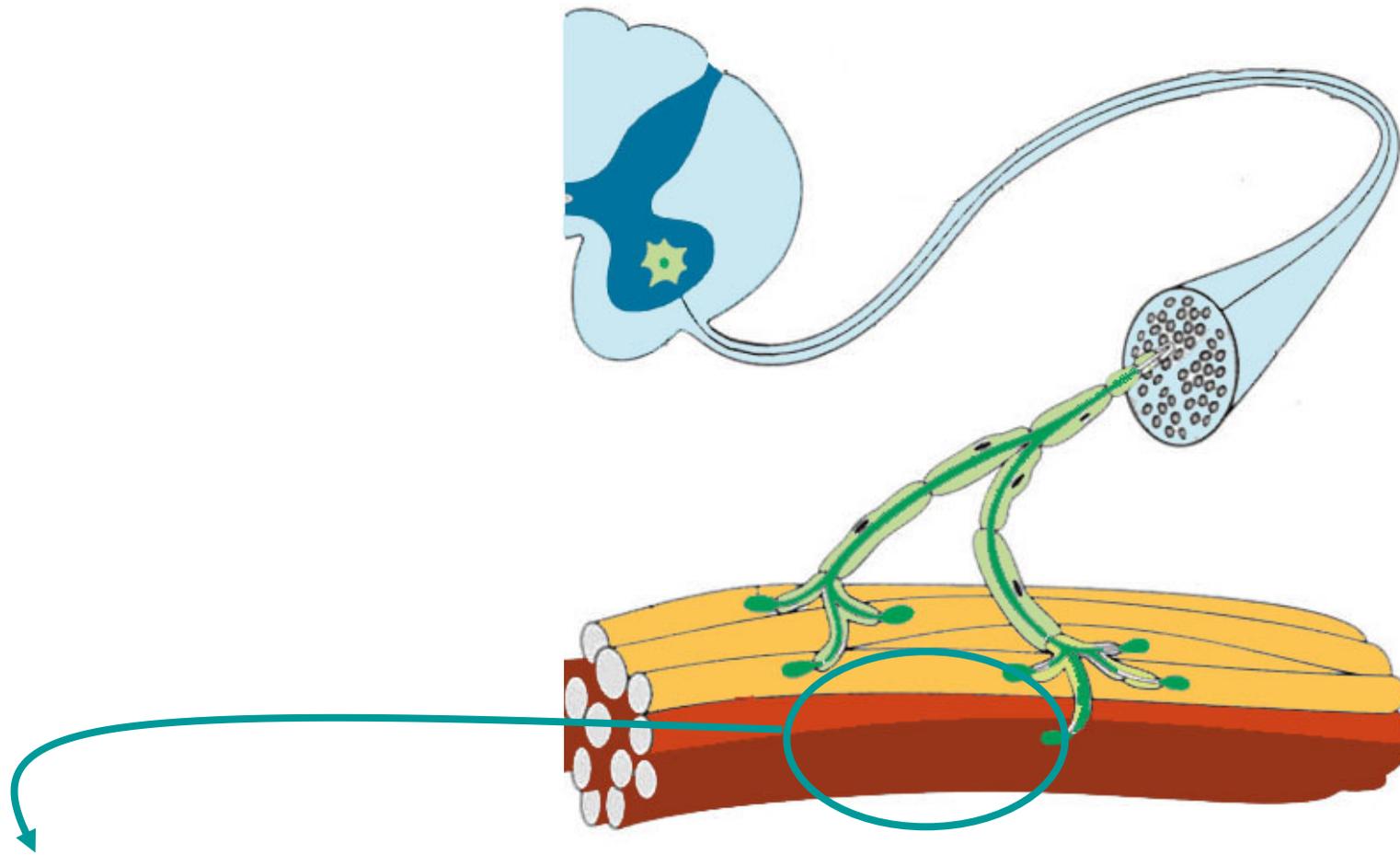


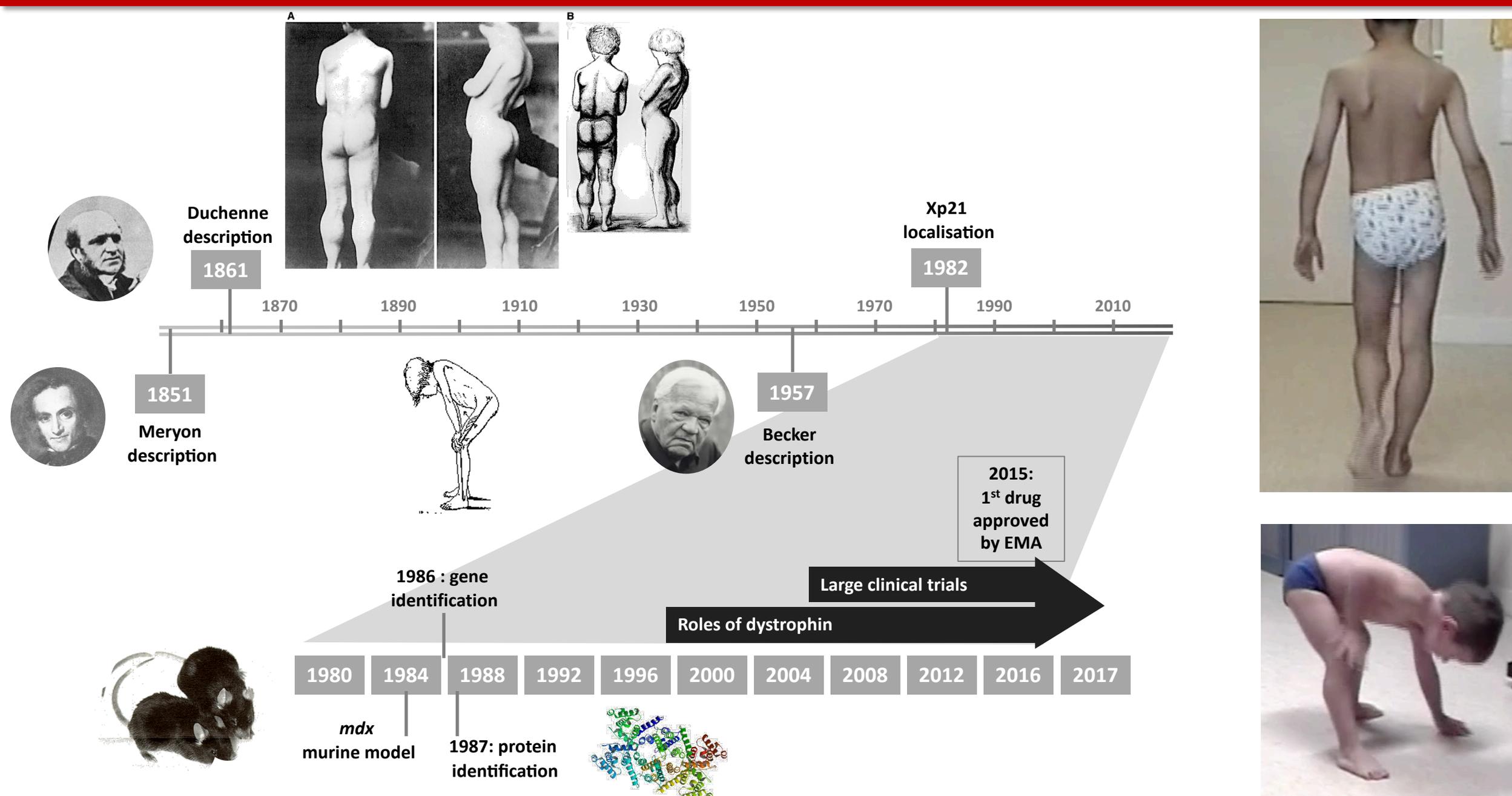
# Physiopathologie de la Dystrophie Musculaire de Duchenne

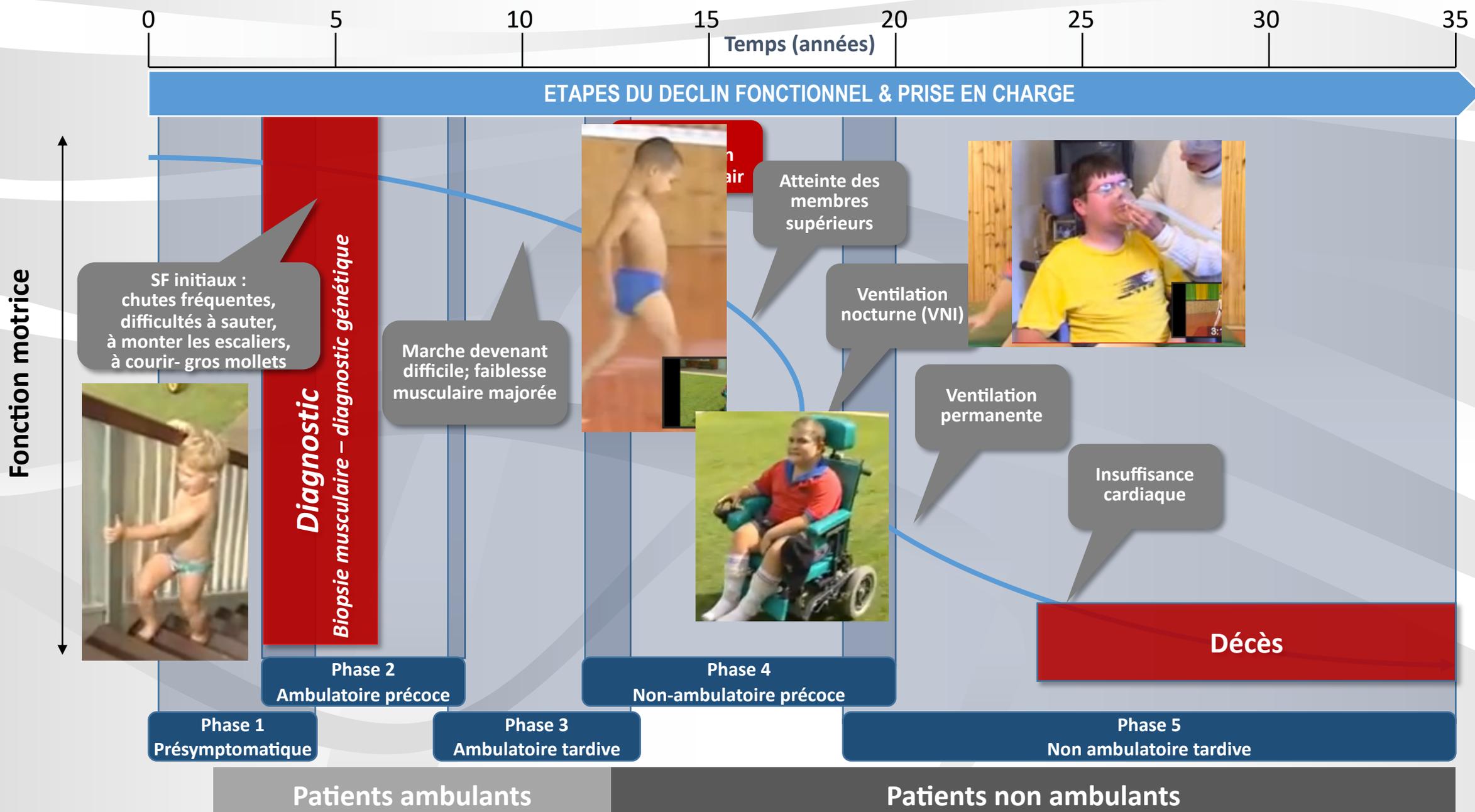


## **Muscles = myopathies**

- m. congénitales, m. métaboliques, m. inflammatoires
- dystrophies musculaires : nombreuses++, myopathie de Duchenne, dystrophies myotoniques (Steinert)
- canalopathies : paralysies périodiques, myotonies congénitales

# Historique





Une atteinte musculaire apparaissant après l'acquisition de la marche, d'aggravation progressive et inéluctable...

- Difficultés à monter les escaliers
- Difficultés à courir
- Marche sur la pointe de pieds
- ...



