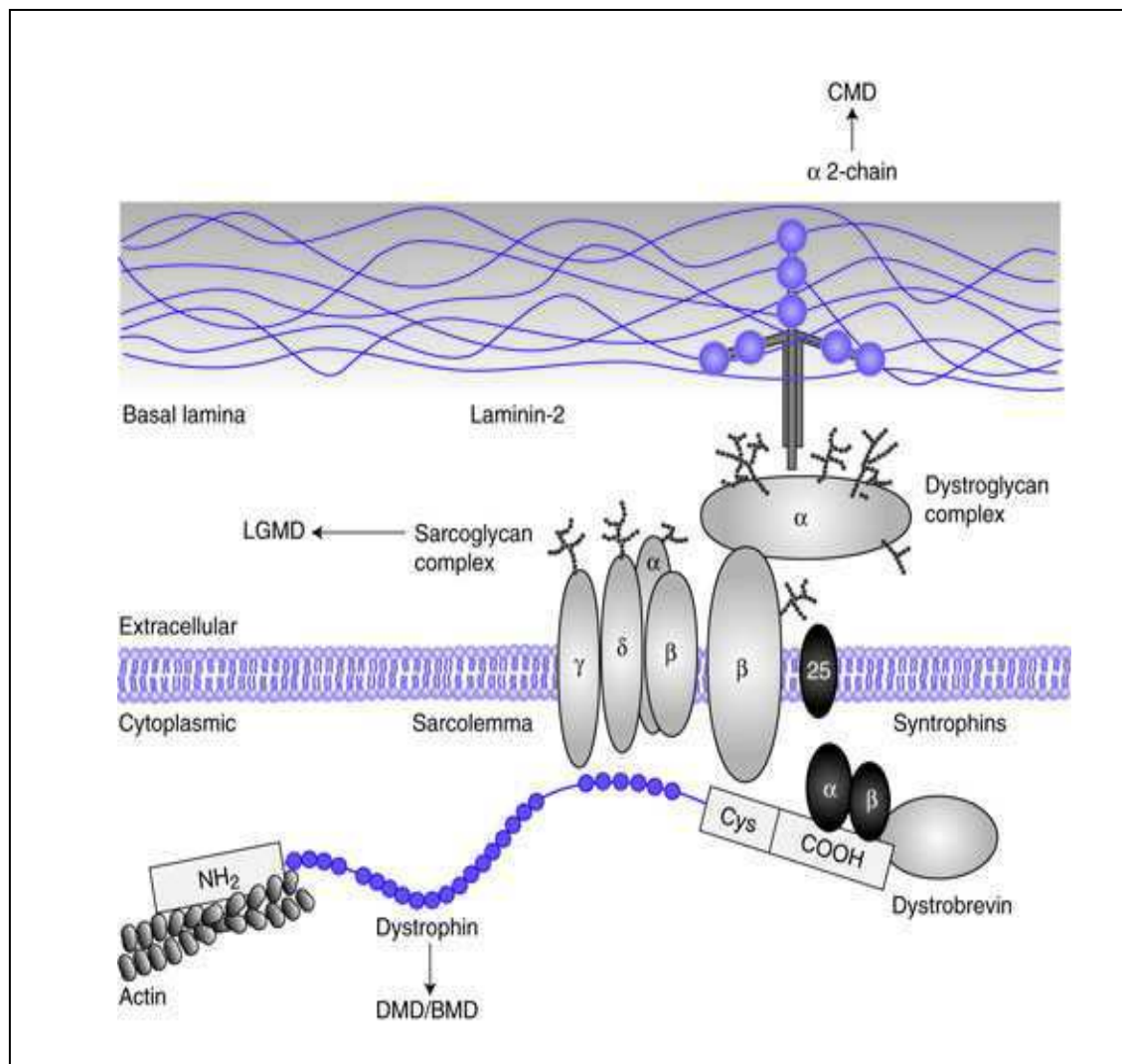
En 1986, identification du gène (gène DYS) et 1987 identification de la protéine codée par ce gène DYS : la dystrophine. Son absence ou son anomalie entraîne l'apparition d'une maladie de Duchenne ou de Becker. L'étude génétique, moyen de compréhension des

mécanismes responsables de la maladie, est un outil de diagnostic avant d'être, dans le futur, un outil de traitement (*Dr. Christian et al., 1982*).

### 7. Définition de la dystrophie musculaire :

Ce groupe de pathologies concerne des atteintes de la cellule musculaire avec pour mécanisme une altération du gène codant pour une protéine de structure. Elles ont en commun un élément anatomopathologique, la nécrose-régénération, témoin de la destruction et de la cicatrisation répétée du tissu musculaire.

De nombreuses protéines sont impliquées dans l'architecture cellulaire et nécessaire à la cohésion membranaire lors des phénomènes de contraction, elles constituent le complexe membranaire associé à la dystrophine qui est représenté dans la figure 10 (*Jones et al., 2001*).



**Figure 10 :** Complexe de protéines membranaires associées à la dystrophine

(*Bonnemann et al., 1996*).

### 8. classification des dystrophies musculaires :

La classification des dystrophies musculaires a largement évolué au cours du 20<sup>ème</sup> siècle. Depuis le début du siècle la classification était liée aux concepts chimiques, c'est au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle que la notion d'hérédité fut introduite avec la classification de Walton et Natrass qui distinguent les dystrophies musculaires liées au chromosomes X, des dystrophies à transmission autosomique dominante regroupant les maladies décrites par Landouzy et Déjerine et les dystrophies à transmission autosomique récessive avec un groupe hétérogène de myopathies des ceintures décrites (*Bushby et al., 2009*).

D'année en année, la classification des dystrophies musculaires n'a cessé d'évoluer et ce en tenant compte des trois approches différentes : clinique, anatomopathologique et génétique (*Muntoni et al., 2003*).

**a)- L'aspect clinique :**

Qui tient compte de l'âge du début de la maladie, du mode aigue ou chronique de la topographie de l'atteinte musculaires et de son évolution, ainsi que de l'existence de signes associés comme l'atteinte encéphalique, cardiaque ou oculaire (*Muntoni et al., 2003*).

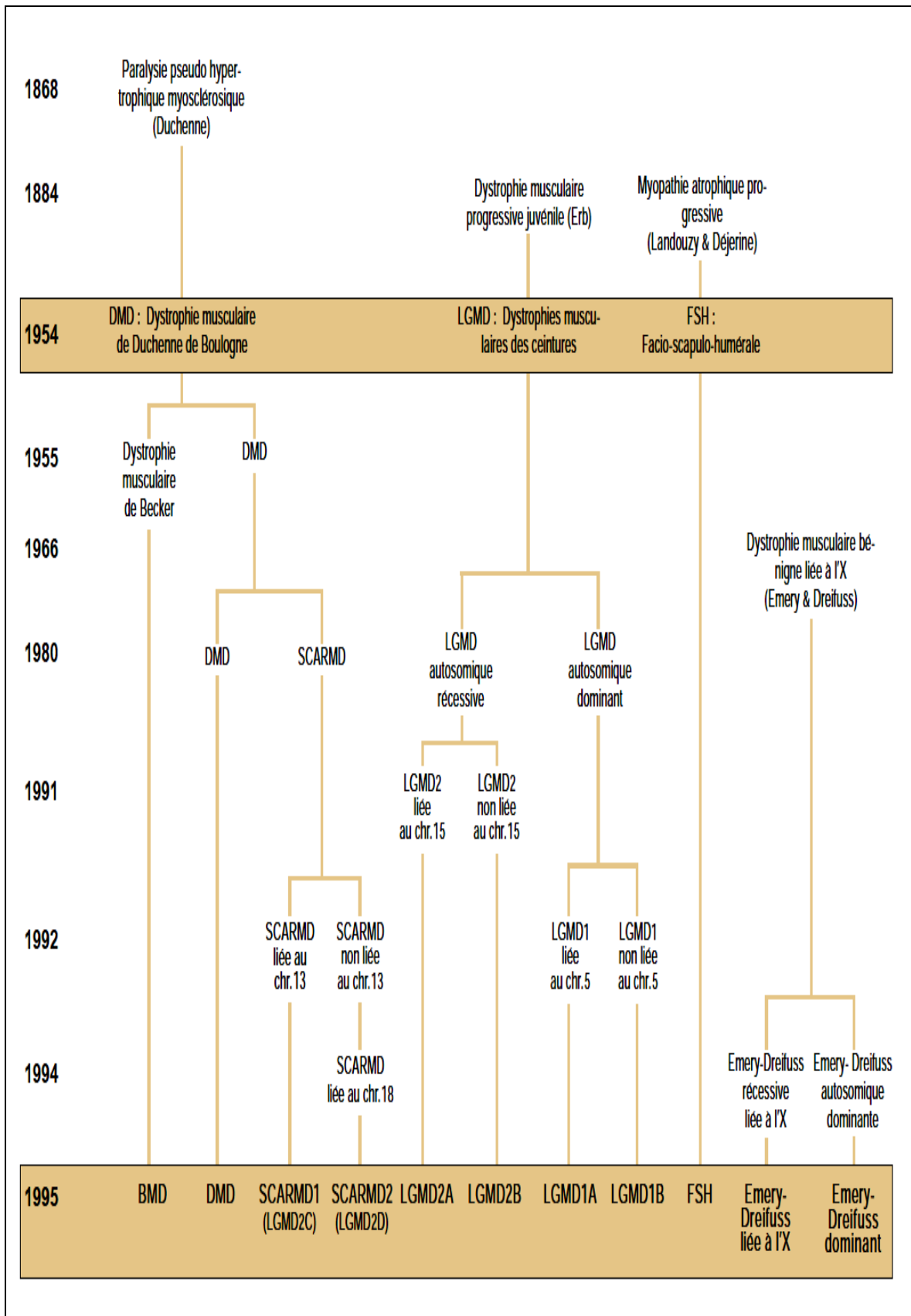
**b)- L'aspect anatomopathologiques :**

Des dystrophies sans caractères de la désorganisation architecturale, des modifications de la répartition des différents types de fibres ou des centralisations moléculaires (*Muntoni et al., 2003*).

**c)- Aspect génétique :**

permet une différenciation selon le mode d'hérédité : lié au chromosome X pour l'EDMD (pour « Emery-Dreyfus muscular dystrophy »), la DMD (Duchenne muscular dystrophy) et la BMD (Becker muscular dystrophy), autosomique récessif pour les CMD (congenital muscular dystrophy), autosomique dominante pour la FSHD (facio-scapulo-humeral dystrophy) et l'OPMD (oculo-pharyngeal muscular dystrophy), autosomique dominante ou récessif pour les LGMD (limb girdle muscular dystrophy). Actuellement les localisations chromosomiques sont définies pour un grand nombre de dystrophies musculaires (*Petiot et al., 2004*).

**Figure 11:** Évolution de la classification des dystrophies musculaires progressives



## 9. Le gène de la dystrophines :

### 9.1. Identification et localisation du gène de la dystrophine :

Le gène de la dystrophine a été identifié et cloné en 1986 (*Monaco et al., 1986*). On l'appelle DMD (Duchenne Muscular Dystrophy) (*Ahn et al., 1993*). Ce gène est composé de 2400 kb. La séquence codante représente seulement 0,5 % de la longueur totale soit 11 kb. Elle est répartie en 79 exons séparés par des introns allant jusqu'à 200 kb, Il est à l'origine de la transcription d'une grande quantité d'ARNm différente qui aboutit à une variété de formes de dystrophine de longueur différente. Il est localisé en Xp21 (*Kunkel et al., 1985*). C'est le plus grand gène connu. Il correspond à environ à 1% du génome et de 1 à 5 % du chromosome X (*Kunkel et al., 1989*).

Ce gène code pour différentes isoformes de dystrophine dont trois pleines longueurs et quatre séquences courtes (*Muntoni et al., 2003*), la localisation chromosomique du gène impliqué dans la dystrophie musculaire de Duchenne a été suspectée précocement du fait de son mode de transmission caractéristique de l'implication du chromosome X). En effet la maladie affecte presque uniquement des garçons (dont le chromosome X provient de la mère).

De plus elle se transmet dans deux tiers des cas environ par des mères non atteintes mais « conductrices » ou « porteuses », qui possèdent un chromosome X «normal» et un autre porteur de l'anomalie génétique (*Gowers, 1886*).

La transmission mendélienne récessive et liée au sexe favorisait une localisation sur le chromosome X. La seule manière de découvrir le gène DMD était de procéder au clonage positionnel.

La localisation du gène DMD dans une région précise du chromosome X s'est appuyée sur trois sortes d'information génétique :

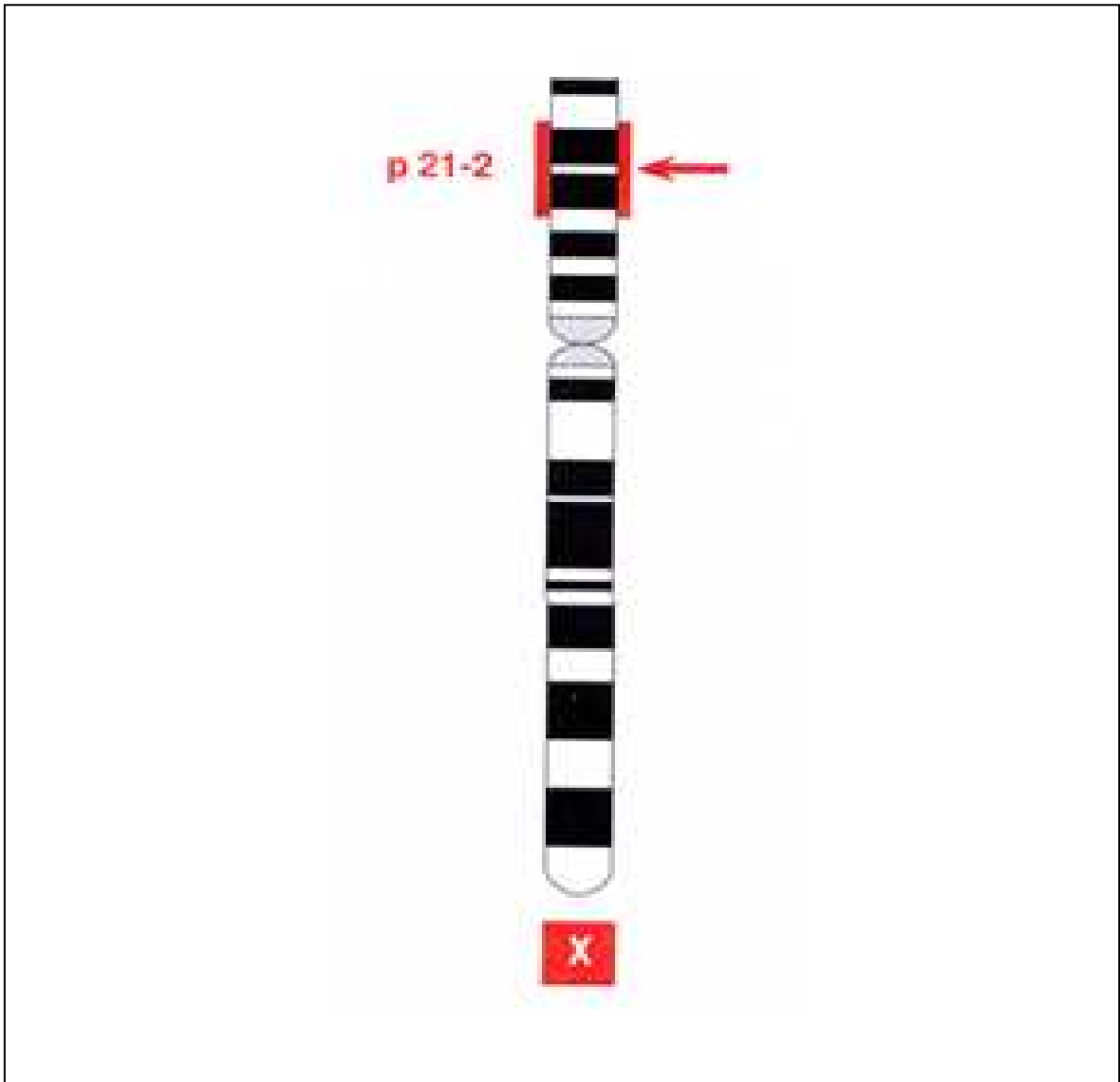
- 01- L'observation exceptionnelle de filles atteintes de DMD dont le caryotype révèle une translocation équilibrée entre le chromosome X et un autosome avec un point de cassure sur le chromosome X toujours situé en Xp21.2.

Le gène situé au niveau de ce point de cassure serait donc à l'origine de la DMD (*Koenig et al., 1987*) (Figure 12).

On a remarqué qu'au cours des stades précoces de l'embryogenèse du sexe féminin une inactivation aléatoire de la transcription de l'un des deux chromosomes X se met en place. Les gènes du chromosome X inactivé ne sont pas transcrits dans les types cellulaires issus des cellules tandis que les gènes de l'autre chromosome sont exprimés.