Signe de Gowers



Mode of rising from the ground in cerebral-hyperextensive paralysis



Conséquence de l'atteinte paralytique

## Membres inférieurs

Rétractions de tendons d'Achille et de TFL

→ Orthèses nocturnes, appareillage de marche

→ Ténotomie, transfert du jambier postérieur

Entretien de la verticalisation

## Rachis

Scoliose et cyphose dès la perte de la marche

Arthrodèse du rachis conditionnée par la fonction cardiaque et respiratoire



## → Syndrome restrictif

Croissance pulmonaire normale : 10 ans

EFR : augmentation du VR

diminution de la CV : 200 ml/an à partir de 14 ans

## Atteinte de muscles expiratoires

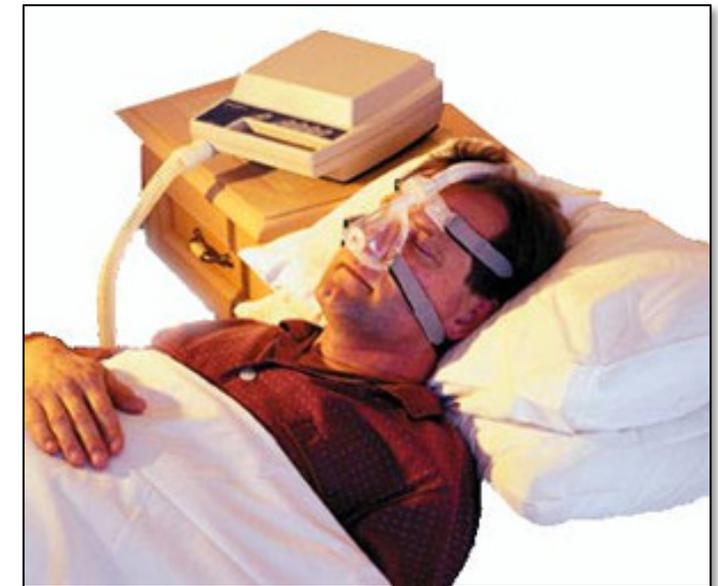
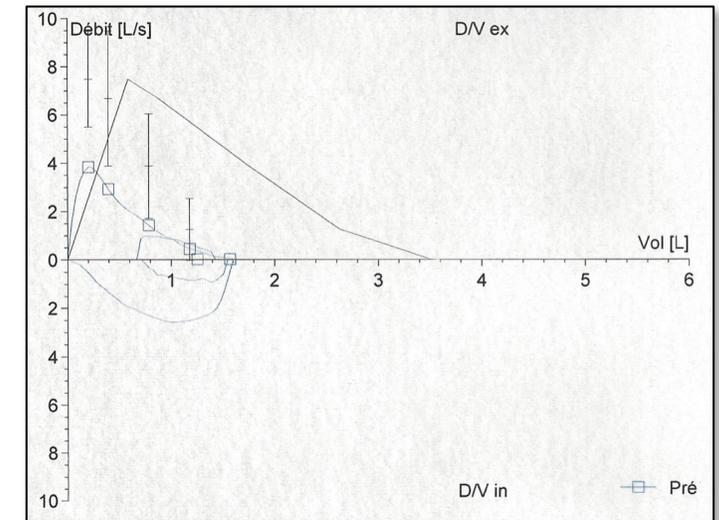
Force de travail altérée de 50 % avant anomalies de la CV

Intérêt de mesure non invasive : SNIFF test

Dépistage de l'hypoventilation nocturne

A partir de 15 ans par SaO<sub>2</sub> nocturne et PCO<sub>2</sub>

## VNI puis trachéotomie

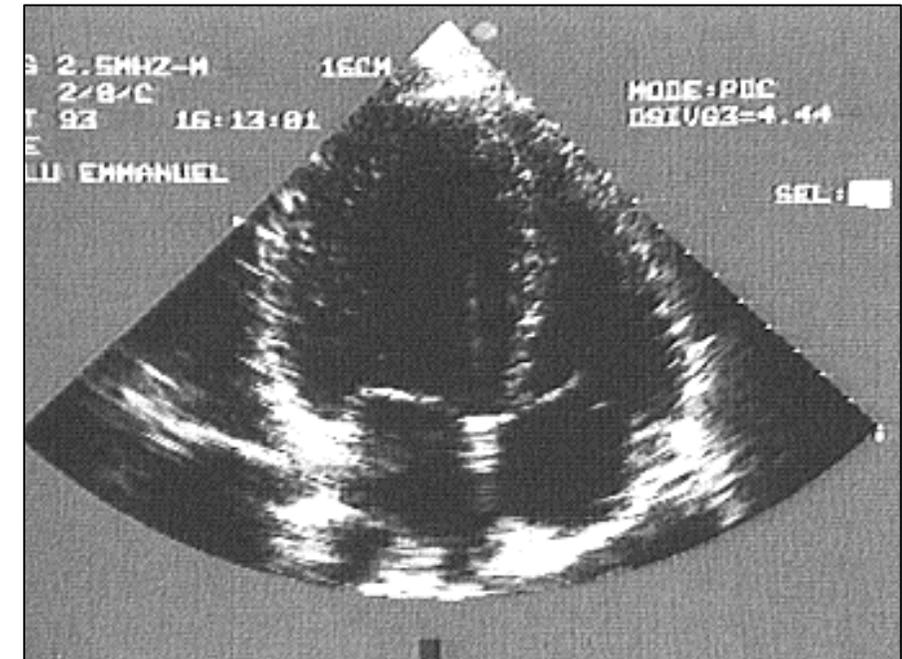


**→ Myocardiopathie dilatée**

Souvent présente avant 10 ans  
Symptomatique après 15 ans

Surveillance échographique annuelle puis biannuelle  
Scintigraphie myocardique au repos et sous Dobutrex

Traitement préventif / curatif par Coversyl



40 à 60 % selon les séries

Prédomine sur les performances verbales et la mémoire de travail

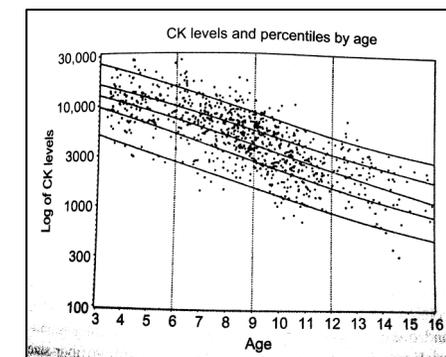
PET scan : hypométabolisme du glucose dans le gyrus temporal et le lobule cérébelleux

Troubles psychiatriques : (rarement) psychose

***15-30% des patients : diagnostic initial sur troubles de l'apprentissage***

- **Créatine kinase**

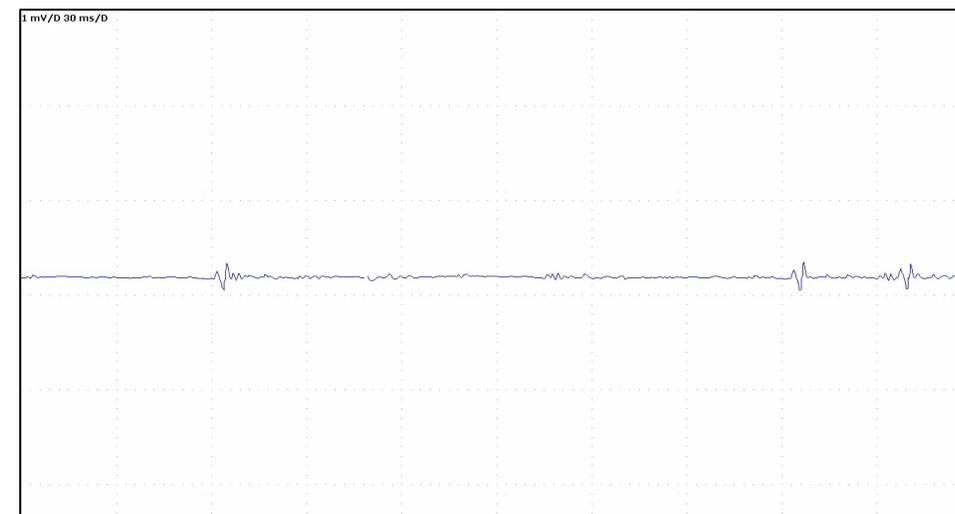
- DMD : 50 – 200 x la limite supérieure
- BMD : 20 – 200 x
- DMD-BMD femmes porteuses: 2-10 x
- Diminution avec âge -20% / an
- Aldolase, aminotransferase (ALT, AST) également élevées (présentes dans les muscles)



- Myoglobulinémie élevée si exercice

- **Electromyographie**

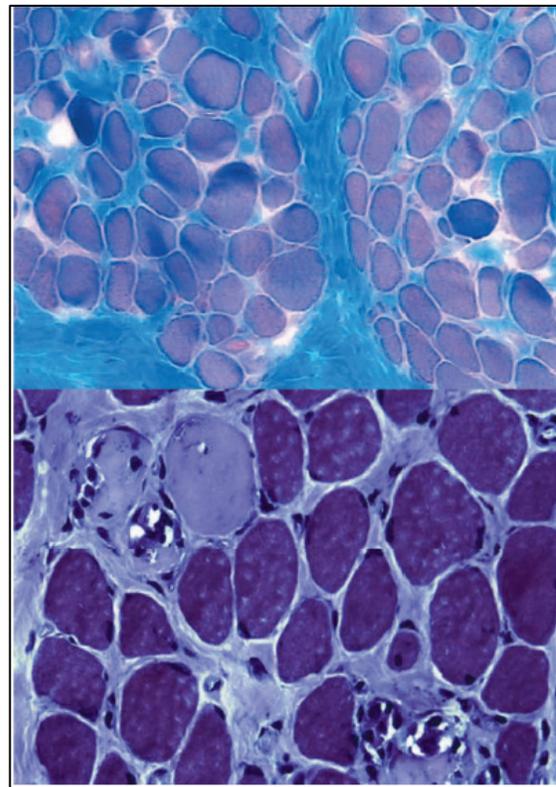
- EMG à l'aiguille : myopathique *mais non spécifique*
- Pas de neuropathie  
→ pas très utile...



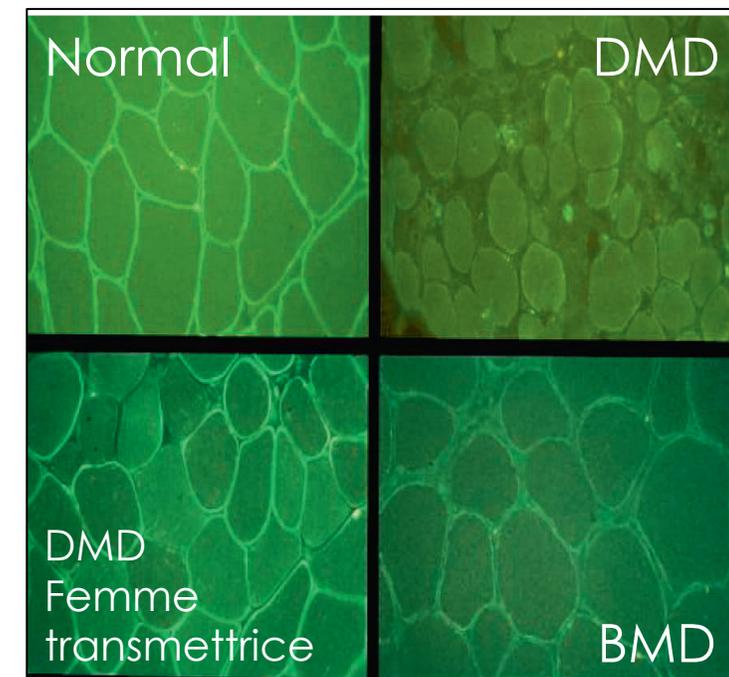
## • Biopsie musculaire

### • *Données histopathologiques*

- Trichrome : dégénérescence, régénérescence, fibres hypertrophiques, remplacement du muscle par du tissu graisseux et conjonctif
  - Augmentation de la variation de taille des fibres
  - Diminution des enzymes oxydatives et réactions ATPases
  - Cellules inflammatoires dans le perimysium et l'endomysium
  - Fibrose
- ### • *Immunomarquages*
- Anticorps antidystrophine : nettement diminuée ou absente du sarcolemme
  - BMD : marquage partiel, pouvant être normal



Duchenne muscular dystrophy patient muscle biopsy. Marked variability in fiber size, degenerating and regenerating fibers, replacement of muscle by fat and connective tissue. Endomysial and perimysial fibrosis (blue). Hypercontracted fiber. (From Desguerre and Vaugel, Archiv Pediatr 2015)



- **Biopsie musculaire**

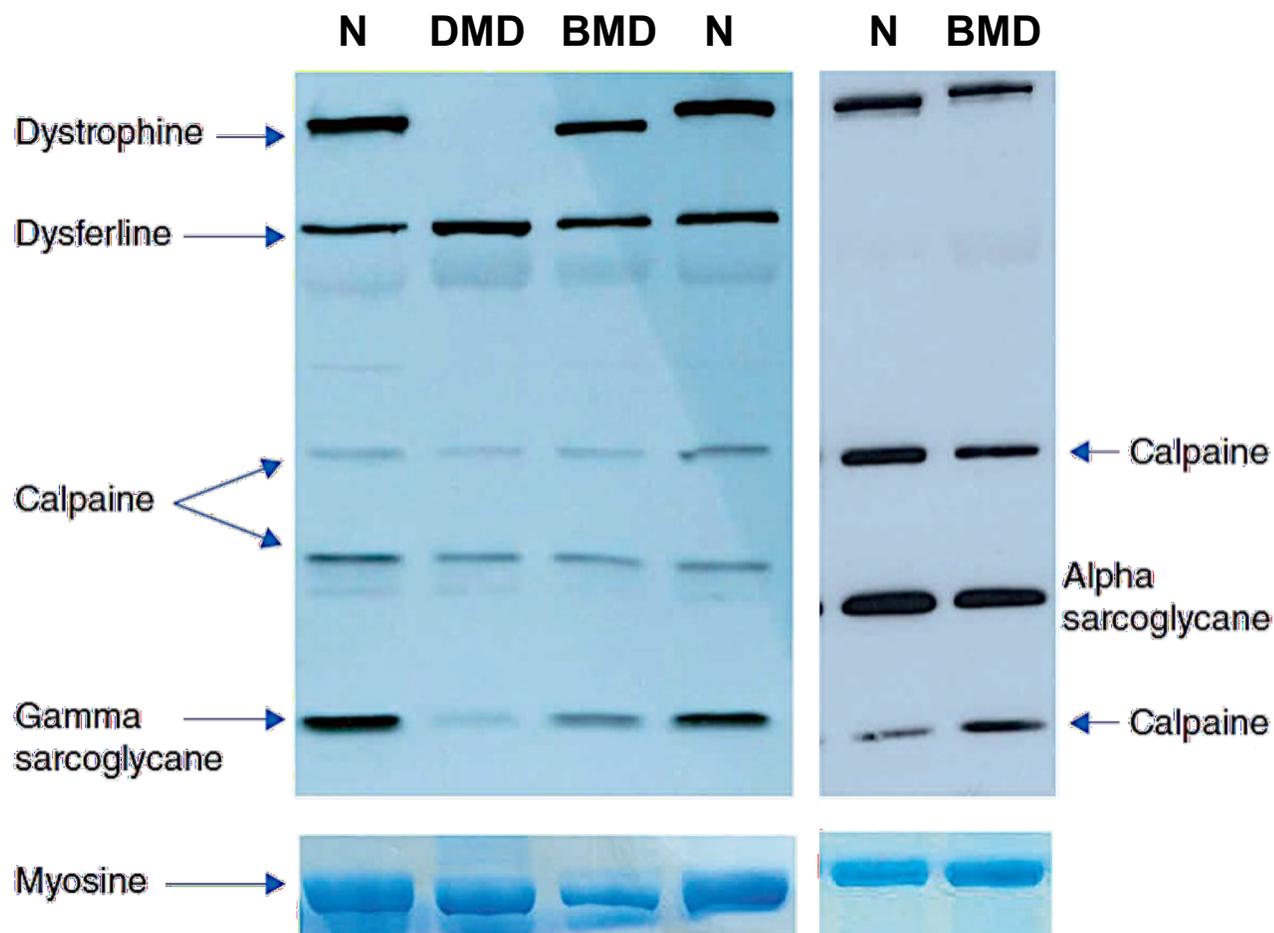
- **Western Blot** → étude quantitative et qualitative (taille) de la protéine

- **Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD)**

- absent (0-5% de l'expression normale)
- si anticorps du domaine rod ou de l'extrémité aminé: niveaux pouvant atteindre 25% chez 50% des patients DMD

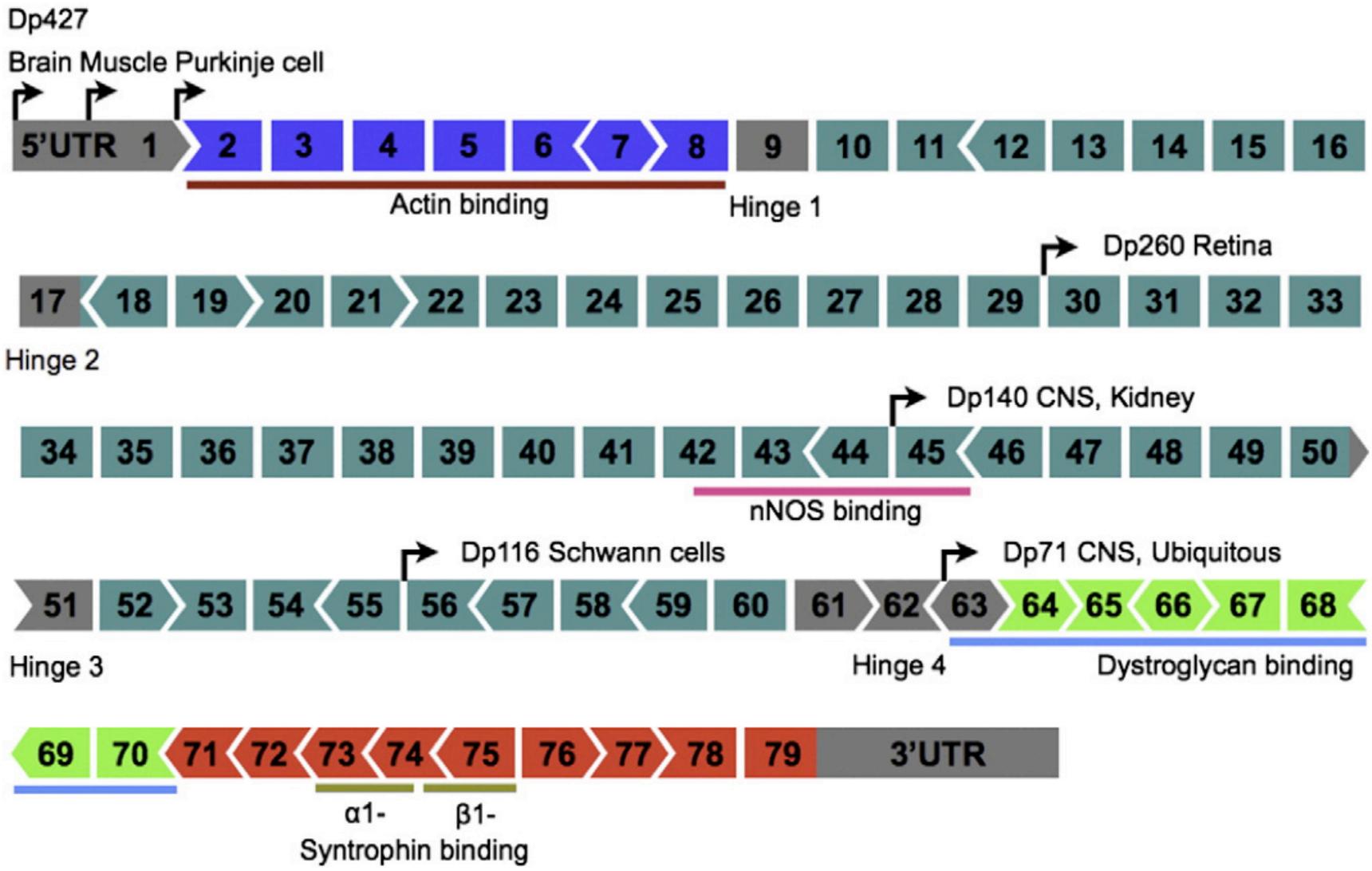
- **Dystrophie Musculaire de Becker (BMD)**

- Quantité normale ou réduite d'une dystrophine de taille anormale ou quantité réduite d'une dystrophine de taille normale
- Taille augmentée dans 5% des cas (duplications)
- Taille de la dystrophine inversement proportionnelle à la taille des délétions



**Western Blot**

Gène DMD sur le chromosome X (en Xp21) : 79 exons, 2,3 Mb  
(plus gros gène connu)



## Mutations variables

- \* mutations ponctuelles (faux sens, non sens...), délétions, duplications...
- \* 30% de néo-mutations

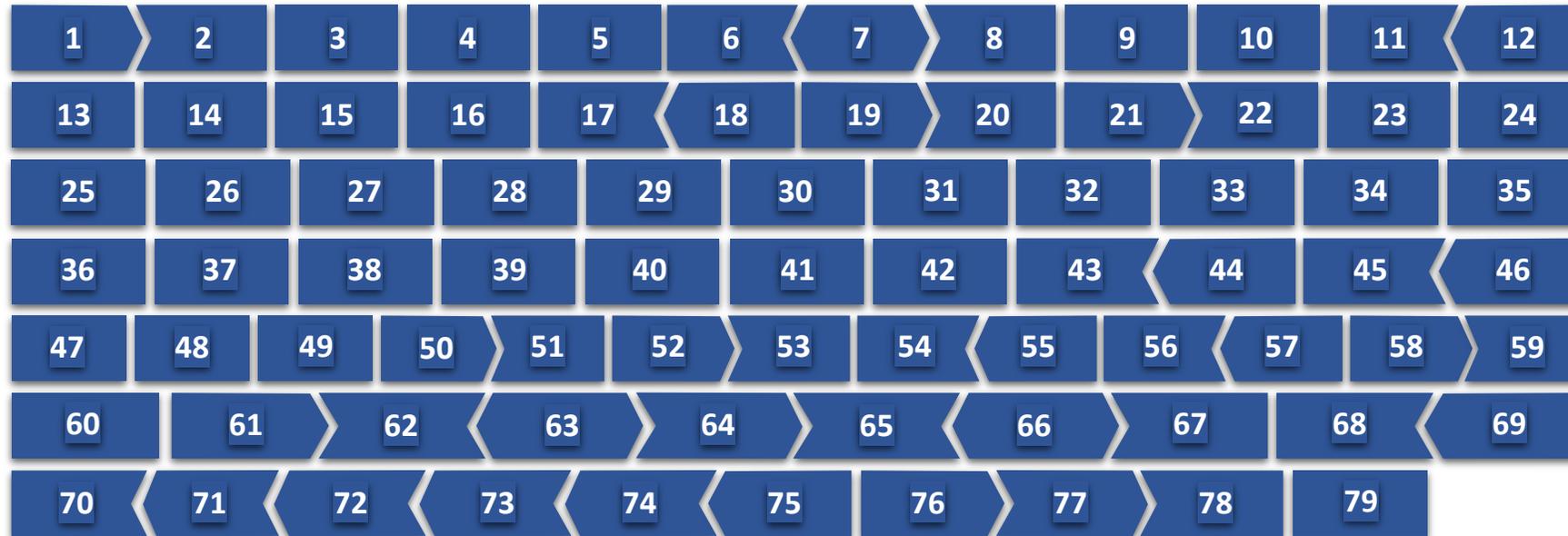
*Schématiquement 2 phénotypes (qui se chevauchent) :*

## Phénotype Duchenne

- \* décalage du cadre de lecture → pas de dystrophine

## Phénotype Becker

- \* pas de décalage du cadre → protéine tronquée
- \* tableau clinique moins grave : dystrophie de Becker (espérance de vie plus grande +++ , perte de la marche plus tardive, mais cardiomyopathie)



Conservation du cadre de lecture

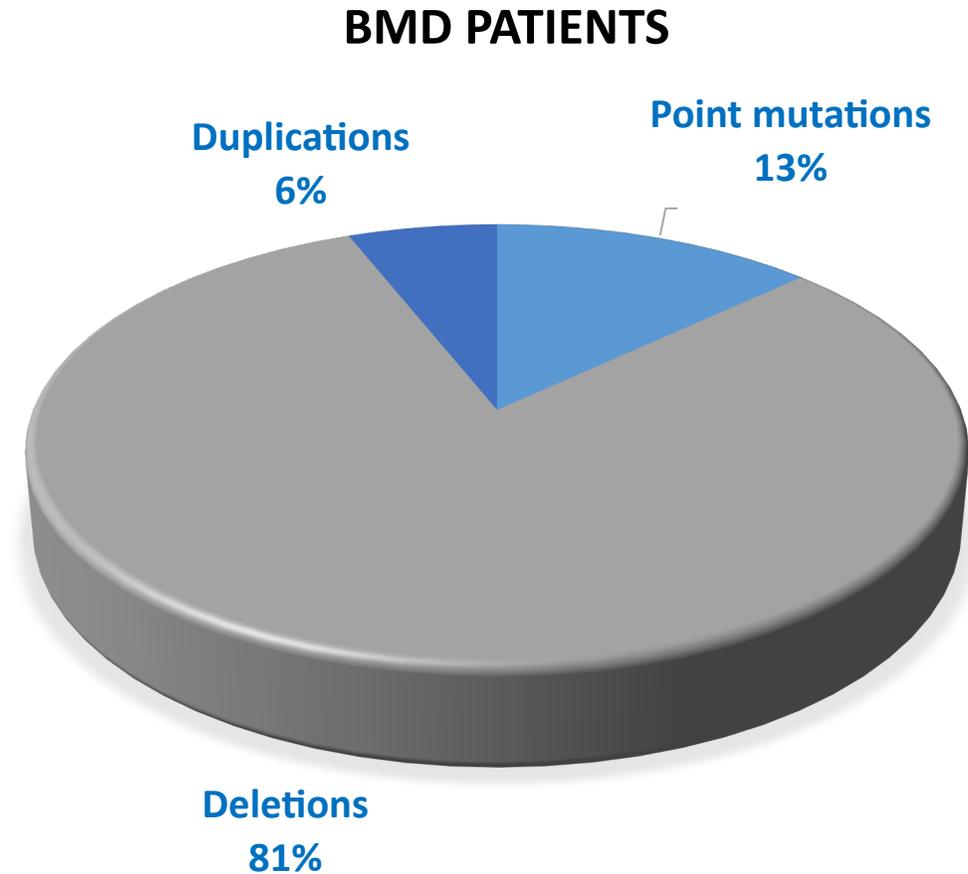
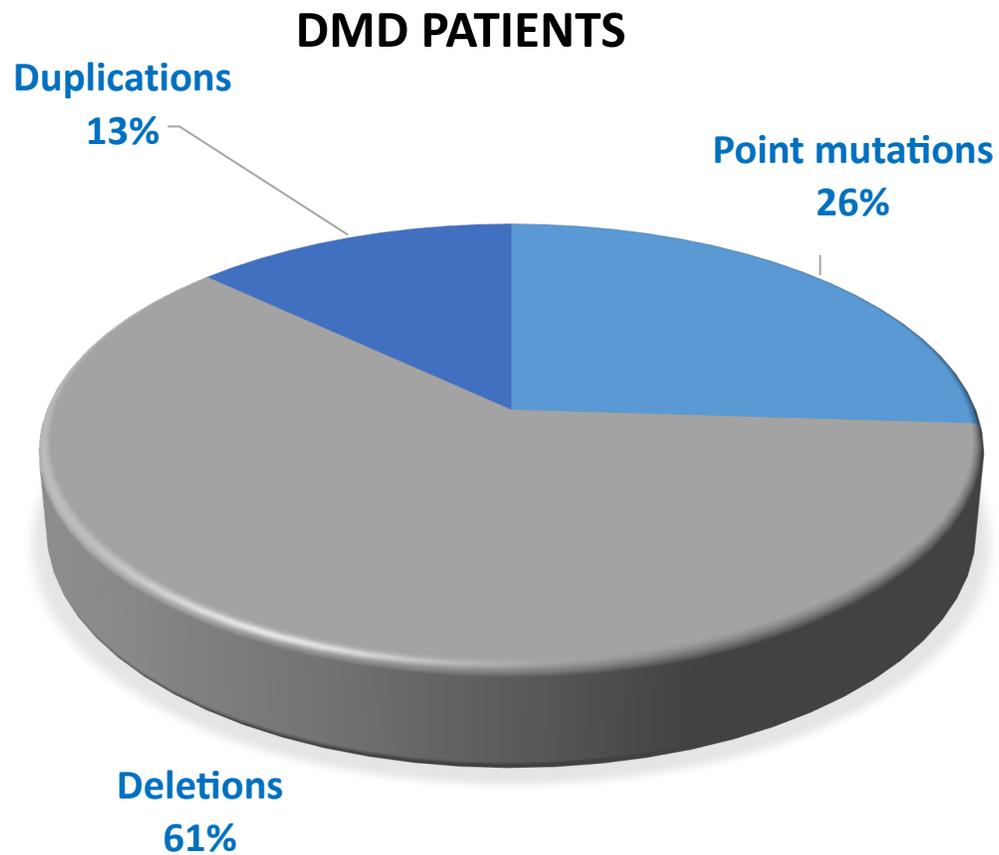