Les filles ayant une translocation dans le chromosome X actif ne pourra pas fournir un produit fonctionnel du gène DMD car le point de cassure détruit le gène DMD et le gène normal porté par le chromosome X inactivé reste silencieux.

Elles se retrouvent ainsi dans la même situation qu'un garçon myopathe ; c'est à dire dépourvues de gène DMD normal (*Pasternak ,2003*).



**Figure 12:** Le chromosome X observées chez des filles atteintes de myopathie de Duchenne (*Pasternak ,2003*).

2- l'observation d'un patient présentant une association de pathologies à savoir une myopathie de Duchenne, une granulomatose chronique septique, une rétinite pigmentaire Cette association de pathologies portées toutes par le chromosome X ne pouvait être fortuite

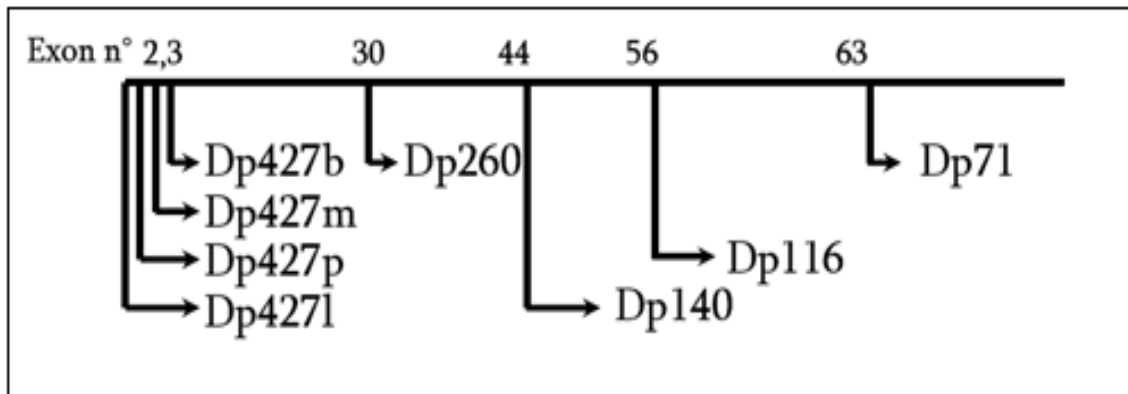
et l'analyse caryotypique des cellules du patient confirma l'existence d'une micro délétion interstitielle de la bande Xp 21,2 et d'une partie des bandes Xp21, 1 et 3.

La taille de cette délétion pouvait être estimée à plus de 3 méga bases (*Pasternak, 2003*).

3- Des sondes spécifiques de locus polymorphes du chromosome X se sont toujours révélées liées à (ou à proximité de) la région Xp21.2 dans des translocations Xp21.2. En utilisant ces sondes et en prenant appui sur des analyses de marches sur le chromosome X. Il a été conclu que certains clones (tel le clone pERT87), contenait de l'ADN du gène DMD ou d'une séquence très proche. On a pu grâce à ce clone d'assembler 220 kb d'ADN génomique à la suite de l'isolement du clone initial pERT87.

Une séquence conservée au cours de l'évolution avec un transcrit d'ARNm de grande taille (14 kb) a aussi pu être isolée dans les cellules musculaire. Cet ARNm codait une protéine de grande taille de 3685 acides aminés. De plus les expériences d'hybridation ont montré que ce transcrit était présent dans les cellules musculaires normales et pas dans les cellules de malades portant la délétion en Xp21.2.

A l'issu de toutes ces analyses menées on a pu isoler des séquences du DNA très proches du locus DMD et même intragéniques, et cela à partir de l'exploitation de deux principaux remaniements chromosomiques (translocation X-21 portée par une fille myopathe et délétion interstitielle en Xp21 (*Bernard, 1999*).



**Figure 13 :** Organisation du gène DMD. Localisation des promoteurs tissus spécifiques de la Dp427 et des promoteurs internes responsable de l'expression des produits courts du gène DMD (b: brain; m: muscle; p: cellule de Purkinje; l: lymphocyte) (*Blake et Kröger, 2000*).

## 9.2. Structure et organisation du gène de la dystrophine :

La cartographie du gène de la dystrophine et l'établissement de son organisation ont été rendus possible par l'isolement successif de sondes introniques, intragéniques et des sous clones d'ADN complémentaire.

La taille de ce gène est estimée à 2,4 mégabases, taille record d'un gène à ce jour, soit 1500 fois la taille du gène de la  $\beta$  globine.

Le gène DMD est constitué de taille moyenne de 160 paires de bases. La taille des introns allant de quelques centaines de pb à 300 pb. La séquence codante proprement dite ne représente que 0,6 % de la longueur totale du gène totalisant 13993 paires de bases, celle des introns occupant 99,4 %. Taille record d'un gène à ce jour la séquence totale mesure 2,3 mégabases soit environ 1% de la longueur totale du chromosome X.

L'ARN de la dystrophine d'une taille de 14 kb s'exprime de façon prédominante au niveau du muscle lisse, squelettique et cardiaque et de façon moindre au niveau du cerveau et d'autres tissus (*Koenig et al., 1987*).

### **9.3. Isolement et clonage du gène :**

L'isolement des premières portions du gène a été effectué par Monaco et coll. En 1986, et le séquençage complet par Koenig et coll en 1987.

A ce jour quatre isoformes longues et cinq produits courts codés à partir du gène DMD ont été mises en évidence (*Koenig 1987 ; Monaco, 1986*).

## **10. La protéine dystrophine :**

### **10.1. Localisation de la protéine de la dystrophine :**

C'est une protéine qui est localisée sous le sarcolemme où elle forme un réseau cytosquelettique dans le muscle normal. Elle constitue 2% du sarcolemme et 50% du cytosquelette sarcolemmale. Cette protéine est impliquée dans l'ancrage des protéines du sarcolemme aux protéines cytosquelettiques (*Brown et Hoffman, 1988*).

Cette protéine a été découverte en 1987 grâce à la génétique inverse (*Koenig et al., 1987*) qui constitue une des approches pour l'étude des maladies héréditaires.

La dystrophine peut être détectée au niveau de la membrane plasmique de la fibre musculaire par les techniques d'immunofluorescence, à l'aide d'anticorps anti-dystrophine (*Hoffman et al., 1987*).

### **10.2. Structure de la dystrophine :**

La structure de la dystrophine est relativement bien conservée entre les espèces humains, rongeurs et poulet (*Lemaire et al., 1988*). Sa structure primaire a été déduite des nucléotides de l'ARN messager de 14 kb transcrit à partir du gène DMD (*Leger et al., 1991*). Elle possède un poids moléculaire de 427 KDa (Marques, 2004), de forme allongée et articulée composée de 3685 acides aminés (*Sadoulet et al., 1997*).

La dystrophine est constituée de 4 domaines fonctionnels (*Koenig et al., 1988*), et de 4 régions charnières riches en proline qui la rendent plus flexible (figure14) (*Hoffman, 1999*).

**a) Le domaine N-terminal :**

Est composé de plus de 240 acides aminés et se lie à l'actine. Ce domaine comporte 3 régions distinctes ABS1, 2 et 3 (*Ahn et Kunkel, 1993*), et permettrait à chacune l'interaction avec la  $\gamma$ - actine cytosquelettique qui à son tour joue un rôle dans l'ancrage de la dystrophine à la région sous sarcolemmale (*Stromer, 1998*).

**b) Le domaine central :**

Est le plus gros fragment, suit celui de la liaison à l'actine, il est composé de 2840 acides aminés répartis en 24 séquences répétées similaires aux éléments hélicoïdaux de la spectrine comporte 4 régions charnières riches en résidus proline conférant à la dystrophine sa flexibilité (*Koenig et Kunkel, 1990*).

La quatrième zone charnière comporte en outre un domaine nommé WW impliqué dans les interactions entre protéines notamment entre dystrophine et la  $\beta$ -dystroglycane (*Rentshler et al., 1999*), protéine transmembranaire appartenant au complexe protéique associé à la dystrophine (*Sadoulet et al., 1997*).

**c) Le domaine riche en cystéine :**

Composé de plus de 280 acides aminés, comporte deux sites potentiels de fixation au calcium, EF1et EF2 (*Koenig et al., 1988*), sites également impliqués dans l'interaction avec la  $\beta$ - dystroglycane (*Rentshler et al., 1999*), et un site de fixation potentiel du zinc, le domaine ZZ (*Ponting et al., 1996*).

**d) Le domaine C- terminal :**

Est composé de 320 acides aminés et contient le site de liaison à la dystrobrevine et aux syntrophines, protéines cytoplasmiques sous sarcolemmales (*Blake et al., 1998*). Cette partie de la molécule interagit avec la membrane plasmique par l'intermédiaire d'une des glycoprotéines associées à la dystrophine, la  $\beta$ - dystroglycane (*Towbin, 1998*). Il contient également un site CC de fixation à l'actine (*Hance et al., 1999*).

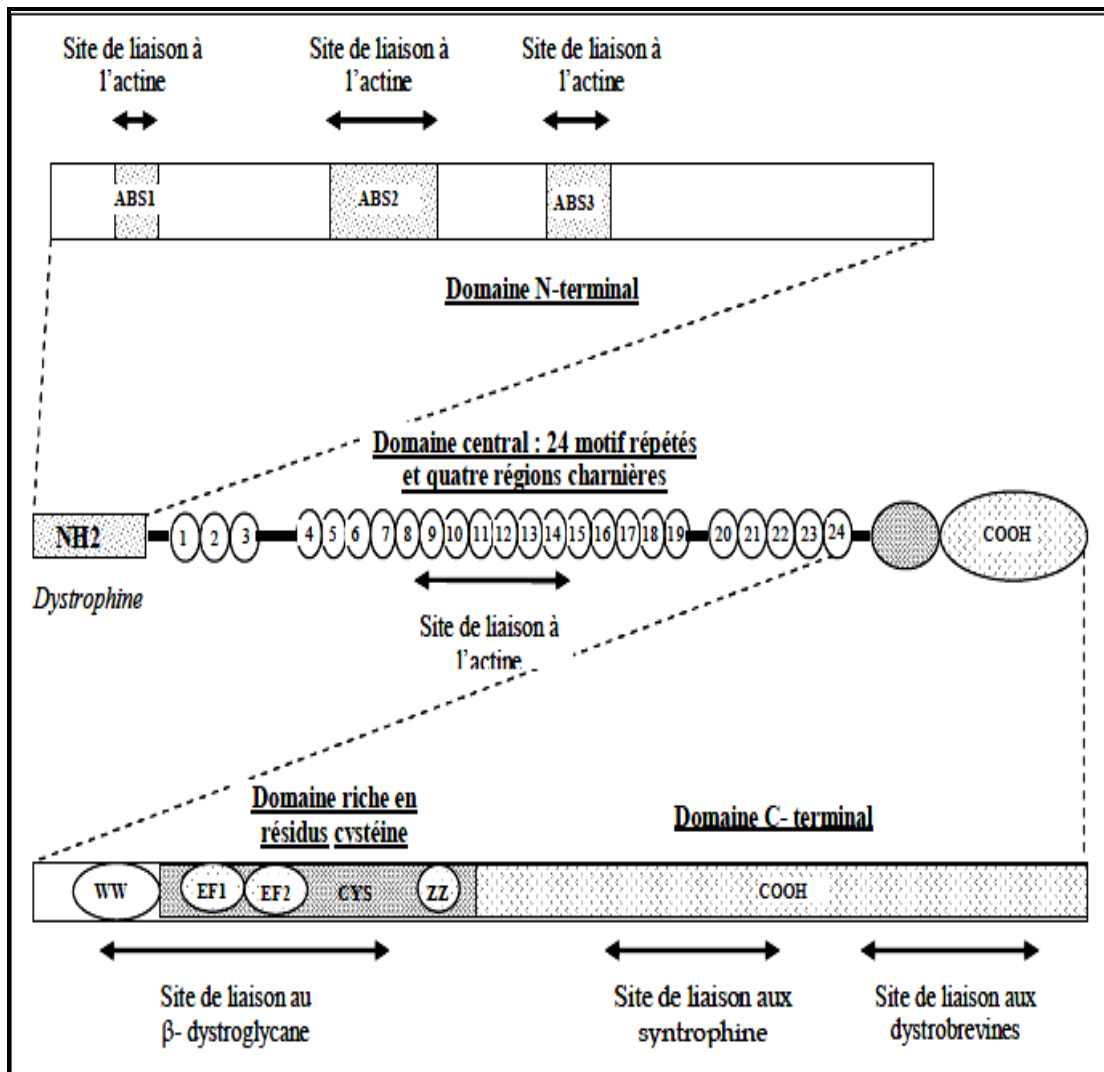


Figure 14 : Représentation schématique de la dystrophine (Koenig *et al.*, 1990).

### 10.3- Isoformes de la dystrophine :

Il existe deux types d'isoformes :

#### 10.3.1-Isoformes longues de 427 kDa :

Quatre promoteurs spécifiques de tissu situés à l'extrémité 5' du gène DMD produisent un ARN messager de longueur totale (14kb), à l'origine de quatre isoformes de 427kDa dont la dystrophine musculaire (tableau 01).

**a) Isoforme cérébrale ou C-dystrophine** ou B-dystrophine (Dp427-B) : issue du promoteur PB (B pour brain), actif dans le cortex et de l'hippocampe (Olive *et al.*, 1997).

**b) Isoforme musculaire ou M-dystrophine (Dp427-M)** : issue du promoteur PM (M pour muscle), actif principalement dans le muscle, et faiblement dans les cellules gliales (Culligan *et al.*, 1998).

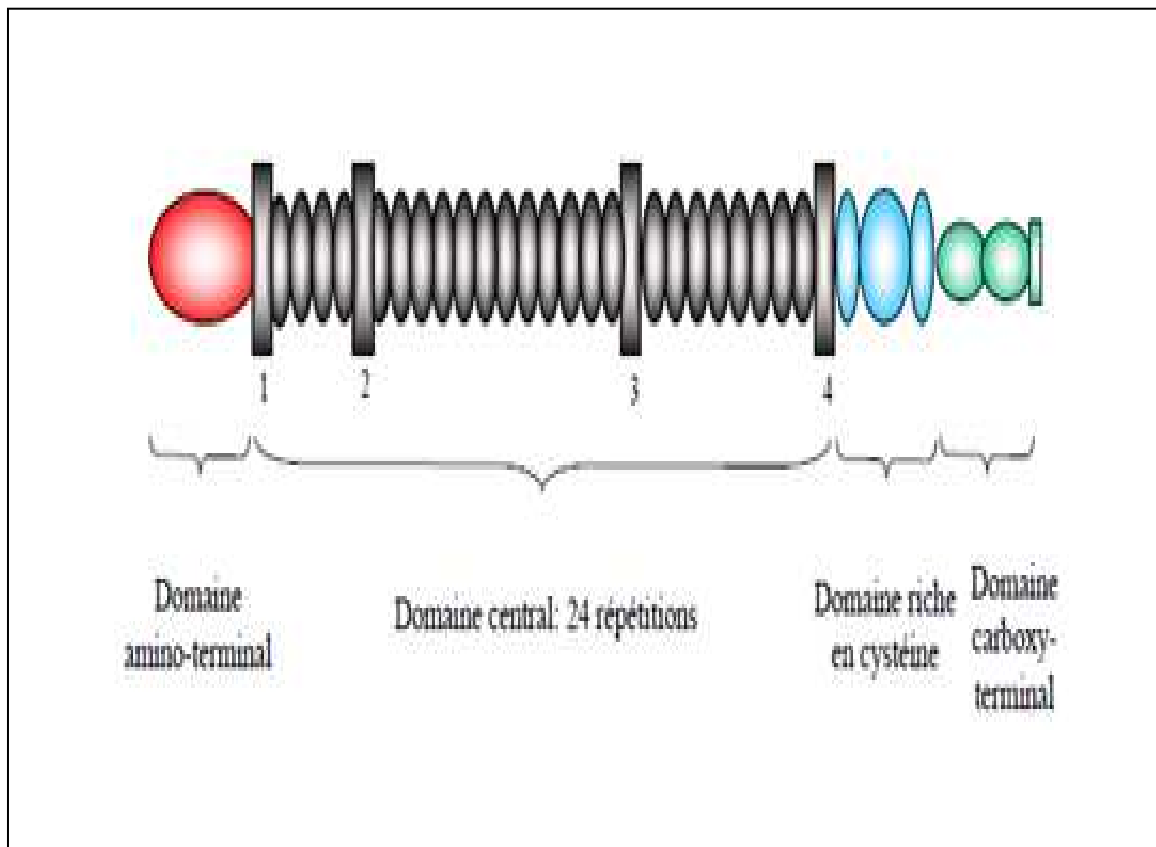
c) **Isoforme des cellules de Purkije cérébelleuses** ou P-dystrophine (Dp427-P) : issue du promoteur PP (P pour Purkije cell) (*Towbin, 1998*).

d) **Isoforme lymphocytaire** ou L- dystrophine (Dp427-L)

### 10.3.2- Isoformes de plus faible poids moléculaire :

Quatre autres promoteurs également spécifique de tissu, sont à l'origine d'ARN messager incomplets et d'isoformes de la dystrophine de plus faible poids moléculaire.