Becker

Décalage du cadre de lecture



Duchenne



Point mutations: non-sense mutations (10-15%),  
frameshift mutations, splice-site mutations

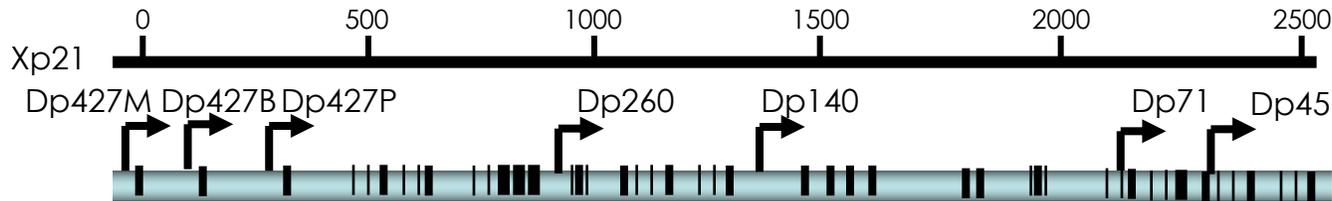
Gène *DMD* sur le chromosome X (en Xp21) : 79 exons, 2,3 Mb  
(plus gros gène connu)

7 promoteurs + épissages alternatifs



Différents Dp ('Dystrophine Products')

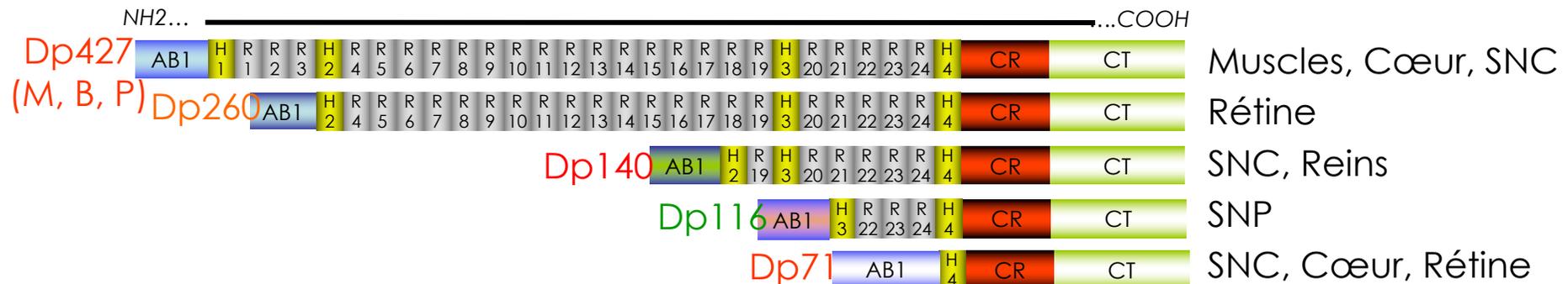
- produit long de dystrophine : Dp427
- produits courts de dystrophine



Gène *DMD*

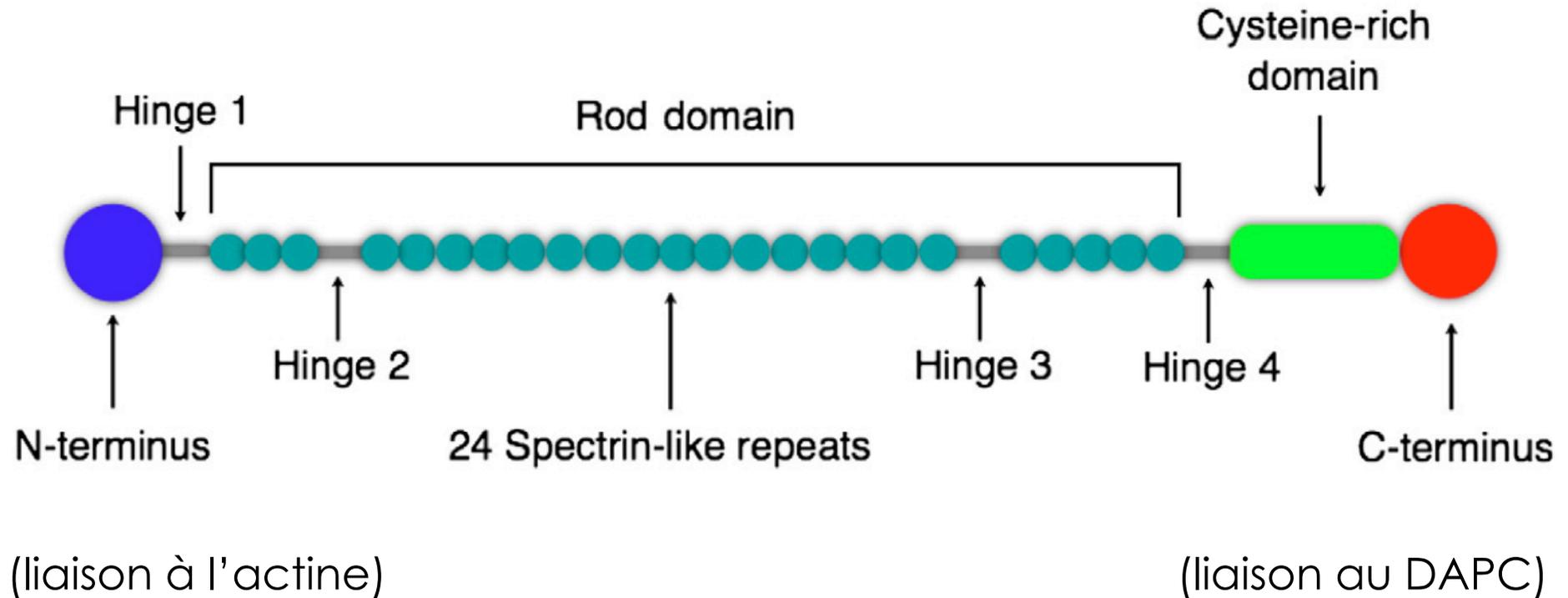
*Muntoni et coll, 2003*

→ 7 produits d'expression



# Dystrophine et muscle squelettique

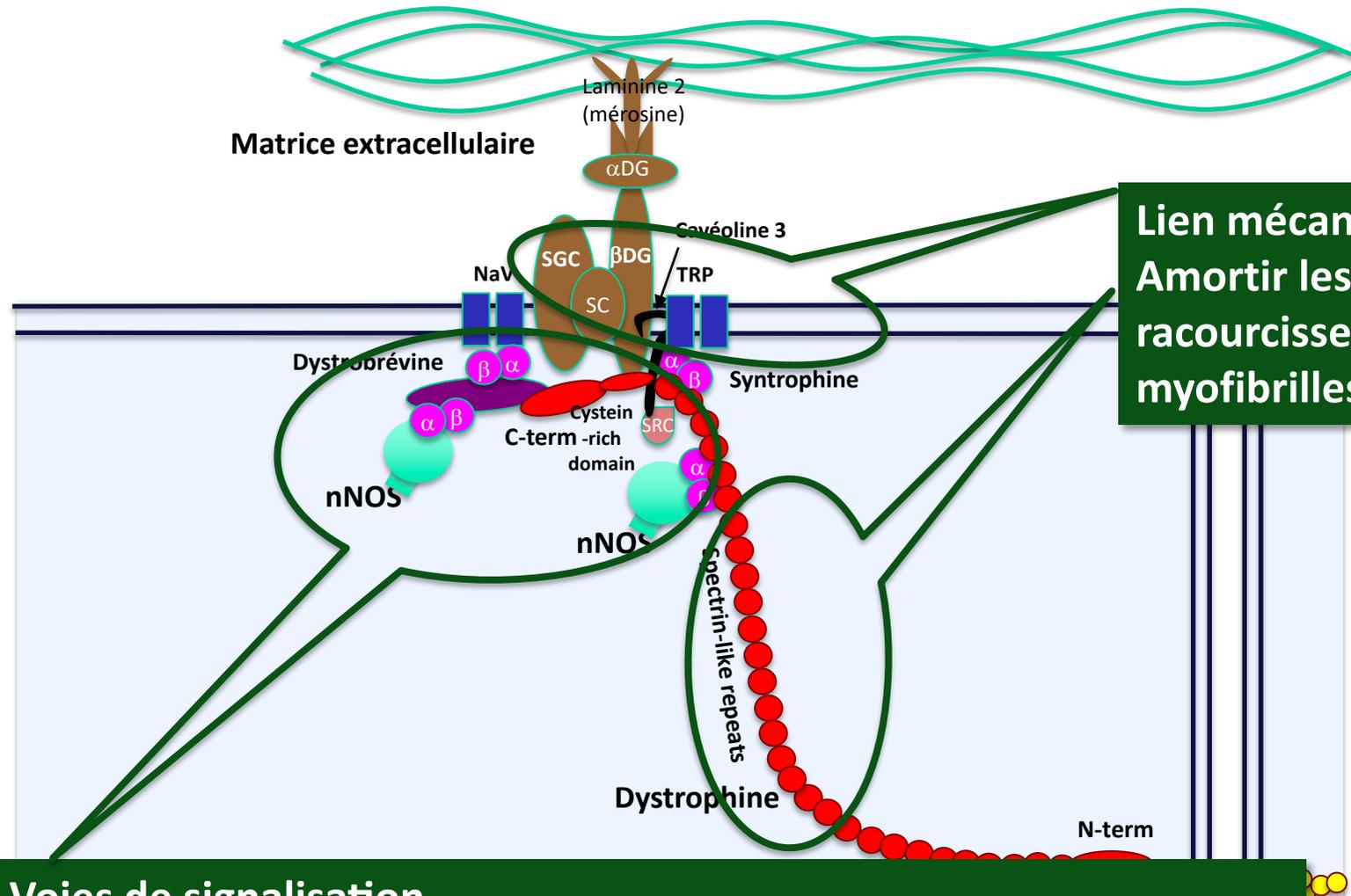
Protéine de 427 kDA, env. 3685 acides aminés



# Dystrophine et muscle squelettique

## Rôles

- De structure
- De régulateur

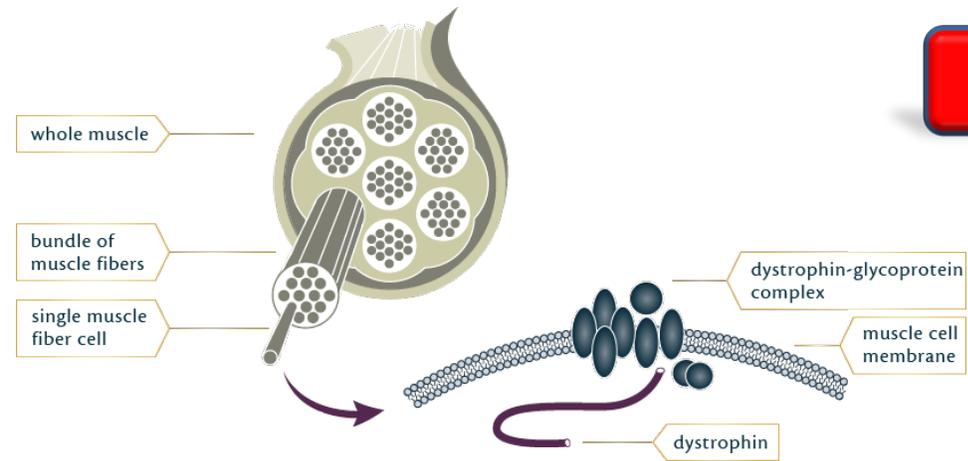


**Lien mécanique**  
**Amortir les effets du**  
**racourcissement des**  
**myofibrilles**

## Voies de signalisation

Directement : en régulant des protéines associées à la membrane  
Indirectement : via cascades de seconds messagers (Ca<sup>2+</sup> ou NO)

# Dystrophine et muscle squelettique



**Absence de dystrophine**

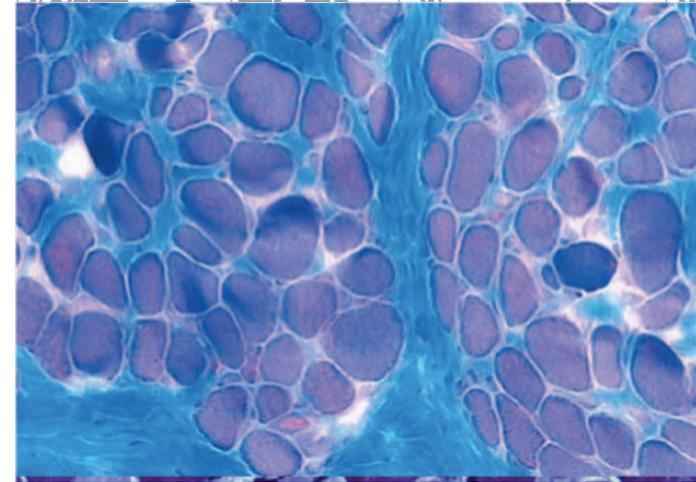
**Dégénération  
- régénération**

**Nécrose**

**Perte inéluctable  
de force musculaire**

**Inflammation**

**Exercice**



**Fibrose**

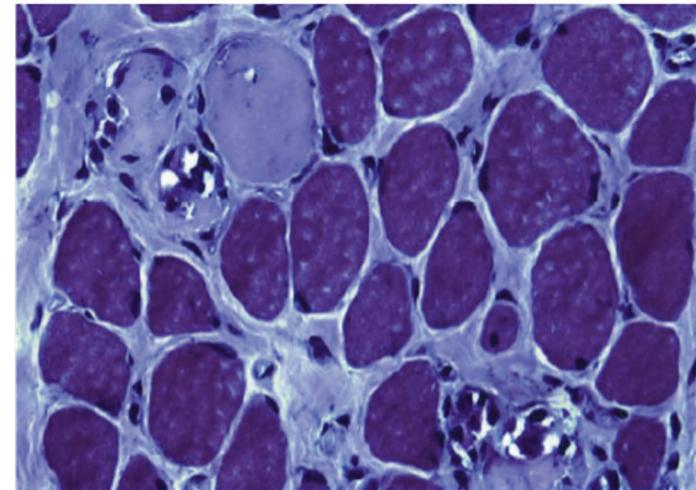


Figure 1. Muscle deltoïde. Coloration trichrome de Gomori. Dystrophie musculaire : Fibrose endomysiale et pérимysiale en bleu. Fibre musculaire hypercontractée fuchsino-phile. Irrégularité de calibre des fibres musculaires et nécrose. (I. Desguerre, Laboratoire histologie du Pr Gherardi, Hôpital Henri Mondor)

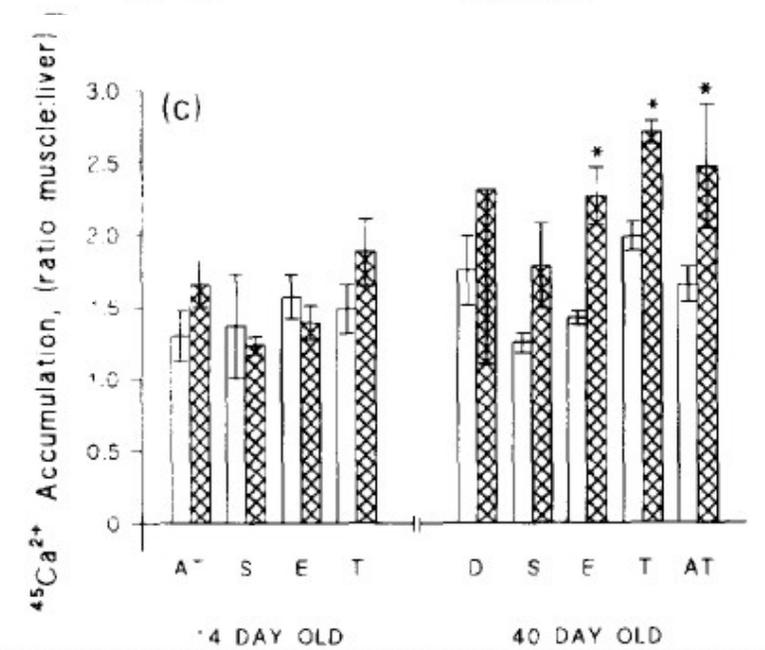
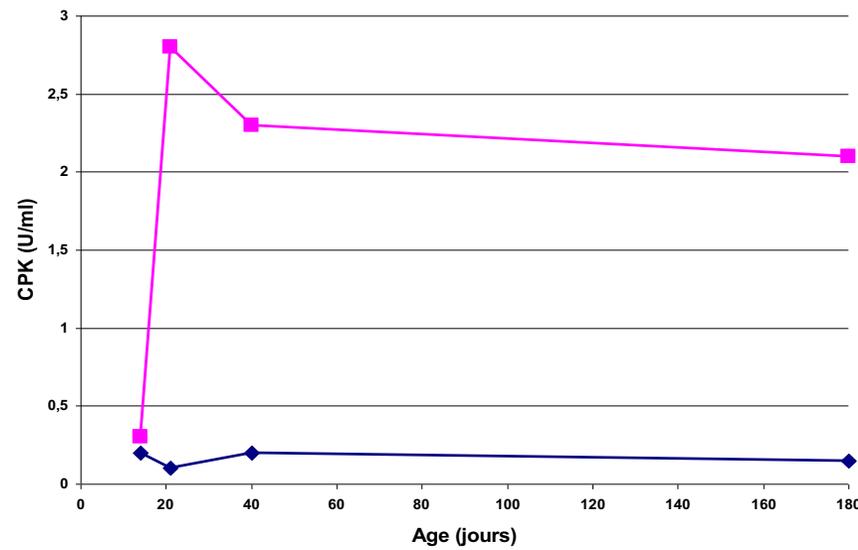
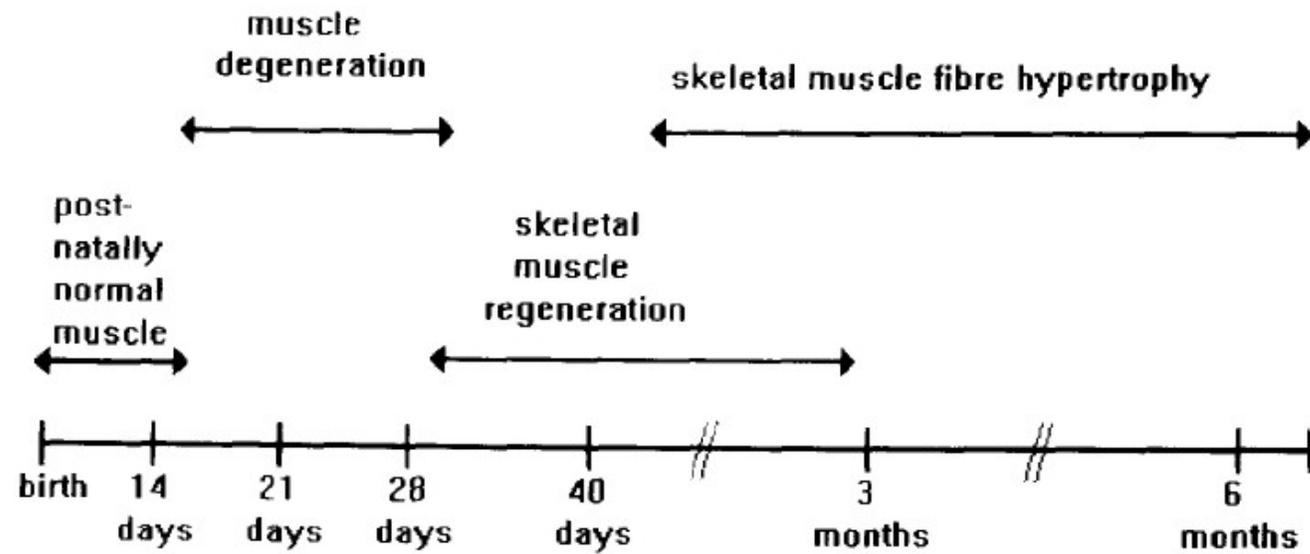


*Proc Natl Acad Sci U S A 1984 Feb;81(4):1189-92*

**X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse.**

**Bulfield G, Siller WG, Wight PA, Moore KJ.**

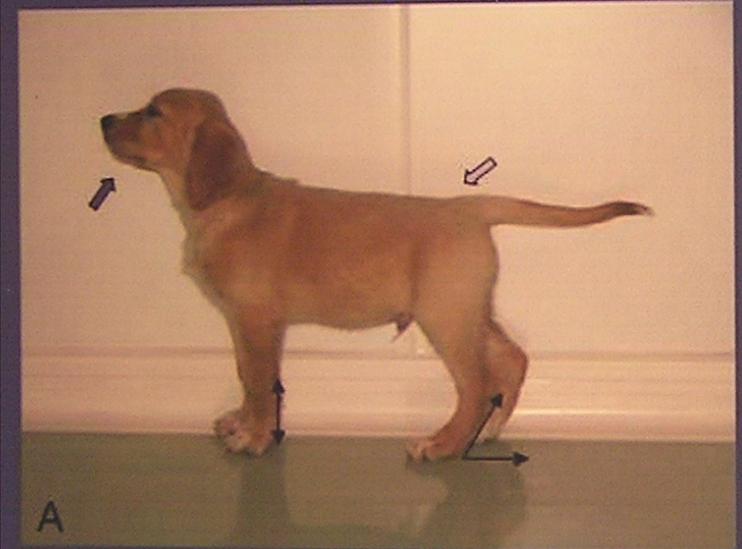
An X chromosome-linked mouse mutant (gene symbol, mdx) has been found that has elevated plasma levels of muscle creatine kinase and pyruvate kinase and exhibits histological lesions characteristic of muscular dystrophy. The mutants show mild clinical symptoms and are viable and fertile. Linkage analysis with four X chromosome loci indicates that mdx maps in the Hq Bpa region of the mouse X chromosome. This gives a gene order of mdx-Tfm-Pgk-1-Ags, the same as for the equivalent genes on the human X chromosome.