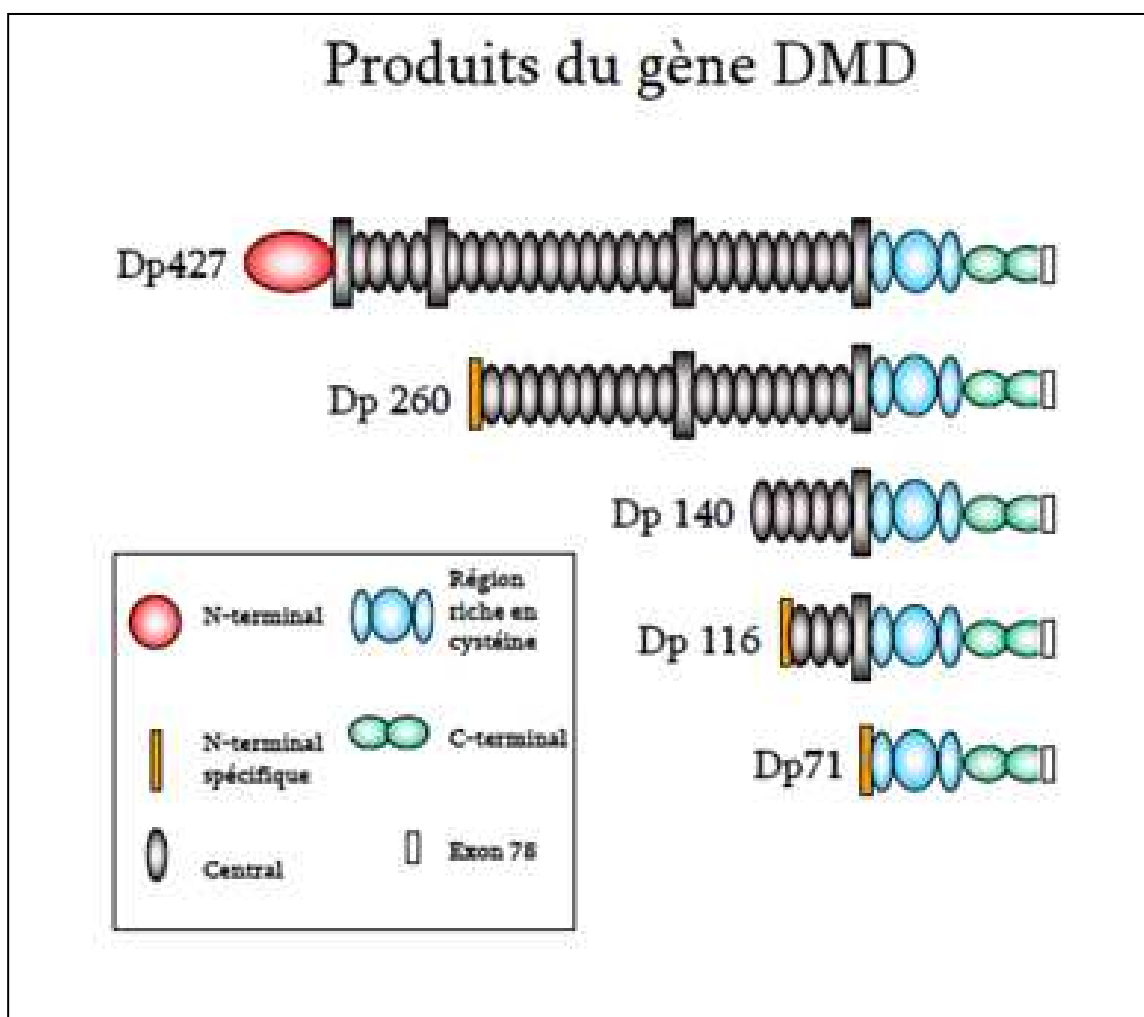
Ces isoformes de faible poids moléculaire sont : Dp71, Dp116, Dp140 et Dp260 (*Culligan et al., 1998*).



**Figure 15** : Schématisation de la structure de la dystrophine Dp427 avec ces quatre domaines: -domaine amino-terminal de liaison à l'actine, -domaine central fait de répétitions et des 4 zones charnières, -domaine riche en cystéine comportant de nombreux motifs de liaison, -domaine carboxy-terminal spécifique des dystrophines et permettant la liaison au protéines cytoplasmiques du complexe (La dystrophine et ses 4 domaines) (*Culligan et al., 1998*).

**Tableau 01** : les isoforme de la dystrophine (*Amann et al., 1999*).

Nom de l'isoforme	Poids moléculaire en (KDa)	Taille du transcrit (kb)	Exons du gène DMD	Promoteur	Distribution tissulaire chez l'adulte
Isoformes longues					
M-dystrophine	427	14	1-79	P <sub>M</sub> (M :muscle)	Muscle(lisse. squelettique cardiaque
B-dystrophine	427	14	1-79	P <sub>B</sub> (B :brain)	Encéphale
P-dystrophine	427	14	1-79	P <sub>p</sub> (purkinje cell)	Cervelet
L-dystrophine	427	14	1-79		Lymphocytes
Isoformes courtes					
Dp 260	260		30-79		Rétine
Dp140	140	7.5	51-79	Dans l'intron 44 du gène DMD	Encéphale et rien
Dp116	116	5.2	56-79	Entre les exons 55 et 56 du gène DMD	Ubiquitaire
Dp71	71	4.5	63-79	Entre les exons 62 et 63 du gène DMD	Lymphocytes



**Figure 16** : Schématisation de la structure de la dystrophine et des 4 produits courts issues du gène DMD (Culligan et al., 1998).

#### 10.4. Rôle de protéine la dystrophine :

De nouvelles mutations affectant le gène de la dystrophine sont constamment répertoriées, ceci amène à une meilleure connaissance de la structure de la dystrophine, son expression, ses associations moléculaires, ses isoformes et ses homologues sont mieux connus, il est frappant de noter que les rôles exacts de la dystrophine demeurent hypothétiques.

Des effets de son absence et des analogies structurales qu'elle peut présenter avec d'autres protéines, découlent les principales suppositions concernant les fonctions de la dystrophine (Benseghier, 2006).

##### 10.4.1. Les hypothèses d'un rôle structural de la dystrophine :

**a) Maintien de la stabilité membranaire :**

Dans le muscle squelettique, l'association de la dystrophine à la membrane sarcolemmale est supposée maintenir la stabilité membranaire, essentielle notamment lors de la contraction musculaire (*Towbin, 1998*). Cette hypothèse découle notamment de l'analogie structurale que présente le domaine central de la dystrophine avec la spectrine (*Koenig et al., 1988*).

L'activité mécanique augmente la proportion de fibres dégénératives (incorporant un colorant vital), suggérant que la dystrophine apporte au sarcolemme une résistance mécanique aux «stress» subits pendant l'alternance contraction/relaxation musculaire (*Petrof et al., 1993*).

**b) Fonctions particulières dans des zones spécialisées :**

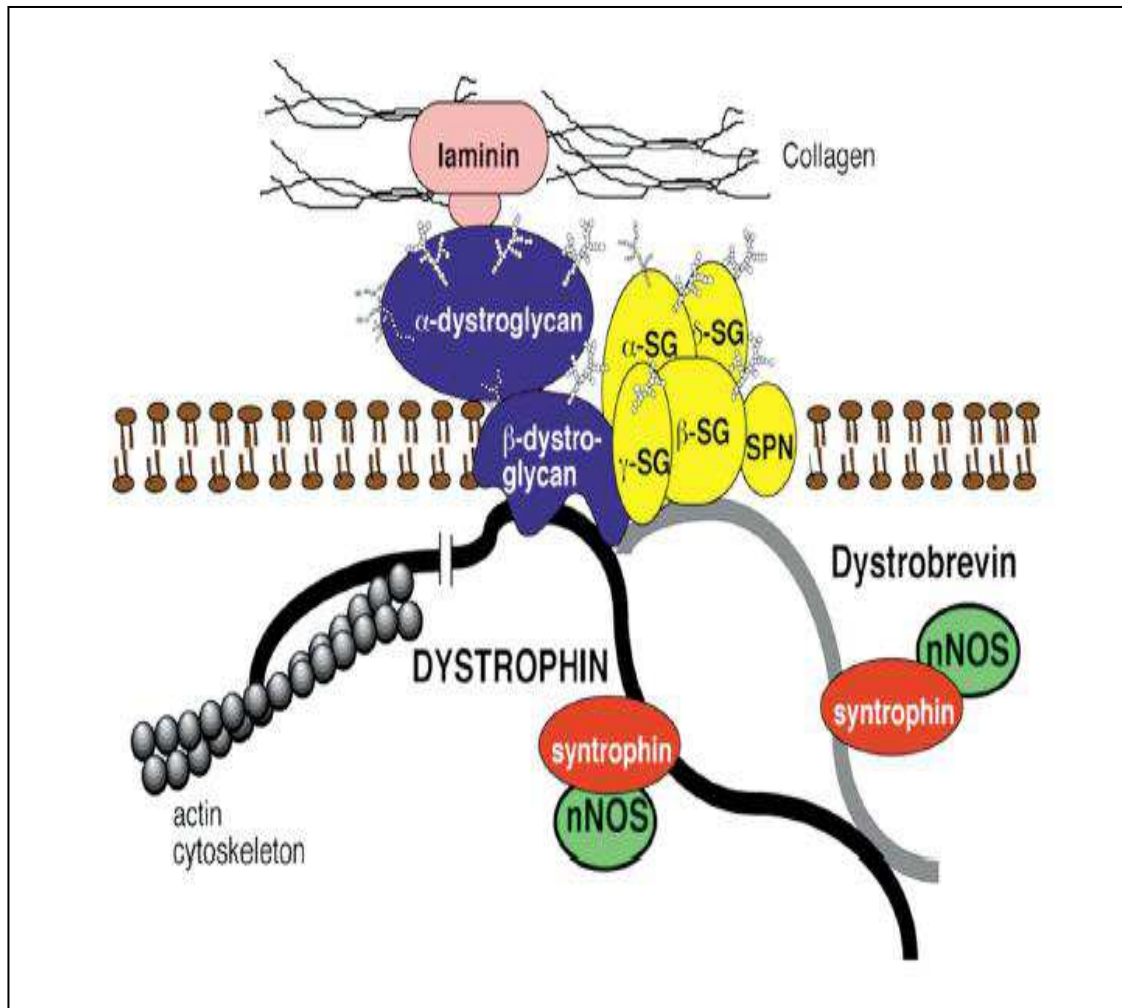
Au niveau des jonctions neuromusculaires, la dystrophine est exprimée dans les «creux» membranaires, riche en canaux sodiques voltages dépendent, et absente des «crêtes», où se situent les récepteurs de l'acétylcholine. La relative abondance de la dystrophine dans ces régions spécialisées suggère qu'elle pourrait participer à leur organisation topographique (*Ahn et Kunkel, 1993*).

**10.4.2. Les hypothèses d'un rôle métabolique (un rôle dans le métabolisme calcique) :**

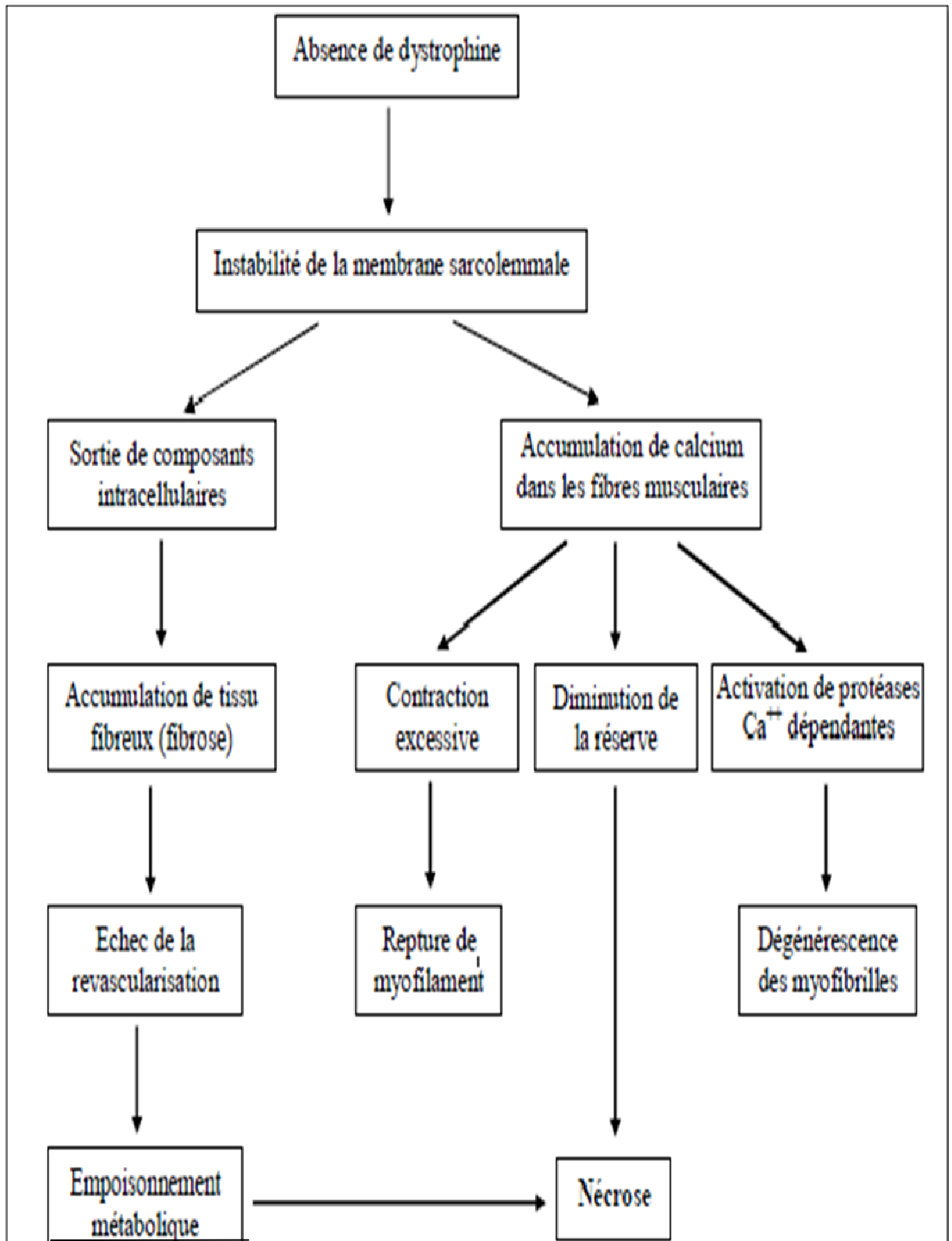
L'observation dans le muscle de l'homme et de souris déficient en dystrophine de concentrations intracellulaires élevées en calcium d'une augmentation de l'activité des canaux ioniques calciques et de modifications de l'activité des protéases sensibles au calcium, suggère que la dystrophine pourrait jouer un rôle dans le métabolisme calcique. Toute fois ce rôle pourrait être indirect, via la stabilisation du sarcolemme, les lésions membranaires dues à l'absence de dystrophine entraînent secondairement un afflux anormal de calcium dans la cellule (*Ahn et Kunkel, 1993*).

**10.5. Le complexe dystrophine, glycoprotéique et protéines associées :**

Le complexe établit un lien entre la dystrophine et la composante majeure de la matrice extracellulaire : la laminine .A ce jour, le complexe associé à la dystrophine (CAD) compte 18 protéines (Figure 17) (*Yoshida et al., 1994*).



**Figure 17** : Schéma du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (*Jeffrey et Chamberlain, 2002*). SPN : Sarcospan, SYN : Syntrophine, Db : Dystrobrevine, NOs : «Nitric oxyde synthase».



**Figure 18:** Enchaînement des dommages causés aux fibres musculaires chez un patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne (Bernard, 1999).

## 11. Les mutations responsables de l'apparition des dystrophinopathies :

La mutation du gène DMD a pour conséquence soit l'absence de production de dystrophine, soit la production d'une dystrophine anormale conformément à l'hypothèse du cadre de lecture. Cette absence conduit à l'instabilité de la membrane plasmique (sarcolemme) et à une augmentation de la perméabilité sarcolemmale ce qui a pour conséquence une libération dans le sérum de créatine phosphokinase et l'entrée massive et incontrôlée de calcium dans les myofibrilles déficientes en dystrophine.

Ce dernier est un événement conduisant à la nécrose cellulaire via divers mécanismes, notamment l'activation des protéases l'hypercontraction de certains sarcomères ou l'entrée active de calcium dans les mitochondries responsable d'une déplétion en ATP (*Nguyen, 2001*).

Les protéines associées à la dystrophine sont produites mais en l'absence de dystrophine elles ne sont pas correctement associées au sarcolemme et sont dégradées, ce qui explique leur diminution en particulier celle de l' $\alpha$ -sarcoglycane (*De Recondo et al., 2001*).

**Tableau 02 :** Mutations du gène DMD à l'origine des phénotypes Duchenne et Becker chez l'homme (*Roberts et al., 1994*).

DMD	MUTATIONS	BMD
65%	délétions et duplications de grande taille	85%
18%	petites mutations non-sens (à l'origine d'un codon stop)	
8%	petites délétions et insertions (de moins de 52 paires de bases).	
7%	petites mutations d'un site d'épissage	7%
< 2%	petites mutations faux-sens (substitution de nucléotide)	8%

### 11.1. Les délétions :

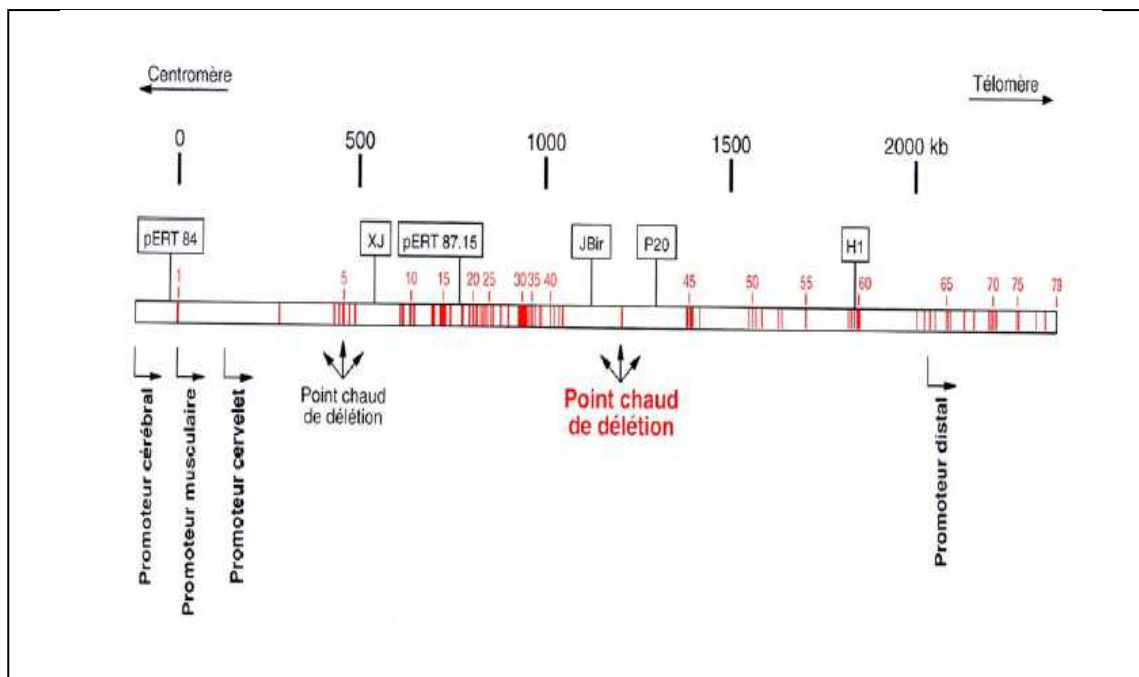
L'analyse systématique de l'ADN de sujets atteints de myopathie de Duchenne ou Becker a permis de montrer que des délétions partielles sont la cause majeure de dysfonctionnement du gène DMD.

Les délétions du gène DMD sont retrouvées dans environ 60 à 65% des cas (*Koenig et al., 1987*). La taille des délétions est très variable. Elle va de 0,5 kb à 2000 kb, voir de rares délétions totales du gène et même de gènes contigus (*Serre et al., 2002*).

L'étude par PCR des exons 3/8/13/43/44/47/48/50/51 et 52 entraînerait la détection de 98% des délétions et duplications (*Koenig et al., 1987*). Les études menées par différentes

équipes ont montré que les délétions touchent préférentiellement deux régions du gène, appelées « points chauds » de délétions. Ces deux régions de prédilection sont situées en région médiane 3' et en région 5' du gène. Les points de cassure les plus fréquemment impliqués sont situés dans les deux plus grands introns du gène (intron 7 et 44 = 120 et 170 Kb) (Barois *et al.*, 1998).

Le premier point chaud concerne les exons 43 à 52 avec un important point de cassure dans l'intron 44. La fréquence des points de cassure dans cet intron n'est pas encore parfaitement comprise. La grande taille de l'intron n'est pas une raison suffisante pour expliquer une telle proportion (30 à 40% selon les auteurs). La recherche de séquences répétées n'a pas permis non plus d'incriminer une haute probabilité de recombinaisons inégales (Serre *et al.*, 2002). Le deuxième point chaud de délétion est dans la région 5' du gène avec des points de cassure dans l'intron 7 dans 10 à 15% des cas selon les auteurs. Dans l'ensemble, les délétions détectées dans cette région couvrent un domaine plus large que le précédent. Enfin, il est à noter que les délétions au-delà de l'exon 60 sont très rares (Figure 19) (Serre *et al.*, 2002).



**Figure 19:** Le gène DMD (Koenig *et al.*, 1987).

**11.2. Les duplications :**

Des duplications partielles ont aussi été identifiées. La localisation de ces duplications est étendue et variable. Moins d'un tiers des duplications est retrouvé dans les points chauds de délétion et il ne semble pas exister de véritable point chaud de duplications quoiqu'il semble se dégager une concentration dans la région 5' du gène (exons 5-7). La fréquence des duplications est estimée de 6 à 7% suivant les laboratoires (*Serre et al., 2002*). Leur mise en évidence nécessite le recours au dosage génique. La présence aléatoire en électrophorèse classique d'un fragment de taille anormale parfois transmis de façon mendélienne, ou encore l'observation en électrophorèse pulsée ou Southern blot d'un fragment d'ADN de taille supérieure à celle attendue démontre la présence de la duplication. En résumé, les duplications et les délétions sont le résultat probable d'une recombinaison, homologue ou non. Un tel événement aboutit à la création de deux nouvelles chromatides sœurs l'un portant une délétion, l'autre une duplication (*Gilgenkrantz, 1990*).

**11.3. Les mutations ponctuelles :**

Environ un tiers des mutations responsables des dystrophies musculaire de Duchenne et de Becker sont associés à des mutations ponctuelles ou à de très petites altérations du gène de la dystrophine qui ne sont détectable ni par Southern ni par PCR. La base de données internationales regroupe actuellement 324 mutations ponctuelles. Ces mutations sont essentiellement de type non-sens, rarement récurrentes et localisées dans tout le gène sans point chaud de mutation. Du fait de la taille du gène, la mise en évidence de ces mutations est particulièrement difficile. Néanmoins, ces mutations conduisent presque toutes à des protéines tronquées, leur recherche peut être réalisée par un test particulièrement adapté au contexte mutationnel : le test PTT (Protein Truncation Test) (*Serre et al., 2002*).

**11.4. Les autres types mutationnels :**

Une insertion intragénique de 220 kb a été rapportée par Bettecken et Muller (1989). Il ne semble pas s'agir ici d'une duplication exonique dans la mesure où l'intensité des bandes obtenues en Southern blot après hybridation à l'aide de sondes d'ADNc est normale. Un réarrangement intronique perturbant un site d'épissage ou une inversion d'un fragment exonique pourrait être à l'origine du phénotype DMD (*Gilgenkrantz, 1990*).

---

## CHAPITRE III : CLINIQUE DE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE ET DE BECKER

### 12. la clinique de la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker:

La définition du phénotype ne fait pas appel à la connaissance du génotype, auquel il n'est qu'incomplètement corrélé, le phénotype est divisé en deux catégories :

- l'âge de la perte d'indépendance locomotrice : avant 13 ans pour la DMD, après 16 ans pour la BMD.
- la quantité de dystrophine détectable dans le muscle par Western-Blot : moins de 3% de la quantité normale de dystrophine dans la DMD, et plus de 20% de la quantité normale de la dystrophine dans la BMD. Ce deuxième critère permet de définir le phénotype d'un individu dystrophinopathe âgé de moins de 16 ans (*Hoffman et al., 1989*).

Le phénotype Duchenne ne présente pas de variation individuelle majeure probablement parce que, chez tous les patients, aucune dystrophine fonctionnelle n'est présente dans le muscle. Par contre le phénotype Becker est très variable car la dystrophine est de taille, de stabilité et de capacité fonctionnelle différente en fonction des individus (*Hoffman et al., 1989*).

#### 12.1. Phénotype de Duchenne :

Le caractère pathologique de la dystrophie musculaire de Duchenne se traduit par une dégénérescence progressive du tissu musculaire. Durant la première année de vie, les nourrissons ne présentent pas de symptômes évidents, mis à part un léger retard de croissance.

Durant leur tendre enfance, les malades ne présentent que rarement des symptômes, même si certains signes cliniques démontrent que le processus dégénératif est déjà amorcé haut taux de créatine phosphokinase (CPK) sérique et nécrose des fibres musculaires (*Prelle et al., 1992*).

Les premiers signes se traduisent par une stature plus courte une difficulté à courir ou à monter les escaliers, des chutes fréquentes et une hypertrophie des mollets (*Brooke et al., 1981*), le signe de Gowers très évocateur est présent à partir de l'âge de 5 ans et se manifeste par l'utilisation des mains en appui sur les genoux et les cuisses pour obtenir la station debout (*Blake et al., 2002*).

La dégénérescence affecte les muscles proximaux, plus que les muscles distaux, ainsi que les muscles des membres inférieurs et dorsaux, plus que les muscles des membres supérieurs. La régression de la force musculaire est constante et presque de manière linéaire

entre l'âge de 6 et 11 ans, avec une prépondérance pour les muscles proximaux (*Camirand, 2004*).

Le décès des patients causé par l'affaiblissement des muscles respiratoires, survient par rétention du monoxyde de carbone et anoxémie accompagnées d'une infection respiratoire (*Mukoyama et al., 1987*).

L'atteinte simultanée des muscles squelettiques et cardiaques n'est pas rare entre 65% et 95% des cas après 21 ans (*Angelini et al., 1996*).

Deux types de symptômes cardiaques peuvent exister en phase d'état. Les premiers sont liés à une dilatation du ventricule gauche (*Bonne et al., 1998*).

Les secondes plus rare sont liées à une cardiomyopathie dilatée responsable avant 20 ans d'une insuffisance congestive fatale (*Towbin, 1998*).

30 % des patients environ présentent un retard mental (*Boyce et al., 1991*).

La dystrophie musculaire de Duchenne a été rarement décrites chez les femmes quoique des patientes atteintes du syndrome du Turner ou de Turner mosaïque ou possédant un chromosome X anormale ou une translocation autosomique affectant le chromosome X, puissent présenter la maladie.

L'inactivation du chromosome X normal survient également ce qui peut entraîner l'expression de la dystrophine mutée codée par l'autre chromosome X (*Lescaut et al., 2004*).

#### **12.1.1. Le signe de Gowers :**

Le signe de Gowers est un [signe clinique](#) indiquant une [parésie](#) de la [musculature](#) proximale des [membres inférieurs](#). Il désigne un patient qui est obligé de se servir, en plusieurs étapes de ses mains et de ses bras pour passer de la position agenouillée à la position debout, en raison du manque de force des muscles des hanches et des cuisses.

Il a été décrit chez les enfants [myopathes](#) par le [neurologue](#) et pédiatre [William Gowers](#).

Le signe de Gowers s'observe classiquement dans la [dystrophie musculaire de Duchenne](#), mais peut se voir également dans la [myopathie centronucléaire](#), la [dystrophie myotonique](#), le [syndrome de Kugelberg-Welander](#), la [maladie de Pompe](#), la [dystrophie congénitale musculaire d'Ullrich](#) et d'autres affections comportant une faiblesse des muscles proximaux.

Pour effectuer la manœuvre, le patient est placé sur le sol et à distance de tout objet qui pourrait être utilisé pour l'aider à se mettre debout. Ce test peut servir aussi à évaluer une [paraplégie](#) (*Gowers et al., 1895*).



**Photo 01:** Observations de Gowers (*Lescaut et al., 2004*).

*Signe du tabouret , se manifeste par l'utilisation des mains en appui sur les genoux et les cuisses pour obtenir la station debout..*

## 12.2. Phénotypes de Becker :

La distinction des phénotypes «Duchenne» et «Becker» est basée sur l'âge de la perte d'indépendance de la marche (*Dubowitz, 1992*).

La dystrophie musculaire de Becker est caractérisée par un grand polymorphisme clinique, l'incapacité locomotrice pouvant survenir tôt dans l'adolescence ou ne jamais se manifester, parfois les seuls signes cliniques sont des crampes et douleurs musculaires (*Hofmann, 1993*).

Les signes les plus constants de BMD sont une élévation des taux de créatine kinase sérique et une hypertrophie précoce des muscles des mollets. La BMD peut parfois être restreinte à une symptomatologie neuropsychiatrique, c'est-à-dire à un retard mental (*Marques, 2004*).

La plus préoccupante des complications pouvant survenir au cours de la dystrophie musculaire de Becker est une cardiomyopathie (*Perloff et al., 1992*), très proche de celle du phénotype Duchenne. Un phénotype particulier est la «cardiomyopathie dilatée liée à l'X» phénotype restreint soit associé à un phénotype Becker léger (*Van Bogaert, 2005*).

L'atteinte myocardique isolée s'observe lorsque la mutation du gène DMD (de type Becker) entraîne la dissociation du complexe protéique associé à la dystrophine dans le myocarde mais pas dans le muscle squelettique (*Franz et al., 2000*).

La BMD peut parfois être restreinte à une symptomatologie neuropsychiatrique, c'est-à-dire à un retard mental, les lésions musculaires ne s'exprimant cliniquement que par une élévation de la créatine kinase sérique (*Nudel et al., 1989*).

D'autre part la dystrophie musculaire de Becker est moins fréquente que celle de Duchenne, Les signes initiaux sont identiques vers l'âge de 10 ans, mais la progression est beaucoup plus lente. Les crampes musculaires sont fréquentes. L'arrêt de la marche survient en moyenne au cours de la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> décennie. Le décès peut survenir vers la cinquantaine par cardiomyopathie. On retrouve les mêmes atteintes systémiques (atteinte cardiaque, digestive) mais à des degrés moindres (*Dubowitz, 1992*).

Le diagnostic se fait à l'aide des mêmes examens de la créatine phosphokinase (CPK), Electromyographiques (EMG), biopsie musculaire. Mais il existe moins de nécrose à la biopsie. La dystrophine y est en quantité insuffisante ou anormale. La délétion est retrouvée dans 75% à 85% des cas (*Dubowitz, 1992*).

Les symptômes de la dystrophie musculaire de Becker ne diffèrent de ceux de la myopathie de Duchenne que par une apparition plus tardive et un retentissement moindre. L'espérance de vie est plus longue (*Dubowitz.1992*).

Cette myopathie (dystrophie musculaire de Becker) est aussi transmise selon un mode récessif lié au chromosome X et affecte principalement les garçons.

L'atteinte cardiaque de la BMD est similaire à celle observée au cours de la maladie de Duchenne, apparaissant initialement sous la forme d'anomalies minimes puis évoluant vers une cardiopathie dilatée, parfois responsable du décès du patient en l'absence de transplantation (*Marques.2004*).

**Tableau 03 :** Caractéristique clinique des dystrophies de Duchenne et de Becker (*Boyer, 2005*).

Type de dystrophie	DMD	BMD
<b>Mode de transmission</b>	Récessif lié à l'X.	Récessif lié à l'X.
<b>Prévalence</b>	32 à 42 cas pour 10 <sup>6</sup> habitats.	16 à 24 cas pour 10 <sup>6</sup> habitats
<b>Tableau clinique</b>	-Homme. -début de 2 à 3 ans. -atteintes proximales des ceintures précoces. -hypertrophie des mollets -macroglossie. -Insuffisance respiratoire (à 20 ans).	- Homme. -début plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte. -Atteintes proximales des ceintures. -parfois atteinte cardiaque Précoce. - Insuffisance respiratoire (à 40 ans).
<b>Evolution/Espérance de vie</b>	-perte de la marche vers 10 à 12 ans. -ventilation à 20 ans. -décès par cardiopathie 25%.	-meilleur pronostic. -arrêt de la marche en fin adolescence ou à l'âge adulte.

	-décès par complication. respiratoire 75% (30à 35 ans). -Trouble intellectuels 30%.	-décès à 40 ou 50 ans cardiopathie ou insuffisance respiratoire.
<b>Anomalie génétique</b>	-mutation du gène de la dystrophine. (modification du cadre de lecture, absence de dystrophine). -mutation de novo 30%. -femmes transmettrices silencieuses. -X p21.	-mutation du gène de la dystrophine. (pas de modification du cadre de lecture, dystrophine tronquée). -femmes transmettrices silencieuses. -X p21.

### 13. Corrélation entre le génotype et le phénotype dans les dystrophinopathies :

Les premières corrélations génotype/phénotype ont été recherchées dès que les premières délétions ont été identifiées. Mais à cette époque, la sévérité du phénotype n'était pas expliquée ni par la localisation de la délétion ni par sa taille (*Serre et al., 2002*).