- Cooper 1988 : Golden Retriever Muscular Dystrophy GRMD
- Lié à l'X, phénotype Becker



Healthy dog



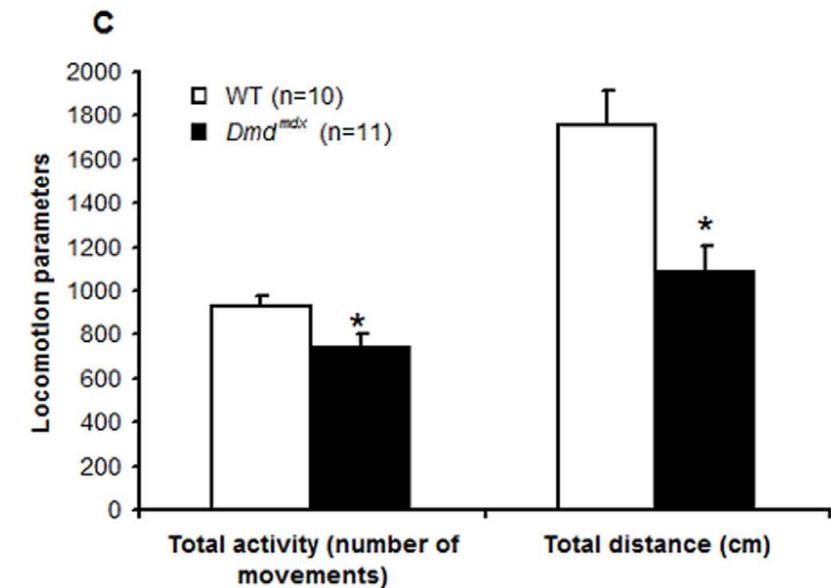
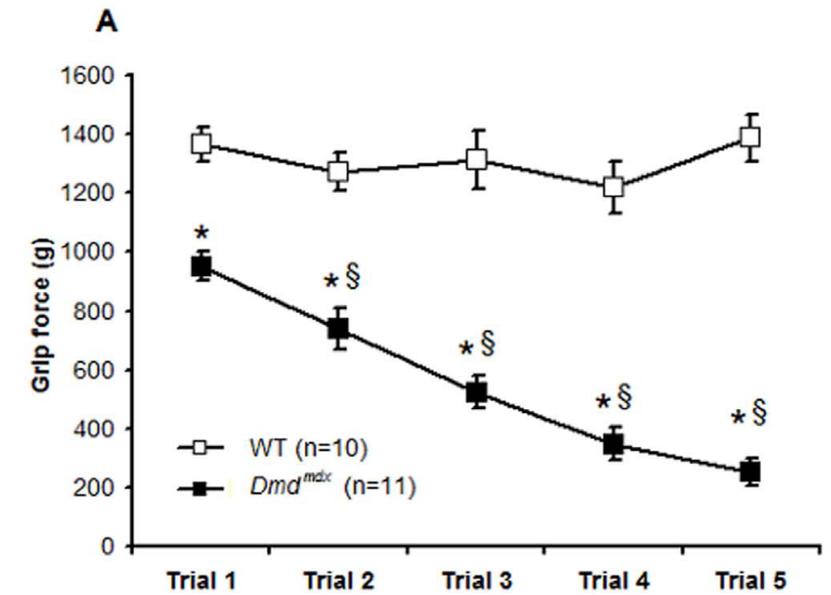
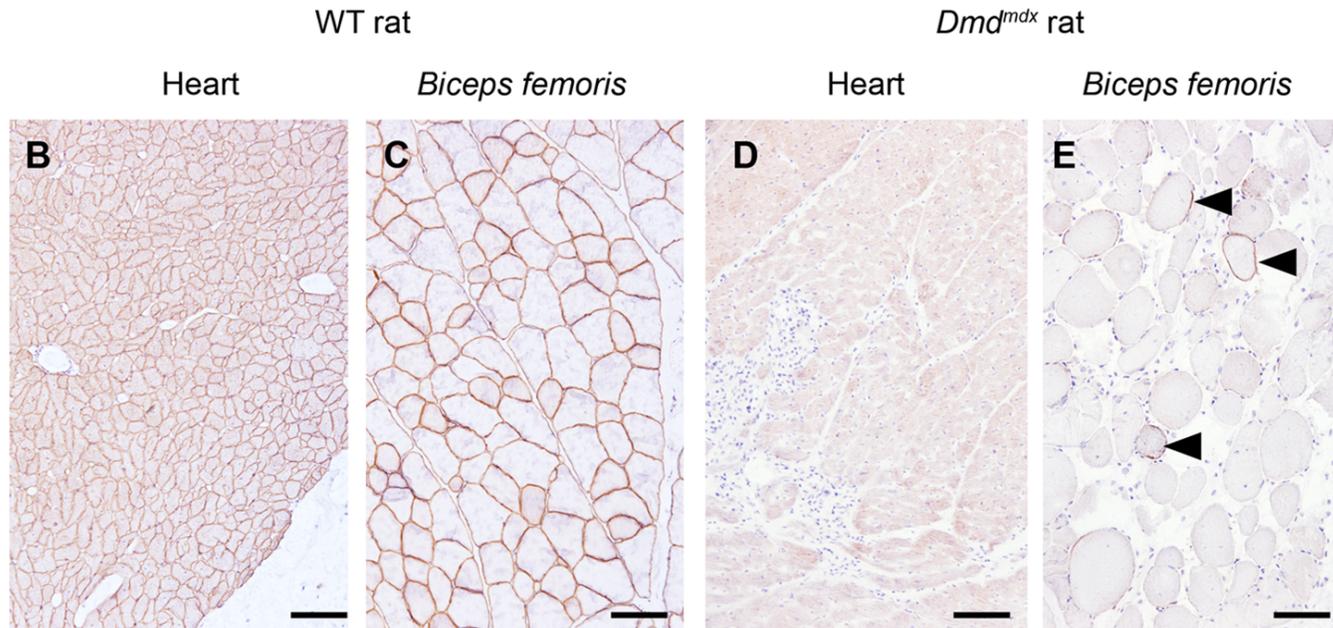
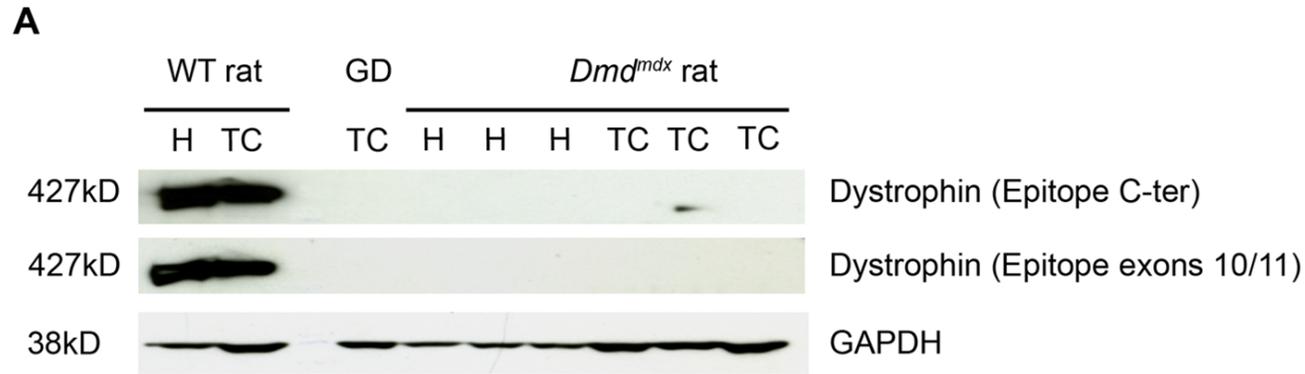
GRMD dog



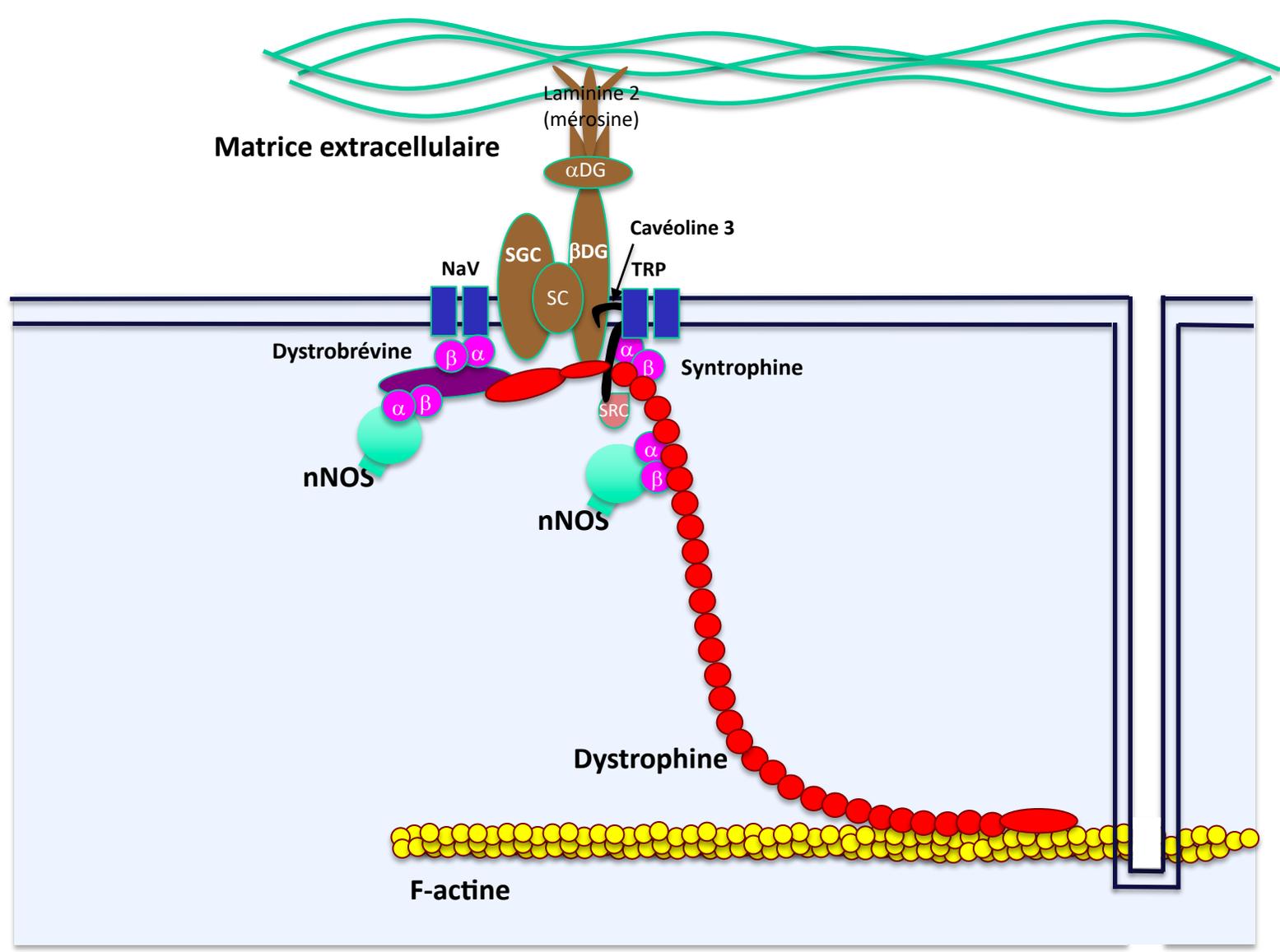
# Characterization of Dystrophin Deficient Rats: A New Model for Duchenne Muscular Dystrophy

**Thibaut Larcher<sup>1</sup>✉, Aude Lafoux<sup>2</sup>✉, Laurent Tesson<sup>3</sup>, Séverine Remy<sup>3</sup>, Virginie Thepenier<sup>3</sup>,  
Virginie François<sup>4</sup>, Caroline Le Guiner<sup>4,5</sup>, Helicia Goubin<sup>1</sup>, Maéva Dutilleul<sup>1</sup>, Lydie Guigand<sup>1</sup>,  
Gilles Toumaniantz<sup>2</sup>, Anne De Cian<sup>6</sup>, Charlotte Boix<sup>6</sup>, Jean-Baptiste Renaud<sup>6</sup>, Yan Cherel<sup>1</sup>†,  
Carine Giovannangeli<sup>6</sup>, Jean-Paul Concordet<sup>6</sup>, Ignacio Anegon<sup>3\*</sup>, Corinne Huchet<sup>2\*</sup>**