Cet apparent paradoxe est expliqué par l'analyse détaillée du gène : en 1988, Monaco et al. ont montré que chez les sujets atteints de DMD, les mutations qui entraînent un changement de cadre de lecture conduisent généralement à la synthèse d'une dystrophine tronquée, dont le domaine C-terminal est absent et ne peut donc plus se fixer à la membrane via le complexe DAG. Ce type de mutation entraîne le phénotype des dystrophies sévères de type Duchenne (figure 21) (*De Recondo et al., 2001*).

En revanche, les mutations qui ne provoquent pas de changement du cadre de lecture conduisent à des dystrophies dont la partie initiale de la molécule est partiellement délétée mais possèdent toujours leur domaine C-terminal et ont ainsi comme conséquence des atteintes beaucoup plus légères de type Becker (figure 22) (*Emard, 1999*).

Il n'y a pas de corrélation entre la taille de la délétion et la sévérité de la maladie. Cette règle se vérifie dans plus de 95% des cas (*Monaco et al., 1988*). Les exceptions les plus fréquemment observées sont :

- une délétion d'un seul exon peut suffire à donner un phénotype Duchenne (*Gilgenkrantz, 1990*).
- les délétions (ou duplications) des exons 3 à 7 ou des exons isolés (44, 45, 51) qui décalent le cadre de lecture mais entraînent seulement une forme intermédiaire ou BMD sévère. Chez ces patients, l'analyse de l'ARNm a permis de mettre en évidence l'existence de plusieurs transcrits correspondant à des épissages alternatifs, tels que des sauts d'exons ou des épissages cryptiques, qui permettent de restaurer le cadre de lecture dans des proportions variables (*Barois et al., 1998*).
- au delà de 30 exons délétés, le phénotype clinique rencontré est celui d'une dystrophie de Duchenne, mais la récente observation d'un cas Becker âgé de 61 ans, qui marche toujours de façon autonome et dont l'ADN a révélé une délétion de 31 exons du domaine «spectrine like», entraînant un raccourcissement de 48% de la séquence codante constitue une exception à ce principe (*Gilgenkrantz, 1990*).
- pour les délétions ne modifiant pas le cadre de lecture, la sévérité du phénotype clinique dépend de la position et du rôle fonctionnel de la séquence délétée. Ainsi les délétions impliquant le domaine N-terminal sont associées à de faible taux de dystrophine (10% du taux normal) et conduisent à des phénotypes cliniques sévères (*Blake et al., 2002*). Les délétions touchant les régions riches en cystéine et le domaine C-terminal, nécessaire à l'attachement de la dystrophine au DAG entraîne une maladie de Duchenne. Les larges délétions qui commencent dans le premier tiers du domaine en bâtonnet n'entraînent que des symptômes minimes et celles qui touchent la partie distale de ce domaine (exon 45 à 47 ou 48) sont associées à des taux relativement élevés de dystrophine (40 à 47% du taux normal), ce qui explique qu'elles conduisent à des maladies de type Becker (*De Recondo et al., 2001*).
- la délétion du premier exon du gène exprimé dans le muscle ainsi que celle de la région promotrice, n'affecte que faiblement le tissu musculaire mais elle entraîne une sévère cardiomyopathie dilatée qui ne s'accompagne pas d'un déficit notable concernant les muscles squelettiques (*De Recondo et al., 2001*).

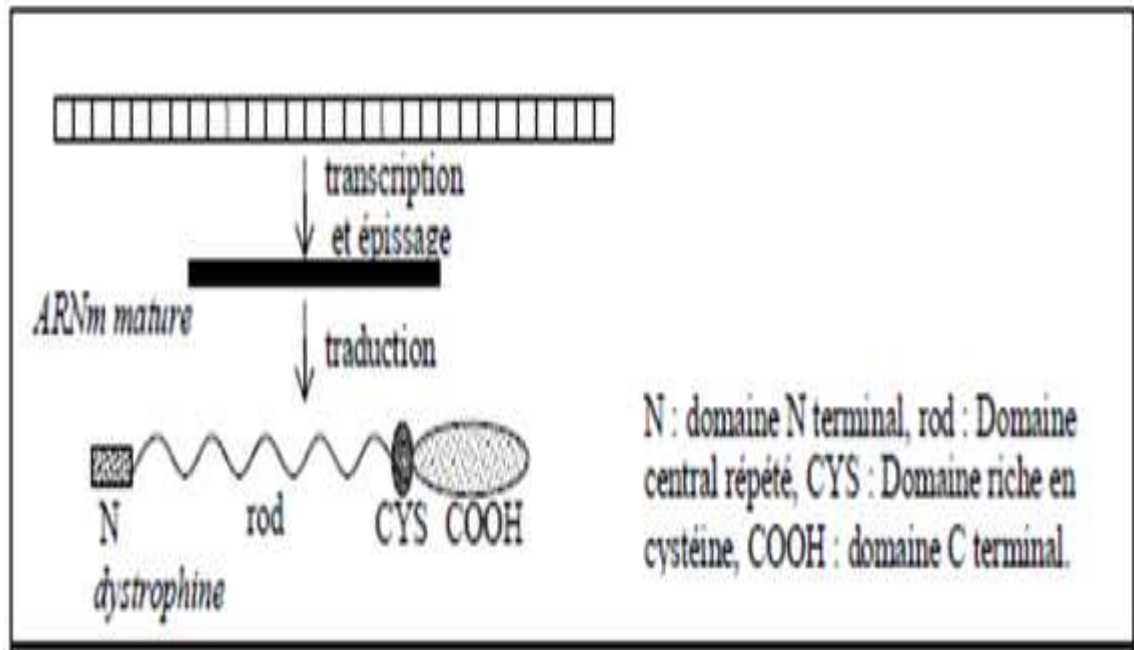


Figure 20 : Situation normale de gène de la dystrophine (Partridge, 1993).

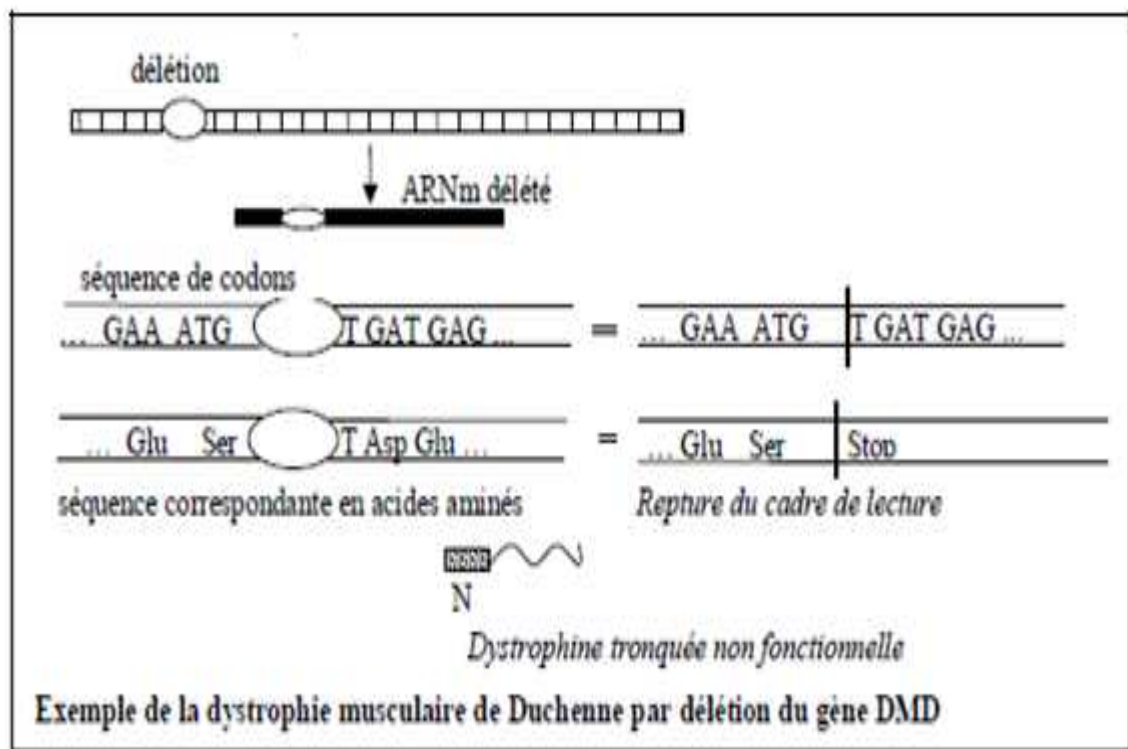
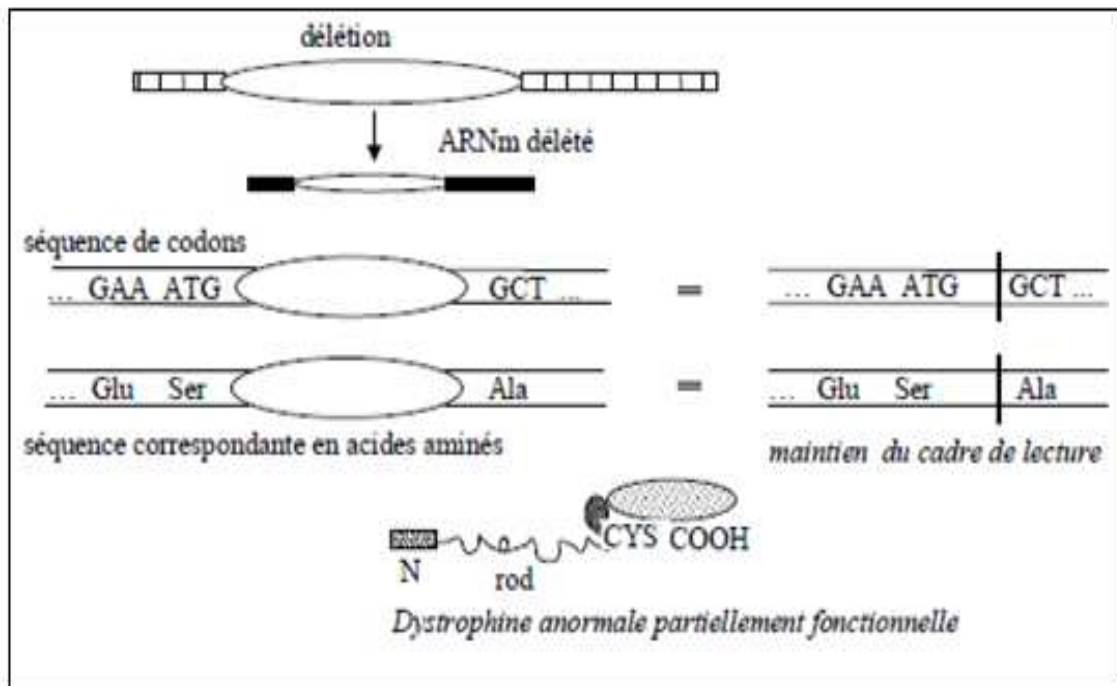


Figure 21 : Mutation de type Duchenne (Partridge, 1993).



**Figure 22 :** Mutation de type Becker (Partridge, 1993).

#### 14. Diagnostic :

Le premier diagnostic est souvent associé aux premiers signes cliniques, ou bien il est la conséquence d'un dépistage intervenu chez un enfant à risque. Ainsi le diagnostic est fait rarement avant l'apparition des premiers signes cliniques. Lors de l'apparition de ces premiers signes cliniques différents tests sont entrepris pour confirmer ou non si l'enfant est affectivement atteint.

Les principaux tests pratiqués à cet effet sont :

##### 14.1. Biochimiques :

Des lésions musculaires importantes provoquent le plus souvent un relargage dans le sang de certaines enzymes principalement la créatine phosphokinase (CPK), pyruvate kinase, lactico-déshydrogénase, aldolase anhydase carbonique (Ghozlane, 2001).

Dont le dosage sérique révèle une augmentation dans la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker comme dans toute souffrance musculaire une mention toute particulière doit être portée à l'isoenzyme M de la créatine phosphokinase (CPK) dont l'augmentation explosive est caractéristique de cette dystrophie elle reflète l'état du muscle.

Quand le muscle est abîmé il libère la créatine phosphokinase (CPK) et le taux de ces enzymes est donc très fortement augmenté dans le sang. Son augmentation en cas de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est présente dès la naissance de l'ordre de 20 à 50

fois le taux normale à cet âge de la vie ce qui permet un dépistage néonatal de cette affection (*Shield. 2003*).

L'activité enzymatique croît ensuite considérablement pendant la première année de la vie pour atteindre entre 1 et 5 ans une activité 100 à 300 fois supérieure à la normale du même âge. Ce taux diminuera par la suite progressivement et en fin d'évolution. Seules deux autres atteintes musculaires peuvent conduire à une élévation aussi importante de la créatine phosphokinase, la forme mineure de la dystrophie musculaire de Becker et la forme autosomale récessive de la dystrophie musculaire des ceintures.

L'augmentation des autres enzymes musculaires déjà mentionnée est moins caractéristique que celle de la créatine phosphokinase en dehors du pyruvate kinase dont le dosage a été préconisé par certains au vu de son élévation précoce. De nombreux paramètres (température, hémolyse, dilution...) modifient considérablement les résultats du dosage sérique de la créatine phosphokinase ce qui oblige les laboratoires à standardiser les méthodes de mesure (*Plauchu et al., 1982*).

Généralement trois mesures sont préconisées en cas d'activité augmentée ou dans les limites supérieures à la normale au cours de la première mesure (*Plauchu et al., 1982*).

Le prélèvement est pratiqué après une demi-heure de repos total et suivant deux jours d'activité physique normale sans activité sportive inhabituelle. L'activité sérique de la CPK est augmentée dans une proportion significative des conductrices et constitue le meilleur et le plus simple, sinon le plus constant, des critères du conseil génétique (*Gilgenkrantz. 1990*).

L'étude en Western blot des différentes protéines musculaires permet une évaluation quantitative et qualitative de la dystrophine « poids moléculaire » (*Pélissier et Urtizberea. 1996*), Cette étude est indispensable pour préciser le type de déficit protéique (absence de la dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne) (figure 23).

La sévérité du phénotype est corrélée à la quantité résiduelle de la dystrophine présente mais aussi à la taille de celle-ci (*Hoffman et Kunkel. 1989*).



**Figure 23 :** Technique de Western-blot pour l'étude de la dystrophine sur muscle solubilisé.- En cas de Duchenne, la bande dystrophine est absente.  
- En cas de Becker, la dystrophine est en quantité réduite et de longueur diminuée : bande fine, de migration différente (*Fardeau et al., 1996*).

#### 14.2. Electromyographiques:

L'électromyogramme (EMG) permet de recueillir et d'analyser des signaux électriques par l'intermédiaire de fines aiguilles- électrodes implantées dans le muscle étudié Il permet d'affirmer devant des troubles moteurs une origine neuropathique (dites aussi neurogène ou myogène).

Dans la mesure où cet examen n'est pas discriminatif, il n'est indiqué que lors d'une suspicion d'atteinte neurogène ou devant un tableau atypique (*Ghozlane. 2001*).

#### 14.3. Technique d'imagerie médicale :

Echographie quantitative, scanner et imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été proposés par certains auteurs pour améliorer le dépistage des conductrices. Encore peu employées dans un but diagnostique, ces technologies sont essentiellement utilisées au cours de l'appréciation de l'extension des lésions (*Rott et al., 1985*).

#### 14.4. Histologiques :

La biopsie musculaire confirmera dans tous les cas le diagnostic. Elle consiste à prélever un petit fragment dans une zone où le muscle n'est pas trop altéré. L'examen clinique et les images obtenues au scanner ou à l'IRM permettent de s'assurer de la qualité du muscle. Le prélèvement se fait habituellement au niveau du muscle deltoïde (épaule) ou du quadriceps (cuisse), sans anesthésie locale (*Ghozlane. 2001*).

Deux types d'études diagnostiques sont réalisés à partir des fragments de tissus musculaires prélevés, et en fonction du contexte clinique :

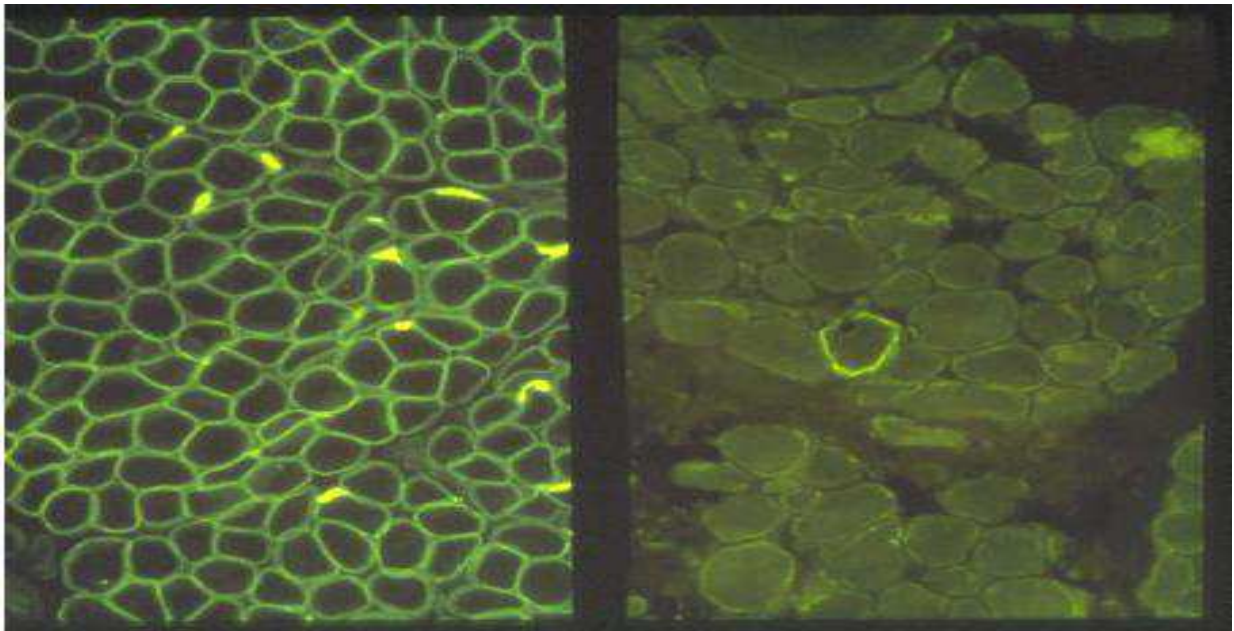
- Les études histologiques classiques permettent de visualiser la morphologie et la structure des fibres musculaires à l'aide d'une batterie de coloration standard (Hématine- éosine, Tricome de Gomori, NADH, ATPase...ect).

Dés cette étape la mise en évidence de certaines anomalies va orienter le diagnostic : fibres nécrosés et/ou en régénération dans les dystrophies progressives.

- L'immunofluorescence qui est une technique qualitative. L'étude de la fixation sur muscle congelé de différents anticorps correspondant à différentes régions de la dystrophine est un apport intéressant pour caractériser une dystrophine tronquée et sa répartition au sein du muscle (figure 16) (*Pélissier et Urtizbera.1996*).

A

B



**Figure 24** : expression membranaire de la dystrophine« Dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne (marquage en Immunofluorescence)» (*Bouvagnet. 2005*).

A : expression membranaire normale de la dystrophine

B : Absence de dystrophine sauf sur quelques fibres

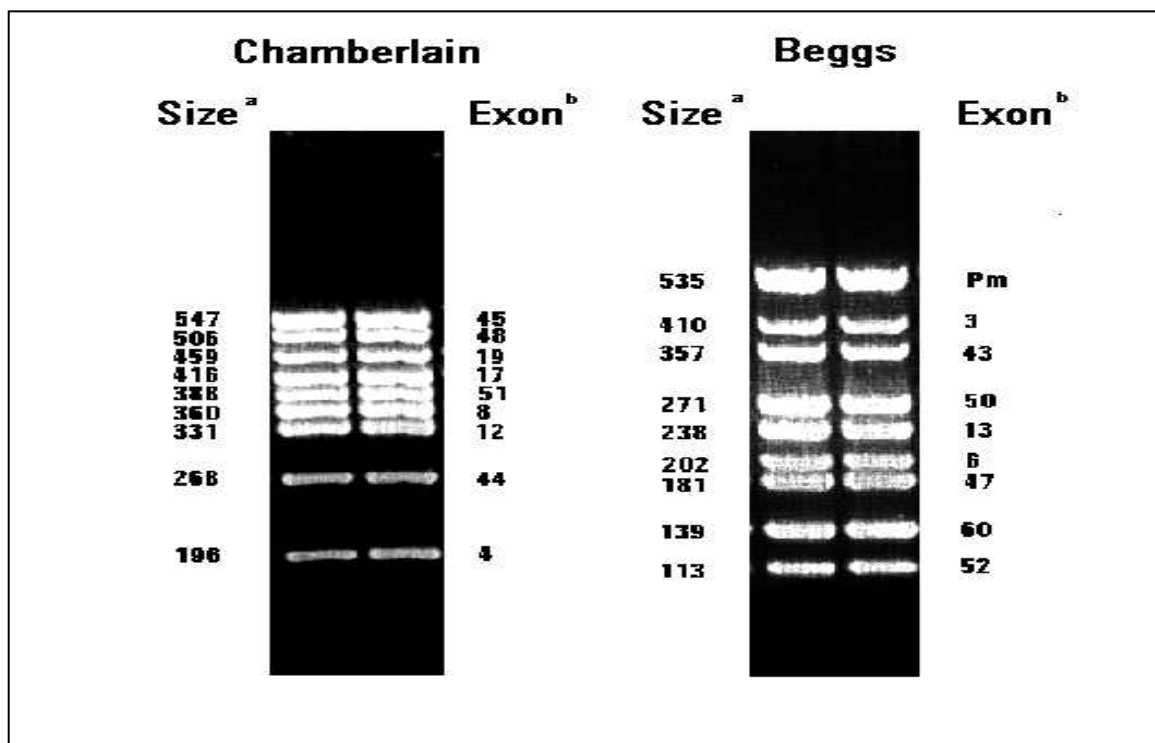
### 14.5. Moléculaire:

L'étude moléculaire du gène de la dystrophine permet de confirmer le diagnostic clinique de la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker. Le gène de la dystrophine peut être altéré par deux types de lésions. Les plus fréquentes sont des délétions (65% des patients) ou des duplications (5%). Les mutations ponctuelles sont suspectées dans les 30% restants (*Bouvagnet. 2005*).

#### 14.5.1. Délétions et duplications :

Les délétions et les duplications peuvent être détectées par deux techniques :

- Par PCR multiplex , méthode de criblage rapide, permet d'amplifier et de visualiser certains exons judicieusement choisis : elle détecte 98% des délétions (pour 18 exons testés) (figure 25) (*Chamberlain et al., 1988*).
- Le Southern blot technique classique est complémentaire de la précédente car elle permet d'explorer l'ensemble de la séquence codante de façon qualitative et quantitative: elle précise les régions délétées, détecte les 2% restants des délétions et l'ensemble des duplications (*Barois et al., 1998*).



**Figure 25:** Les exons fréquemment délétés amplifiés par PCR multiplex Le diagnostic de DMD/BMD selon Chamberlain et Beggs (*Chamberlain et al., 1988*).

- Exon (a) et taille (b) du gène de la dystrophine présent dans le produit PCR.

**14.5.2. Mutations ponctuelles :**

Une mutation ponctuelle est suspectée lorsqu'une anomalie de grande taille n'a été détectée. Les méthodes de détection sont nombreuses mais aucune n'est réellement à la portée de ce gène géant :

- Les méthodes de détection analysent l'ADN génomique par SSCP (Single Strand Conformation Polymorphisme), DGGE (Dénaturante Gradient Gel Electrophorèses) ou hétéroduplex. L'ARN exprimé dans le muscle peut être étudié par PCR après transcriptase réversion et PTT (Proteine Truncation Test). Ces dernières techniques nécessitent une biopsie musculaire.
- Le séquençage direct peut concerner l'ensemble de la séquence codante ou la région suspecte repérée par une des méthodes précédente (*Barois et al., 1998*).

**15. Diagnostic différentiel :**

Reconnaître une maladie musculaire est en règle générale facile, le patient consulte pour une perte progressive de la force musculaire associé souvent à une amyotrophie. L'examen clinique va conforter le diagnostic en mettant en évidence un déficit moteur, amyotrophant, bilatéral, parfois asymétrique, prédominant habituellement au niveau des racines ou dans les territoires bien particuliers comme les muscles sterno- cleido- mastoïdiens, les muscles de la face, les muscles oculomoteurs (*Warte, 2003*).

Une difficulté de diagnostic différentiel avec les autres affections musculaires, essentiellement l'amyotrophie spinale infantile, l'amyotrophie des ceintures et la myopathie d'Emery- Dreifuss ne peut se poser qu'en cas de formes très atypiques. Il faut signaler en effet que des cas d'amyotrophie spinale infantile associée à une hypertrophie des mollets et des taux élevé de CPK ont été rapportés (*Gilgenkrantz. 1990*).

**16. Conseil génétique et diagnostic prénatal :**

Il s'agit de la procédure par laquelle des patients ou des apparentés qui pourraient être porteurs d'anomalies héréditaires sont mis au courant des conséquences de ces anomalies, des risques de les développer et de les transmettre, ainsi que de la façon dont elles pourraient être prévenues, évitées ou améliorées (*Schanen, 2005*).

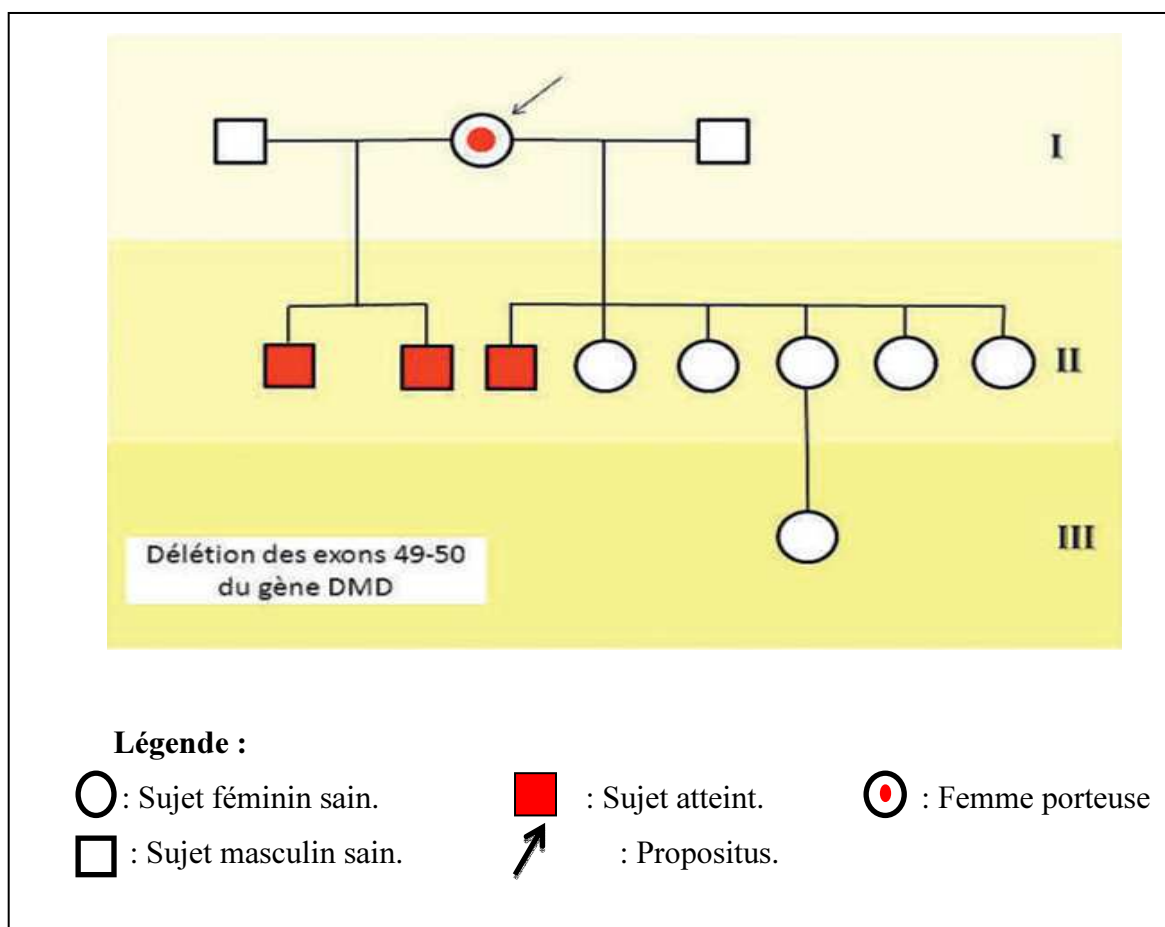
**16.1. Etude familiale et arbre généalogique :**

Pour savoir si une femme est porteuse de l'anomalie génétique, le généticien va faire une étude familiale qui établit l'arbre généalogique. Cette dernière montre quelles sont les femmes à risque. Une femme, mère d'un garçon atteint de la dystrophie musculaire de

---

Duchenne ou Becker, sœur, tante et cousine maternelle, est porteuse de l'anomalie, et si elle a deux fils atteints, mais qu'il n'y a pas d'autre sujet atteint dans la famille, il est aussi très probable qu'elle soit porteuse. Puis on lui fera une prise de sang pour doser les CPK. Si le taux de CPK est augmenté, le statut de transmettrice ne fait aucun doute. S'il est normal on ne peut rien conclure, et il faut recourir à une analyse du gène DMD.

Si la mutation a été trouvée chez le propositus, il suffit de la rechercher chez la femme à risque, si celle-ci est inconnue chez le propositus, l'analyse indirecte de l'ADN s'impose par des marqueurs moléculaires polymorphes intragéniques (Bussel *et al.*, 2002).



**Figure 26 :** Arbre généalogique de la famille de la patiente (Juan-Mateu *et al.*, 2012).

### 16.2. Analyse de l'ADN chez les femmes à risque :

Si on connaît avec exactitude la mutation d'un garçon victime de la maladie de Duchenne, on peut rechercher la même mutation chez la mère et dans sa parenté féminine. Techniquement, ceci est plus difficile que chez les garçons parce qu'un seul des deux chromosomes X d'une femme peut porter la mutation. Si elle est porteuse génétique,

l'intensité des bandes provenant de l'électrophorèse n'est diminuée que de moitié en présence d'une ou plusieurs délétions.

Cependant, il n'est pas facile de contrôler l'amplification des exons, et il est souvent difficile de détecter avec certitude les différences d'intensité des bandes. C'est pourquoi, l'analyse fait souvent appel à des marqueurs polymorphes.

Ce sont des séquences d'ADN situées dans les introns entre les exons, presque toujours disposées différemment sur un chromosome donné et qui ont aussi des longueurs différentes, ce qui permet de distinguer les deux chromosomes.

Ces séquences de marquage n'ont rien à voir avec la maladie, elles sont caractéristiques de chaque individu et peuvent aussi être amplifiées par la technique de la PCR et être ensuite identifiées sans équivoque après électrophorèse (*Bussel et al., 2002*).

### **16.3. Diagnostic prénatal :**

Le diagnostic prénatal a pour objectif de déterminer si l'enfant, attendu par un couple appartenant à une famille à risque, est atteint de la maladie familiale ou saine. Pour se faire, différents prélèvements pourront être pratiqués par un médecin spécialisé pour un diagnostic fait en début de grossesse. Il faut obtenir par une biopsie des villosités chorales au cours de la 10<sup>ème</sup> à la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse ou par une amniocentèse dans la 13<sup>ème</sup> à la 16<sup>ème</sup> semaine (*De Recondo et al., 2001*).

Si l'on a obtenu suffisamment de cellules de l'enfant, on commence par déterminer le sexe. Si c'est une fille, on ne poursuit généralement pas l'examen parce que les conséquences d'être porteuse de la maladie de Duchenne devront être discutées avec la jeune fille en âge adulte. Si l'enfant à naître est un garçon, on pratique une analyse génétique pour identifier la présence ou l'absence de la mutation (*Bartlett et al., 2003*).

### **17. Possibilités thérapeutiques :**

Pour guérir la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker, conséquence de la mutation qui a endommagé le gène de la dystrophine, la dégénérescence musculaire doit être stoppée ou tout au moins allégée.

Actuellement, il n'existe aucun traitement capable de ralentir l'inexorable progression de la DMD ou BMD.

Plusieurs équipes scientifiques poursuivent leurs recherches dans le but de trouver une thérapie efficace pouvant contrer les effets néfastes liés à l'absence de dystrophine dans les muscles des patients. Trois approches thérapeutiques sont particulièrement intéressantes : la thérapie médicamenteuse, la thérapie cellulaire et la thérapie génique.

---

**17.1. La thérapie médicamenteuse :**

Les premiers essais pour améliorer les conditions de vie des patients souffrant de la DMD ont impliqué l'utilisation de médicaments visant à ralentir la progression de la maladie.

Bien qu'il n'existe aucune thérapie pharmacologique à ce jour contre la DMD, certains médicaments comme la prednisone et le déflazacort ont été utilisés.

La prednisone a démontré un effet bénéfique pour les malades DMD, les patients ont démontré un ralentissement significatif de la progression de la maladie ainsi qu'une augmentation de leur masse musculaire (*Camirand, 2004*).

L'utilisation du déflazacort, chez des patients atteints de DMD a permis de démontrer le maintien des fonctions motrices au même niveau que l'utilisation de la prednisone (*Camirand, 2004*). Ainsi, l'administration de ces deux corticostéroïdes pourrait entraîner une augmentation de la synthèse de protéines apparentées à la dystrophine (l'utrophine par exemple), protéines exprimées chez les patients dystrophiques. Cette expression semble ralentir la dégénérescence du muscle (*Huard, 1998*).

La créatine: L'administration journalière de 5 grammes d'hydrate de créatine pour les enfants et de 10 grammes pour les adultes a montré un effet bénéfique à court terme, léger mais significatif, sur la force musculaire et la performance, sans aucun effet secondaire (*Bussel et al., 2002*).