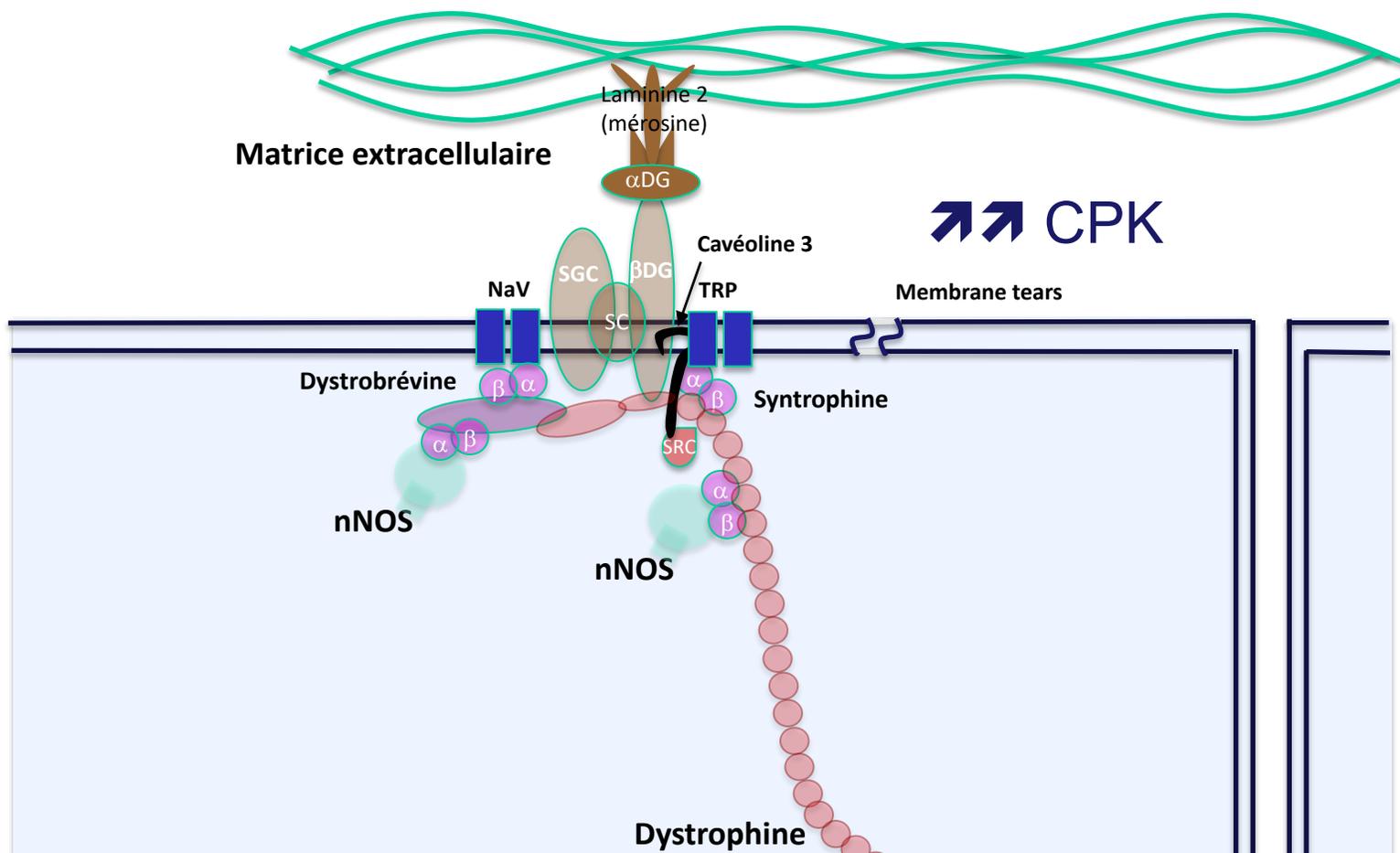
**1** INRA, UMR703 APEX, Oniris, Atlantic Gene Therapies, Université de Nantes, Oniris, École nationale vétérinaire, agro-alimentaire et de l'alimentation, Nantes, France, **2** INSERM, UMR 1087/CNRS 6291 Institut du Thorax, Université de Nantes, Faculté des Sciences et des Techniques, Nantes, France, **3** INSERM, UMR 1064-Center for Research in Transplantation and Immunology, ITUN, CHU Nantes, Université de Nantes, Faculté de Médecine, Nantes, France, **4** INSERM, UMR 1089, Atlantic Gene Therapies, Thérapie génique pour les maladies de la rétine et les maladies neuromusculaires, Université de Nantes, Faculté de Médecine, Nantes, France, **5** Genethon, Evry, France, **6** INSERM, U1154, CNRS, UMR 7196, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, France



# Physiopathologie : muscle squelettique



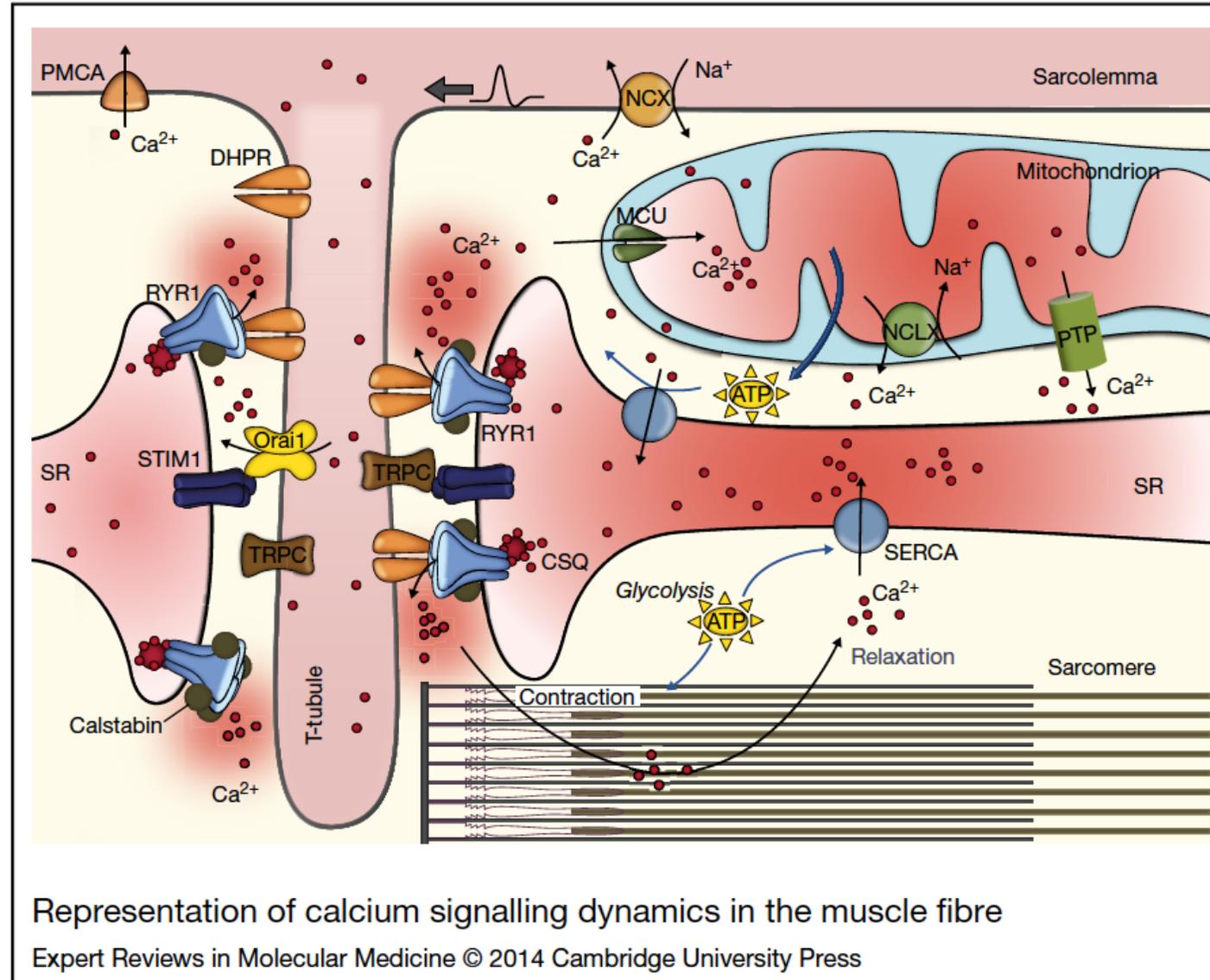
# Conséquences mécaniques



## Costamères :

- Garder le sarcolemme et les structures contractiles avoisinantes alignées
- Proéger le sarcolemme contre les lésions induites par la contraction
- Transmettre les forces de contraction latéralement vers la matrice EC

# Conséquences / homéostasie calcique

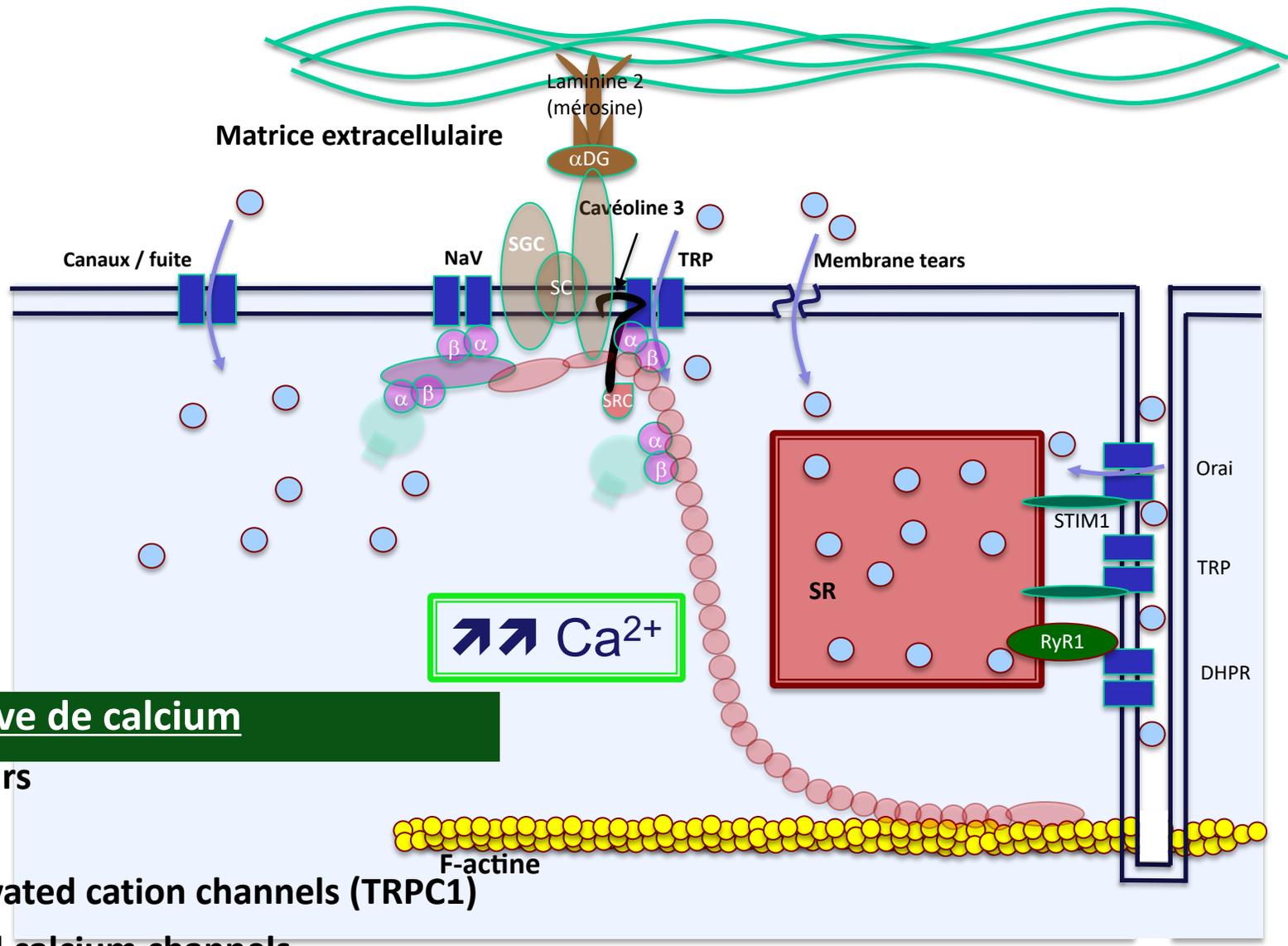


Representation of calcium signalling dynamics in the muscle fibre

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2014 Cambridge University Press