Des essais cliniques de phase II ont été réalisés avec de l'ataluren (ou PTC124), un médicament qui permet au ribosome de passer outre les codons stop prématurés pour la lecture de l'ARN messager et qui permet de restaurer la production de la dystrophine fonctionnelle (*Kerem et al., 2008*).

Un antibiotique, la gentamycine, peut lui aussi permettre aux ribosomes de passer outre les codons stop prématurés, mais a des effets secondaires indésirables (insuffisance rénale, néphropathies (présence de protéines dans les urines) et des surdités).

Afin de réduire l'inflammation qui entraîne la nécrose des fibres musculaires, les malades peuvent être traités avec des immunosuppresseurs ou des anti-inflammatoires en essais cliniques.

Des essais cliniques de type III, sont réalisés par une société suisse, pour le traitement du stress oxydatif et donc des complications cardiaques et respiratoires de la maladie.

Des essais avec des bêta-bloquants et des inhibiteurs enzymatiques contre les problèmes cardiaques sont en cours (*Mendell et al., 2010*).

**17.2. La thérapie cellulaire :**

Consistent, soit en un transfert de myoblastes, soit en une greffe de cellules souches.

**17.2.1. La transplantation de myoblastes :**

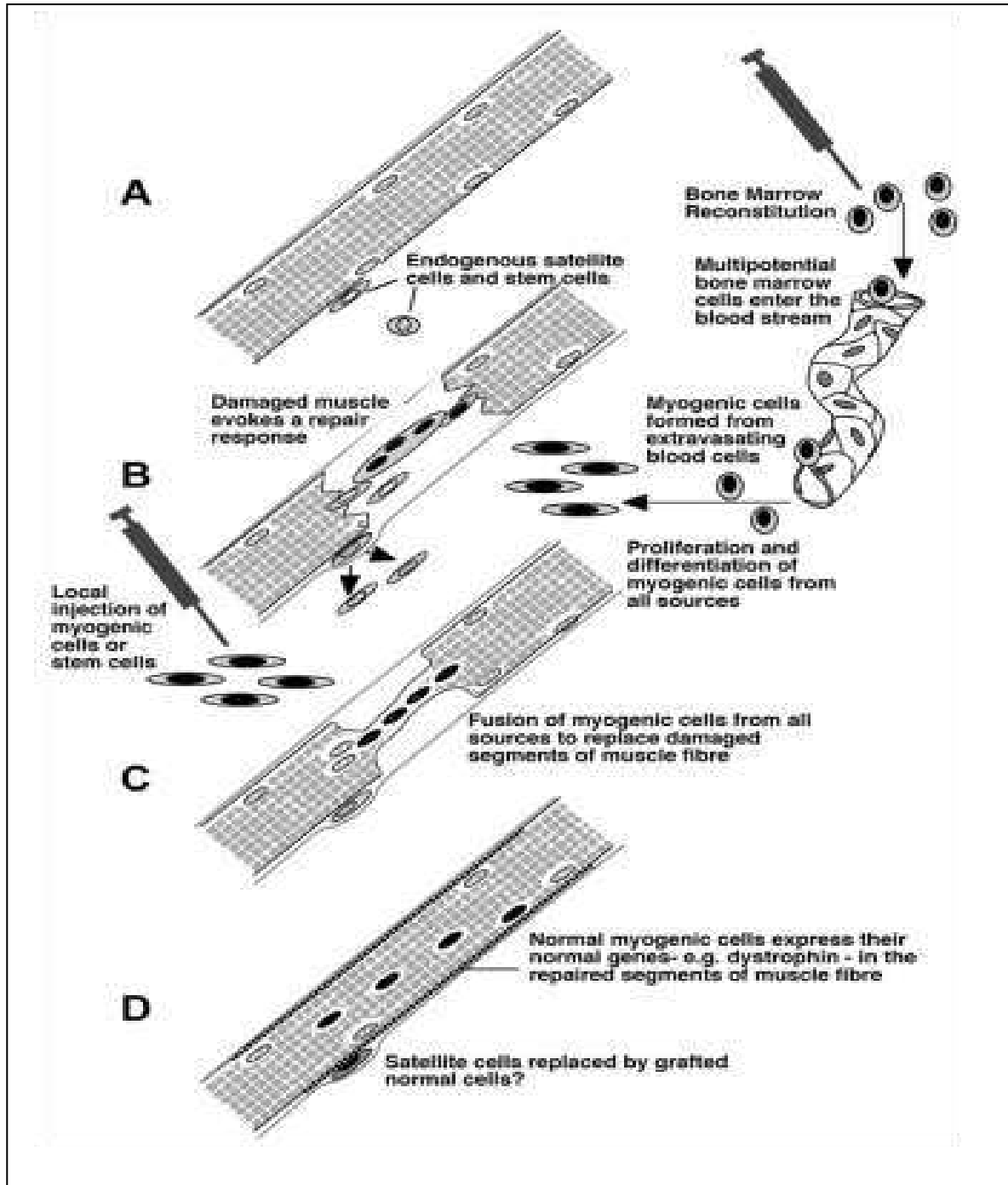
L'injection de myoblastes dans les muscles de patients DMD, ou des souris mdx, comme thérapie pour la dystrophie musculaire, est basée sur la capacité de ces cellules à fusionner avec les fibres musculaires de l'hôte, transférant ainsi leur noyau contenant le gène normal de la dystrophine. Des myotubes chimériques apparaissent, contenant à la fois des noyaux porteurs de la mutation et des noyaux normaux, qui commandent la synthèse de dystrophine. La dystrophine et ses protéines associées sont alors exprimées au sarcolemme dans ces fibres (*Karpati et al., 1989 ; Partridge et al., 1989*).

Plusieurs essais pratiqués chez l'homme ont permis de valider cette approche et d'obtenir des résultats encourageants.

Les obstacles qui persistent, restent cependant importants, on peut les résumer comme suit :

- Problème immunologique : le rejet nécessitant l'utilisation d'immunosuppresseurs (*Guerette et al., 1995*).
- L'accessibilité de certains muscles à des injections qui devraient apporter des dizaines de millions de myoblastes en des centaines de sites.
- La nature du muscle cardiaque qui n'est pas accessible à un tel traitement, puisque dépourvu de système de régénération impliquant des cellules satellites.
- Entre 70-80 % des myoblastes injectés meurent dans les 72 premières heures après la greffe (*Guerette et al., 1997 ; Merly et al., 1998*).

Le taux de mortalité atteint 99 % selon Beauchamp (*Beauchamp et al., 1999*), ce qui nécessite l'injection d'une grande quantité de cellules.



**Figure 27 :** Thérapie cellulaire pour la DMD (Partridge, 2006).

Cette thérapie consiste à introduire, dans le muscle DMD, des cellules capables de régénérer le muscle endommagé. Ces cellules peuvent être des précurseurs musculaires ou des cellules souches capables de se différencier en cellule musculaire (Partridge, 2006).

**17.2.2. La greffe des cellules souches :**

La découverte de l'implication des cellules de la moelle osseuse dans la régénération musculaire ouvre la porte à une nouvelle thérapie pour le traitement de la dystrophie musculaire. En effet, les cellules de la moelle osseuse semblent participer à la formation de fibres musculaires normales, en migrant de la circulation sanguine aux sites de régénération (*Ferrari et al., 1998 ; Gussoni et al., 1999*).

De plus, l'injection de cellules de la moelle osseuse directement dans le muscle a permis la production de fibres musculaires, à un taux plus faible cependant, que l'injection de cellules d'origine musculaire (*Ferrari et al., 1998*).

Des cellules souches hématopoïétiques d'animaux, ont été injectées par voie intraveineuse, à des souris mdx irradiées.

En plus de la reconstitution des cellules sanguines d'origine médullaire, il y a eu incorporation de noyaux cellulaires des donneurs dans les cellules musculaires des souris irradiées, ainsi qu'une expression partielle de la dystrophine.

Chez l'homme, l'équipe d'Yvan Torrente à Milan mise sur les propres cellules souches des malades. Schématiquement, il s'agit de prendre ces cellules dans une zone encore peu touchée par la maladie, d'y introduire le gène thérapeutique, puis de les injecter dans un muscle plus endommagé afin qu'elles y donnent naissance à des fibres musculaires fonctionnelles (*Torrente et al., 2004*).

**17.3. La thérapie génique :**

La thérapie génique consiste à introduire un ou plusieurs gènes d'intérêt à l'intérieur des cellules d'un organisme en utilisant différents vecteurs. Le but thérapeutique est de faire exprimer la dystrophine à l'intérieur des fibres musculaires. Des obstacles restent encore à franchir avant de pouvoir envisager d'appliquer efficacement cette technique à l'homme. Des problèmes comme la très grande taille du gène de la dystrophine (ce qui le rend difficile à transporter par un vecteur), l'introduction de leur matériel génétique à l'intérieur d'un grand nombre de fibres musculaires post-mitotiques, la persistance de l'expression du gène introduit et leur capacité à échapper au système immunitaire.

De manière générale deux types de thérapie génique ont été tentés in vivo : l'injection intramusculaire de plasmides et l'utilisation de vecteurs viraux.

L'injection de plasmides contenant le gène de la dystrophine n'a pas permis d'observer l'expression de la dystrophine que dans 1% des fibres musculaires (*Acsadi et al., 1991*).

### **Conclusion**

Les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (DMB) sont des maladies neuromusculaires caractérisées par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques. Avant l'ère de la biologie moléculaire, ces maladies ont été classées selon la présentation clinique et le mode de transmission.

La DMD est plus fréquente, plus précoce et plus sévère que la DMB. L'incidence de la DMD est de 1 pour 3 300 naissances de garçons. Celle de la DMB varie de 1 pour 18 000 à 1 pour 31 000 naissances de garçons. Dans la DMD, la marche est souvent retardée et un trouble des fonctions cognitives peut exister.

La maladie est diagnostiquée vers l'âge de 5 ans avec l'apparition d'une marche avec hypertrophie des mollets (signe de Gowers positif). La marche devient impossible vers 10-12 ans. Une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire apparaissent progressivement. La DMB débute plus tardivement entre 5 et 15 ans avec un déficit moteur proximal d'évolution variable. L'atteinte cardiaque peut être révélatrice. D'autres formes cliniques existent (cardiomyopathie isolée, intolérance à l'effort et forme symptomatique de la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker de la femme conductrice. Ces maladies, d'hérédité récessive liée à l'X, sont dues à un déficit en dystrophine dans le muscle squelettique et cardiaque, qui y entraîne une nécrose progressive. Le gène de la dystrophine (DMD) est situé en Xp21.

Il en existe plusieurs isoformes. Des corrélations génotypes-phénotypes sont en cours d'étude. Le diagnostic clinique est confirmé par plusieurs méthodes. Le taux de créatine-phosphokinase (CPK) est 50 à 200 fois supérieur à la normale (DMD) ou 10 à 35 fois (DMB). La biopsie musculaire montre une dystrophie (fibres nécrotiques, régénératives). L'étude immunohistochimique révèle une absence totale de dystrophine dans la DMD, et une quantité et/ou qualité anormale dans la DMB. L'analyse moléculaire montre le plus fréquemment des délétions du gène DMD.

Le traitement est symptomatique et pluridisciplinaire : orthopédique (prévention-traitement des rétractions, kinésithérapie, appareillages, arthrolyse rachidienne (12-15 ans), aides techniques), respiratoire (prévention-traitement des infections, kinésithérapie respiratoire, ventilation), cardiaque (IEC, cardioprotection). Une corticothérapie permet la

stabilisation des fonctions motrices. L'intégration scolaire et sociale est capitale (rôle des associations de patients).

L'évolution de la DMD est sévère avec une insuffisance cardiorespiratoire terminale chez le jeune adulte ; elle est plus lente avec une espérance de vie subnormale ou normale pour la DMB.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) **Abresch RT., Carter GT., Jensen MP., Kilmer DD. (2002).** Assessment of pain and health related quality of life in slowly progressive neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care* ; 19:39–48 .
- 2) **Acsadi G., Dickson G., Love DR., Jani A., Walsh FS., Gurusinghe A., Wolff JA. And Davies KE. (1991).** Human dystrophin expression in mdx mice after intramuscular injection of DNA constructs. *Nature*. **352** (6338): 815-818.
- 3) **Ahn A.H. and Kunkel L.M. (1993).** The structural and functional diversity of dystrophin. *Nat. Genet.* **3**: 283-291.
- 4) **Amann KJ., Guo AWX., Ervasti JM. (1999).** Utrophine lacks the rod domain actin binding activity of dystrophin. *J. Biol. Chem.* **274** (50): 35375-35380.
- 5) **Angelini C., Fanin M., Freda MP., Martinello F., Miorin M., Melacini P., Siciliano G., Pegoraro E., Rosa M., Danielli GA. (1996).** Prognostic factors in mild dystrophinopathies. *J. Neurol. Sci.* **142** (1-2): 70-78.
- 6) **Barois A., Abinum MF., Bataille J., Blain-Lambert B., Correlet P., Sidi D., Melki J., Kaplan JC. et al. (1998).** *Maladies neuromusculaires.* 113–125. (Ed) Doin. Paris.
- 7) **Bartlett RJ., Bernheim L., Braun S., Campbell KP., Chamberlain J., Clemens P., van Deutekom JCT. (2003).** Les approches de la recherche en vue d'un traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. Rapport sur la situation de la recherche au plan international visant à la mise au point d'une thérapie causale de la dystrophie musculaire de Duchenne. Réunion internationale de travail des National Institutes of Health à Bethesda près de Washington.
- 8) **Bernard V. (1999).** Augmentation de la capacité proliférative de myoblastes humains dystrophiques à l'aide de l'antigène grand T et de la télomérase. Mémoire présenté à la faculté des études supérieures de l'université Laval pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.). 4-17.
- 9) **Blake DJ., Nawrotzki R., Loh NY., Gorecki DC., Davis KE. (1998).** Beta-Dystrobrevin a member of the dystrophin related protein family. *Proc Natl Acad Sci USA.* **95** (1): 241-246.
- 10) **Blake DJ. and Kröger S. (2000).** The neurobiology of Duchenne muscular dystrophy: learning lessons from muscle?. *Trends. Neurosci.* **23**: 92-99.

- 11) **Blake DJ., Weir A., Newey SE. and Davies KE. (2002).** Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol. Rev.* **82** (2): 291-329.
- 12) **Bonne G., Carrier L., Richard P., Hainque B., Tesson F., Komajda M., et Schwartz K.(1998).** Génétique des cardiomyopathies hypertrophiques. *Médecine/sciences.* 14 : 1054-66.
- 13) **Bonnemann C., McNally E., Kunkel LM. (1996)** Beyond dystrophin: current progress in the muscular dystrophies. *Curr Opin Pediatr* ;8:569-582).
- 14) **Bouvagnet P. (2005).** Hérité lié a l’X dystrophinopathies, dystrophie musculaire de Duchenne, dystrophie musculaire de Becker PCEM 2.
- 15) **Boyce FM., Beggs AH., Feener CA. and Kunkel LM. (1991).** Dystrophin is transcribed in brain from a distant upstream promoter. *Proc. natl. Acad. Sci. USA.* **88**: 1276-1280.
- 16) **BOYER F. (2005)** intérêt et validité des mesures rapportées par les malades et leurs proches en médecines physique et de réadaptation : une illustration a partir de personnes atteintes de myopathies héréditaire .thèse de doctorat, faculté de médecine, technologie science santé, université de Reims, 248p.
- 17) **Brooke MH., Griggs RC. et al. (1981).** The natural history of Duchenne muscular dystrophy: a caveat for therapeutic trials. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **106**: 195-9.
- 18) **Brown RH., Hoffman EP. (1988).** Molecular biology of Duchenne muscular dystrophy. *TINS.* **11**: 480-483.
- 19) **Bushby KM., LochumüllerH., Lynn S. and Straub V. (2009).**Interventions for muscular dystrophy: molecular medicines entering the clinic .*Lancet* 374:1849-1456.
- 20) **Bussel B., Raphael JC., Ultizbera JA., Leturcq F., Kaplan JC. (2002).** Myopathies de Duchenne-Becker. (Ed) Frison-Roche. Paris.13-25.
- 21) **Camirand G. (2004).** Développement d’un protocole d’induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures de l’Université Laval dans le cadre du programme de doctorat en Microbiologie et Immunologie pour l’obtention du grade de Philosophiae Doctor. Faculté de Médecine Université Laval Québec.
- 22) **Chamberlain JS., Gibbs RA., Ranier JE., Nga Nguyen PN. and Caskey CT. (1988).**Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucl. Acids Res.* **3**:11141-11156.

- 23) Christian GilardeauSerratrice G. (1982).** Abrégé des maladies neuromusculaires, Paris, Masson, Chirurgie orthopédique dans la dystrophie musculaire de Duchenne, compte rendu Flash Myoline. AFM, 1992.
- 24) Culligan KG., Mackey AJ., Fin DM., Maguire PB., Ohlendieck K. (1998).** Role of dystrophin isoforms and associated proteins in muscular dystrophy. *J. Mol. Men.* **3**: 639-648.
- 25) De Recondo J. et De Recondo AM. (2001).** Pathologie du muscle strié. De la biologie cellulaire à la thérapie. Ed: Médecine. Science/ Flammarion. Paris.
- 26) Dubowitz V. (1992).** The muscular dystrophies. *Postgrad. Med.* **68** (801): 500-506 .
- 27) Dunant P. (2003).** Strategies for moleculartherapy of Duchenne muscular dystrophy. Thèse présentée à la Faculté de chimie et pharmacie de l'Université de Ludwig-Maximilians pour obtenir le grade de Docteur. Université de Ludwig-Maximilians-Munich. 3-18.
- 28) Ehrig K., Leivo I., et al. (1990).** Merosin, a tissue-specific basement membrane protein, is a laminin-like protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **87** (9): 3264-3268.
- 29) Emard B. (1999).** Traité de neurologie, neurogénétique, affections hérédodégénératives. 235-240. (Ed) Doin. Paris.
- 30) Emery AE. H and Emery. ML. H. (1995).** The history of a genetic disease. Duchenne Muscular Dystrophy or Meryon's Disease. -148. London, Royal Society of Medecine Press Limited.
- 31) Engel A.G and Armstrong C.F. (1994).** Myology. Basic et clinicd. New York. McGraw-Hill inc.
- 32) Fardeau M., D. Hillaire. et al. (1996).** "Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island." *Brain* 119 (Pt 1): 295-308.
- 33) Ferrari G., Cusella-De Angelis G., Coletta M., Paolucci E., Stornaiuolo A., Cossu G., and Mavilio F. (1998).** Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science.* **279** (5356): 1528-1530.
- 34) Franz WM., Muller M., Muller OG., Horrmann R., RothmannT., Cremer M., Cohn RD., Voit T., Katus HA. (2000).** Association of nonsense mutation of dystrophin gene with disruption of sarcoglycan complex in X-linked dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 355: 1781- 1785.

- 35) Ghozlane S. (2001).** Diagnostic des maladies neuromusculaires. Repère myoline AFM.
- 36) Gilgenkrantz H. (1990).** Pathologie moléculaire des myopathies de Duchenne et de Becker : contribution à l'étude des délétions. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine Lyon-Nord-Université Claude Bernard-Lyon I. 13-89.
- 37) Gilgenkrantz H. (1993).** Dystrophine et myopathies: pathologie moléculaire, expression et thérapie génique. AFM. 15-87.
- 38) Gowers. (1895).** A manual of the nervous system. Philadelphia; 2nd edition, volume 1.
- 39) Guerette B., Asselin I., Vilquin JT., Roy R. and Tremblay JP.(1995)** .Lymphocyte infiltration following alloand xenomyoblast transplantation in mdx mice.Muscle Nerve. 18(1):39-51.
- 40) Gussoni E., Soneoka Y., Strickland CD., Buzney EA., Khan MK., Flint AF., Kunkel LM. and Mulligan RC. (1999).** Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. Nature. **401** (6751): 390-394.
- 41) Hance JE., Fu SY., Watkins SC., Beggs AH., Michalak M. (1999).** Alpha-actinin-2 is a new component of the dystrophin-glycoprotein complex. Arch. Biochem.Biophys. **365** (2): 216-222.
- 42) Hoffman EP., Brown RH Jr., Kunkel LM. (1987).** Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell. 51(6), 919-28.
- 43) Hoffman EP., Beggs AH., Koenig M., Kunkel LM. et Angelini C. (1989).** Cross reactive protein in Duchenne muscle. Lancet. 2: 1211-1212.
- 44) Hoffman EP. (1999).** Musclar dystrophy. Identification and use of genes for diagnostics and therapeutics. Arch. Pathol. Lab. Med. **123** (11): 1050-1052.
- 45) Huard C. (1998).** Transplantation de fibroblastes dermiques génétiquement modifiés dans muscle de souris dystrophique. Mémoire présenté à la Faculté des &des supérieures de l'université Laval pour L'obtention du grade maître dès sciences (M. Sc.) Programme de biologie cellulaire et moléculaire. Faculté de Médecine Université Laval. 4-14.
- 46) Jeffrey S. and Chamberlain JS. (2002).** Gene therapy of muscular dystrophy Human Molecular Genetics, **11** (20) 2355-2362.

- 47) **Jones KJ., Morgan G., Johnston H., Tobias V., Ouvrier RA. et al. (2001).** The expanding phenotype of laminin alpha 2 chain merosin abnormalities : case series and review. *J Med Genet* 38:649–57.
- 48) **Kerem BS., Rommens JM., Buchanan JA et al. (1989).** Identification of the cystic fibrosis gene genetic analysis. *Science*, 245: 1073-1080.
- 49) **kunkul L., Burns G., Aldrige J., Latt S.(1985).** Genetic analysis of Duchenne dystrophy. *Adv Exp Med Biol.* 182:287-94.
- 50) **Koenig M., Hoffman E.P., Bertelson C. J., Monaco A. P., Feener C. and Kunkel L. M. (1987).** Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 50, 509-517.
- 51) **Koenig M., Monaco AP. and Kunkel LM. (1988).** The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell.* **53**: 219-228.
- 52) **Koenig M. and Kunkel LM. (1990).** Detailed analysis of the repeat domain of dystrophin reveals four potential hinge segments that may confer flexibility. *J. Biol. Chem.* **265**: 4560- 4566.
- 53) **Kunkel LM ., Hoffman EP .(1989).** Duchenne/Becker muscular dystrophy : a short overview of the gene ,the protein ,and current diagnostics.*Br Med Bull .* 45(3):630-43.
- 54) **Leger JJ., Augier N., Leger J., Mornet D., Pons F. (1991).** La ou les dystrophine (s), trois années après leur découverte. *Médecine/science.* 7 (8): 805-819.
- 55) **Lemaire C., Heilig R. and Mandel JL. (1988).** The chicken dystrophin cDNA: striking conservation of the C-terminal coding and 3' untranslated regions between man and chicken. *EMBO J.* 7: 4157-4162.
- 56) **Lescaut W., ButoriC., Soriani M.H. et Desnuelle C. (2004).** A propos de quatre cas féminins de dystrophie musculaire de Duchenne et Becker.*Rev.Méd.Int.*25 :464-467.
- 57) **Love D.R., Byth B.C., Tinsley J.M., Blake D.J., Davies K.E. (1993).** Dystrophin and dystrophin-related proteins : a review of protein and RNA studies. *Neuromuscular Disord.* 3, 5-21.
- 58) **Mandel JL.(1989).** Dystrophin.The gene and its product.*Nature.* 339(6226):584-6.
- 59) **Marques MJ. (2004).** Structural biology of the dystrophin-deficient muscle fiber. *Braz. J. morphol. Sci.* 21 (3): 145-152.
- 60) **Mendell JR., Campbell K., Rodino-Klapac L et al. (2010).**Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med ;* 363: 1429-1437.

- 61) Monaco A.P., Neve R.L., Colletti-Feener C., Bertelson C.J., Kurnit D.M., Kunkel L. M. (1986).** Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature* 323, 646, 650.
- 62) Monaco AP., Walker AP., Millwood I., Larin Z. and Lehrach H. (1992).** A yeast artificial chromosome contig containing the complete Duchenne muscular dystrophy gene. *Genomics*. **12**: 465-473.
- 63) Mukoyama M., Kondo K. et al. (1987).** Life spans of Duchenne muscular dystrophy patients in the hospital care program in Japan. *J. Neurol. Sci.* 81 (2-3): 155-158.
- 64) Muntoni F., Torelli S., and Ferlini A. (2003).** Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*2, 731-740.
- 65) Nguyen F. (2001).** La dystrophie musculaire du chien Golden Retriever (GRMD): Etude histologique de la forme néonatale fulminante et contribution à l'étude de pathogénie des lésions. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. 13-96
- 66) Nudel U., Zuk D., Einat P., Zeelon E., Levy Z., Neuman S. and Yaffe D. (1989).** Duchenne muscular dystrophy gene product is not identical in muscle and brain. *Nature*. 337:76-78.
- 67) Olive M., Martineez-Matos JA., Montero J., Ferrer I. (1997).** Apoptosis is not the mechanism of cell death of muscle fibers in human muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Muscle Nerve*. **20** (10): 1328-1330.
- 68) Partridge TA, Morgan JE, Coulton GR, Hoffman EP, Kunkel LM.(1989).** Conversion of mdx myofibres from dystrophin-negative to -positive by injection of normal myoblasts. *Nature* ; **337**: 176-179.
- 69) Partridge T. (1993).** Pathophysiology of muscular dystrophy. *Br. Hosp. Med.* **49** (1): 26-35.
- 70) Partridge T.A. (2006).** Cell Therapy for Muscular Dystrophy. Steve J.Winder, editor. *Molecular Mechanisms of Muscular Dystrophies*.
- 71) Pasternak J.J. (2003).** Génétique moléculaire humaine. (Ed) De boeck université. Paris. 235-263.
- 72) Pélissier J. et Urtizberea JA. (1996).** Les maladies neuromusculaires. De la génétique à la réadaptation. (Ed) Masson. Paris. 19-23.
- 73) Perloff JK., Sydney Moice N., Stevenson WG., Gilmour RF. (1992).** Cardiac electrophysiology in duchenne muscular dystrophy: from basic science to clinical expression. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 3 (4): 394-409.

- 74) **Petiot P. and Mrtizbera JA. (2004).** Diagnostic des maladies musculaires. Encyclopédie medico-chirurgical 17 -30.
- 75) **Petrof BJ., Shrager JB., Stedman HH., Kelly AM. and Sweeney HL. (1993).** Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. Proc Natl. Acad. Sci. U S A. **90**: 3710-3714.
- 76) **Plauchu H., Junien C., Maire I., Said R., Gozlan R., Lalouel JM. (1982).** Detection of carriers for Duchenne muscular dystrophy. Quality control of creatine kinase assay. Hum Genet. 61 (3): 205-209.
- 77) **Ponting CP., Blake DJ., Davies KE., Kendrick-Jones J., Winder SJ. (1996).** ZZ and TAZ: new putative zinc fingers in dystrophin and other proteins. Trends Biochem Sci. **21** (1):11-13.
- 78) **Prelle A., Medori R. et al. (1992).** Dystrophin deficiency in a case of congenital myopathy. J. Neurol. **239** (2): 76-78.
- 79) **Rentschler S., Linn H., Deininger K., Bedford MT., Espanel X., Sudol M. (1999).** The WW domain of dystrophin requires EF-hands region to interact with beta-dystroglycan. Biol Chem. **380** (4): 431-442.
- 80) **Roberts RG., Gardner RJ. and Bobrow M. (1994).** Searching for the 1 in 2,400,000: a review of dystrophin gene point mutations. Hum. Mutat. **4**: 1-11.
- 81) **Rott HD., Breimesser FH. et Rodl W. (1985).** Imaging technics in muscular dystrophies. J. Genet. Hum. 33 : 397-403.
- 82) **Sadoulet-Puccio HM., Kunkel LM. (1996).** Dystrophin and its isoforms. Brain Pathol. **6**: 25-35.
- 83) **Sadoulet-Puccio HM., Rajala M. and Kunkel LM. (1997).** Dystrobrevin and dystrophin: An interaction through coiled-coil motifs. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. **94**: 12413-12418.
- 84) **Schanen-Bergot MO. (2005).** Diagnostic des maladies neuromusculaires. Repère Savoir et Comprendre AFM.
- 85) **Serratrice G., Pellissier JF., Pouget J. (1997).** Les maladies neuromusculaires. (Ed) masson.n Paris. 17-25.
- 86) **Serre JL., Boileau C., Boutros N., Casetta A., Cointe D. et al. (2002).** Les diagnostics génétiques. (Ed) Biotech.INFO. Dunod. Paris. 140-155.
- 87) **Shield LK. (2003).** Les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker ou myopathies de Duchenne et de Becker : questions/réponses. Muscular Dystrophy Association (MDA) Australia.

- 88) Smalheiser NR. and Kim E. (1995).** Purification of cranin, a laminin binding membrane protein. Identity with dystroglycan and reassessment of its carbohydrate moieties. *J. Biol. Chem.* **270** (25): 15425-15433.
- 89) Stromer MH. (1998).** The cytoskeleton in skeletal, cardiac and smooth muscle cells. *Histol. Histopathol.* **13** (1): 283-291.
- 90) Towbin JA. (1998).** The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr. Opin. Cell Biol.* **10** (1) : 131-139.
- 91) Van Bogaert. (2005).** Introduction à la Neurologie Pédiatrique. Cours théorique 30 H, licence en logopédie ULB-UCL (1ère année) et licence en sciences psychologiques ULB (spécialisation psychologie des apprentissages et des déficiences, option neuropsychologie). 94-99.
- 92) Warte JM. (2003).** Diagnostic des maladies musculaires. Faculté de médecine ULB Strasbourg–France–Enseignement.
- 93) Webster C and Blau HM.(1990).** Accelerated age-related decline in replicative life-span of Duchenne muscular dystrophy myoblasts: implications for cell and gene therapy. *Somat Cell Mol Genet* ; **16**: 557-65.
- 94) Yoshida M., Suzuki A., Yamamoto H., Noguchi S., Mizuno Y. and Ozawa E. (1994).** Dissociation of the complex of dystrophin and its associated proteins into several unique groups by n-octyl beta-D-glucoside. *Eur. J. Biochem.* **222**: 1055-1061.

### RESUME

Les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et de Becker (BMD) sont des maladies rares, qui touchent l'ensemble des muscles de l'organisme (muscles squelettiques, muscle cardiaque et muscles lisses) : ce sont des myopathies.

La maladie de Duchenne est liée à des mutations dans le gène DMD sur le chromosome X, entraînant l'absence de la protéine dystrophine.

La maladie de Becker est liée à des mutations dans le gène DMD sur le chromosome X, entraînant un déficit partiel en protéine dystrophine et/ou une production d'une dystrophine de taille anormale.

Dans les deux cas, seuls les hommes sont atteints ; les femmes qui ont un chromosome X porteur d'une anomalie dans le gène DMD ne présentent aucune gêne, sauf exception, mais ce chromosome X avec l'anomalie peut se transmettre à leur descendance ,elle se transmet sur le mode récessif.

La prise en charge médicale est, pour l'instant, symptomatique. Elle vise essentiellement à prévenir les complications, notamment orthopédiques, cardiaques et respiratoires, et à améliorer le confort de vie des personnes atteintes de dystrophies musculaires de Duchenne ou de Becker. Les corticostéroïdes sont de plus en plus largement prescrits pour leur capacité à ralentir l'évolution de la maladie.

**Mots clés :** La dystrophies musculaires de Duchenne , La dystrophies musculaires de Becker, le gène DMD, chromosome X, la dystrophine.

## ABSTRACT

The muscular dystrophies of Duchenne and Becker are rare diseases who touch the most muscle of the human body ( muscle skeleton ; cardiac muscle ; and smooth muscle ) are the myopathy .

The Duchene disease is linked at mutation of the genes ( DMD) on the chromosome X that's makes a partial deficit in a protein dystrophine and /or production of dystrophine with unmoral waist in the two cases only the man's are attacked on : the women who are the chromosome X carry dysfunction in the genes DMD this represent essay gene except the exception . but the chromosome X with dysfunction may be transmuted at their progenitors with a recessive mode.

The medical treatment are in this time symptomatically vise is essentially to province the complication is notable orthopedic cardiac and respirator and make better life condition of the persons at tacked on by the Duchenne and Becker disease .the corticosteroid are step by step usually prescript exceptional for their capacitor to keep the evolution of the disease.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy (DMD), Becker muscular dystrophy(BMD), gene DMD, dystrophin , chromosome X.

### المخلص:

ضمور العضلات دوشن ( DMD ) و بيكر ( DMB ) هي امراض نادرة التي تؤثر على جميع عضلات الجسم (عضلات الهيكل العضلي و العضلات القلبية و العضلات الملساء).

إن سبب مرض دوشن عن طريق طفرات في مورثة ( DMD ) على الكروموسوم X مما يؤدي إلى عدم وجود بروتين الديستروفين .

أما بالنسبة لبيكر فإن سبب هذا المرض هو الطفرة في مورثة ( DMB ) على الكروموسوم X مما يؤدي إلى نقص جزيئي في بروتين الديستروفين أو إنتاج الديستروفين بحجم غير طبيعي .

في كلا الحالتين تكون الإصابة على مستوى الذكور فقط الذين يحملون كروموسوم X فيه شذوذ أو طفرة على المستوى الجزيئي أما بالنسبة للإناث فهن ناقلات للمرض.

إن الرعاية الطبية إلى يومنا هذا تهدف إلى منع حدوث مضاعفات خطيرة على مستوى القلب و العظام و الجهاز التنفسي إضافة إلى إبطاء تطور مرض الإعتلال العضلي و ذلك باستعمال عدة أدوية و الأكثر إستعمالا . cortécostéoïde

**الكلمات المفتاحية :** الشلل العضلي لدوشان، الشلل العضلي لبيكر، مورثة الديستروفين، كروموسوم X، بروتين الديستروفين