*Vallejo-Illarramendi et al, 2015*

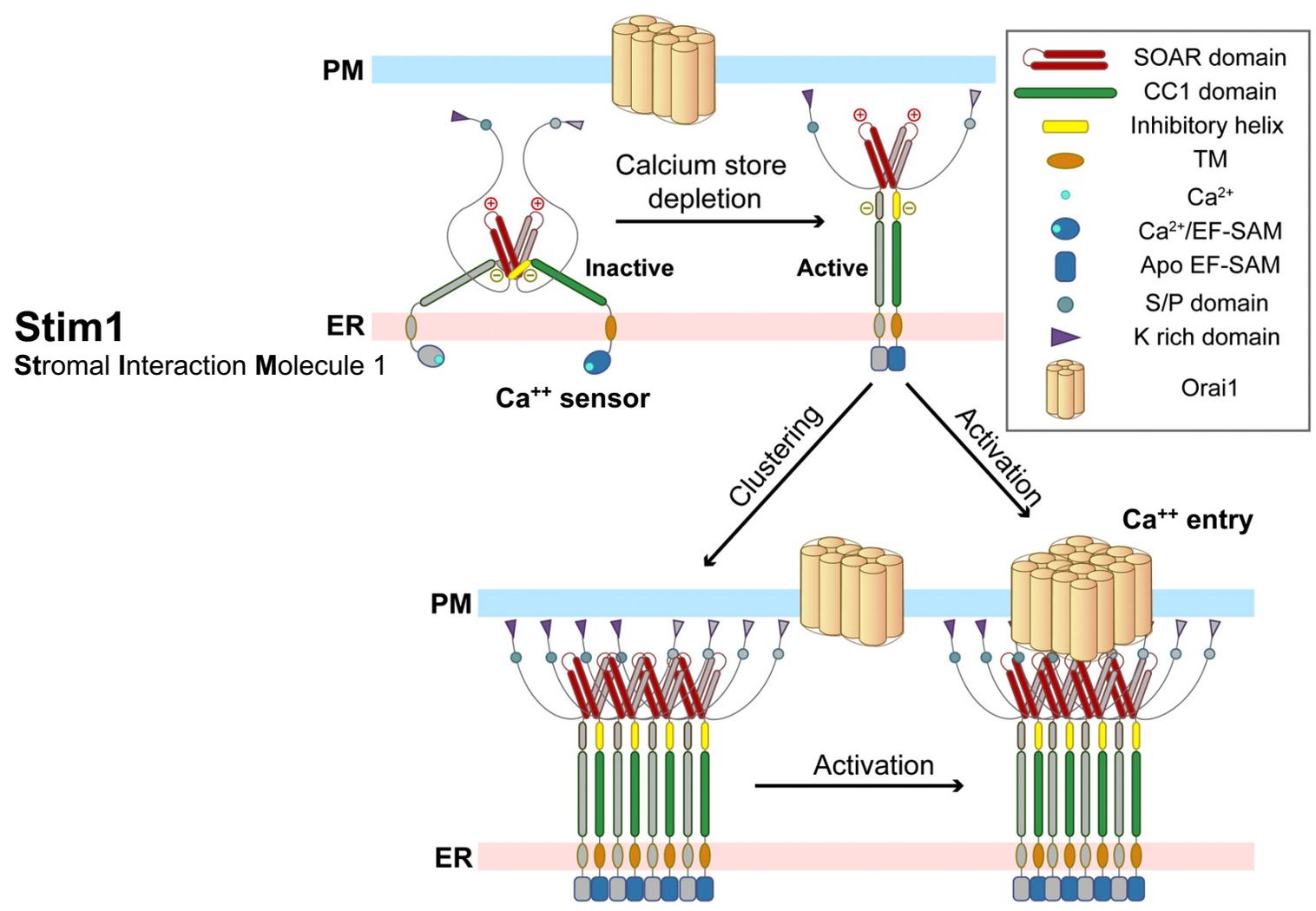
# Conséquences / homéostasie calcique



## Entrée excessive de calcium

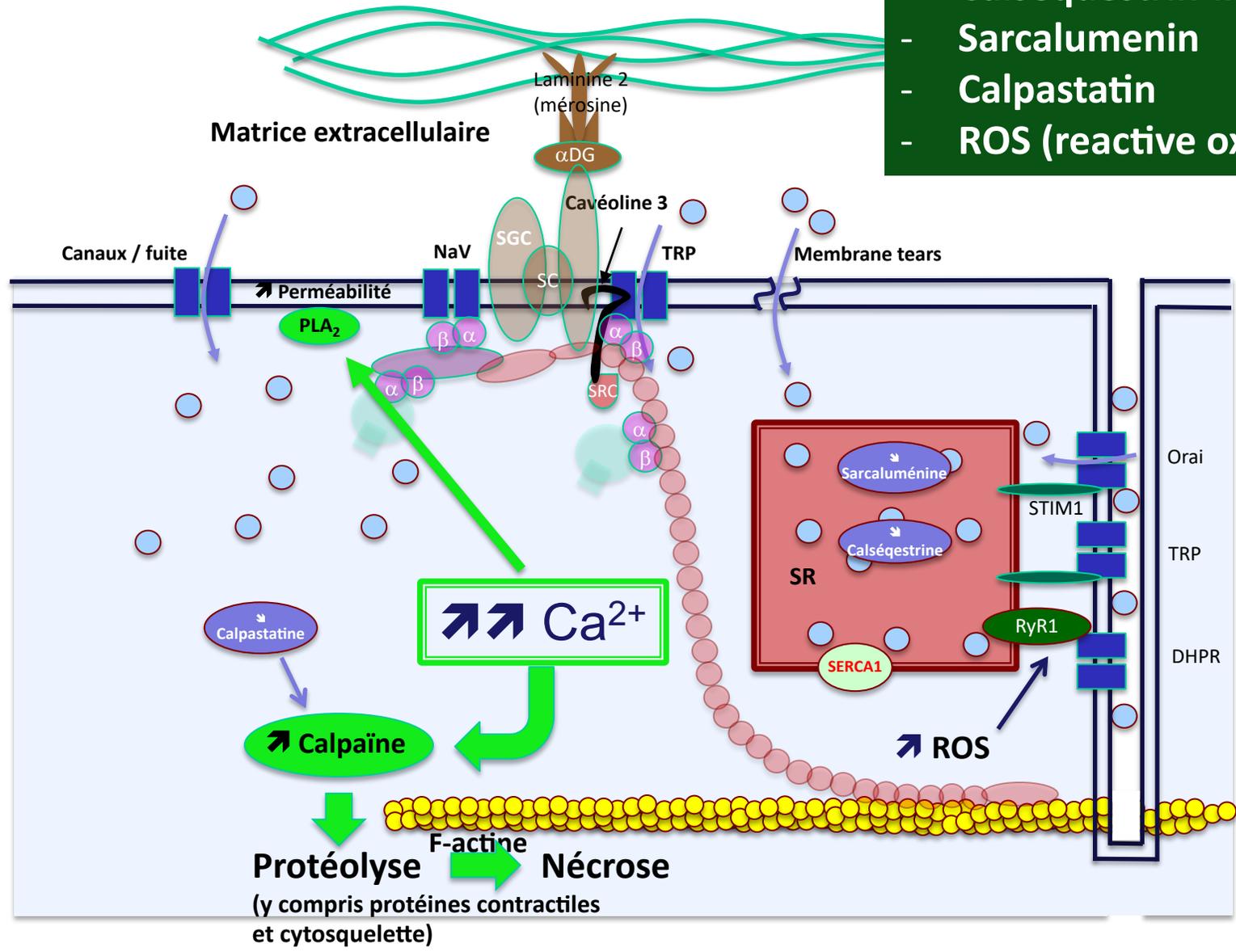
- Membrane tears
- Leak channels
- Stretched activated cation channels (TRPC1)
- Store operated calcium channels

# Store Operated Calcium Entry (SOCE)

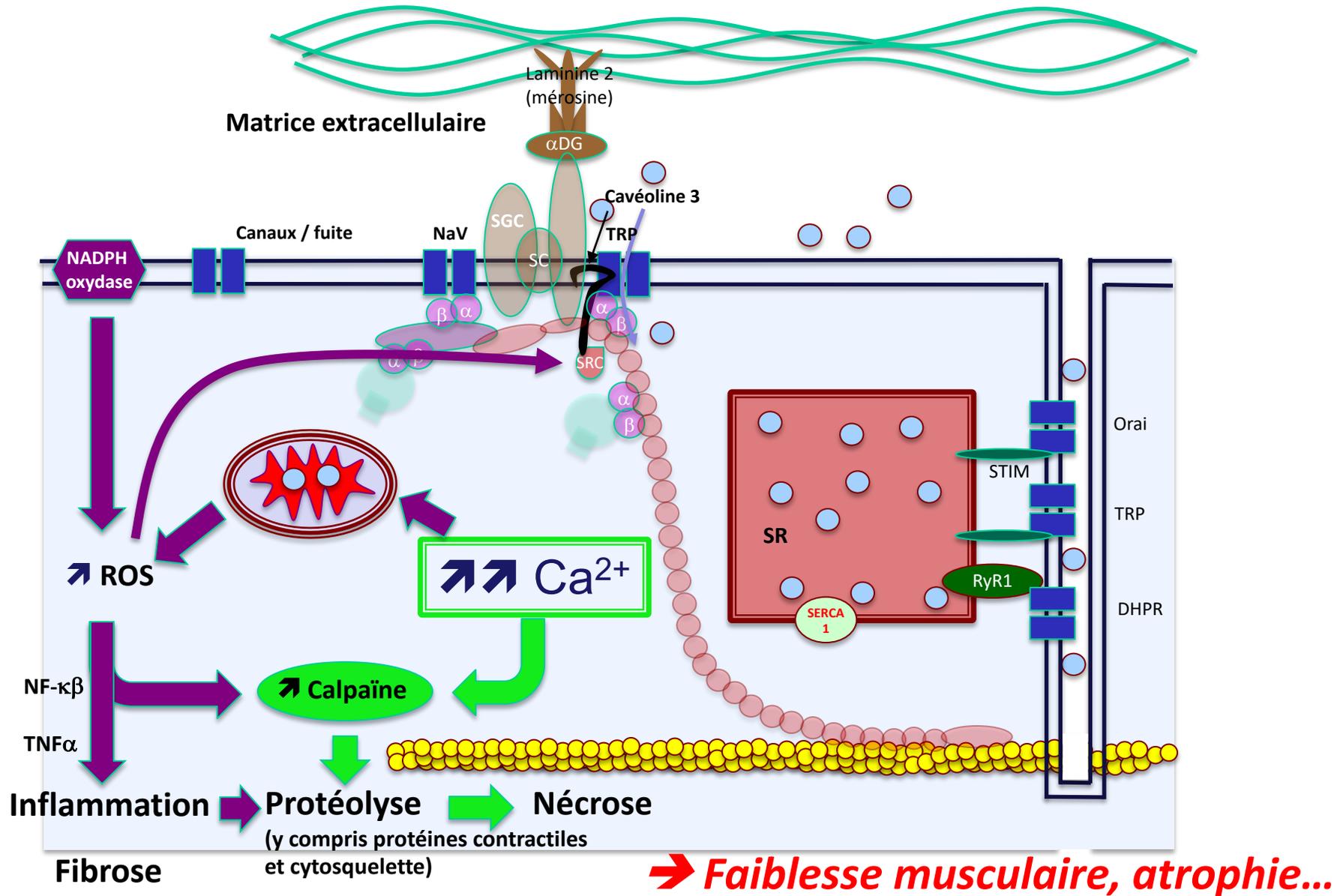


# Conséquences / homéostasie calcique

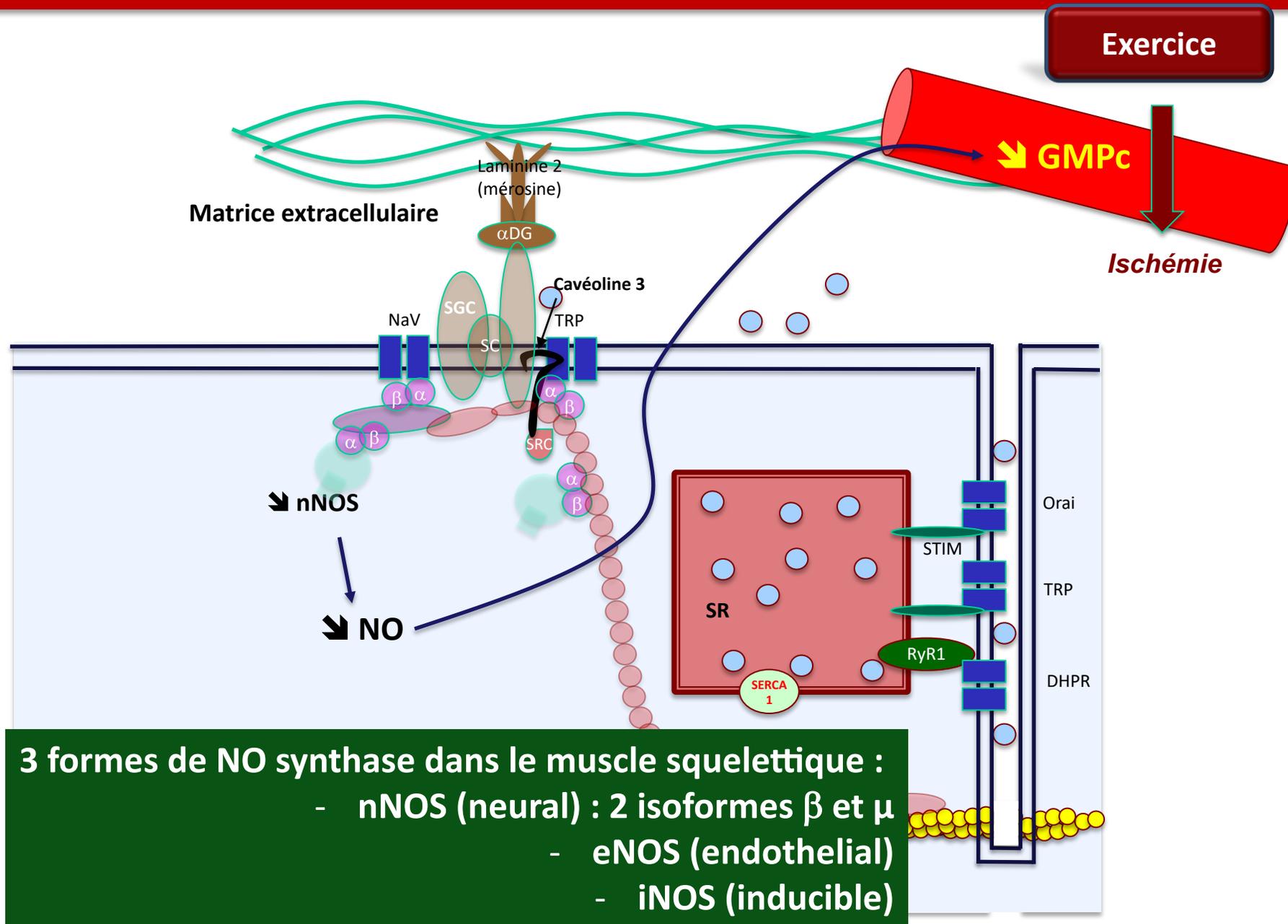
- ### Autres
- SERCA1
  - Calsequestrin-like proteins
  - Sarcalumenin
  - Calpastatin
  - ROS (reactive oxygen species)



# Conséquences / stress oxydatif



# Conséquences vasculaires



3 formes de NO synthase dans le muscle squelettique :

- nNOS (neural) : 2 isoformes  $\beta$  et  $\mu$
- eNOS (endothelial)
- iNOS (inducible)

# Synthèse – muscle squelettique

