

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique relativement fréquente dans certaines familles. Elle touche quasi exclusivement les garçons (1 garçon atteint pour 3 500 naissances en France). Un conseil médical peut être demandé par des couples en attente de procréation.

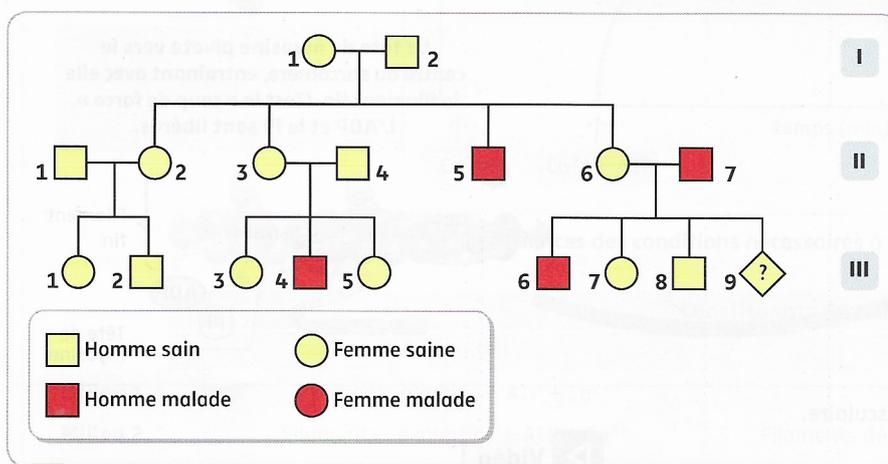
→ Identifier les phénotypes de la maladie pour chaque niveau d'organisation et expliquer son origine génétique.

Affiche du Téléthon présentant Léo, un jeune garçon atteint de la myopathie de Duchenne.



La dystrophie musculaire de Duchenne ou DMD est une maladie entraînant une faiblesse musculaire gagnant progressivement les membres inférieurs puis se propageant à l'ensemble de l'organisme.

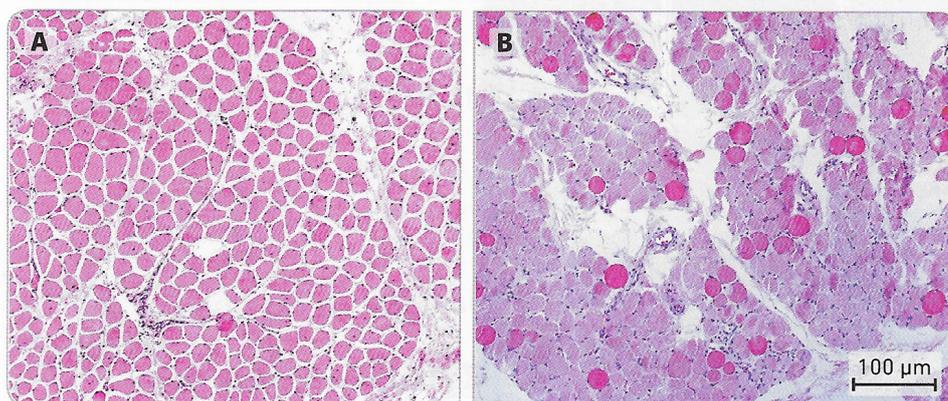
« Dans la DMD, les cellules musculaires sont continuellement affectées par des lésions qui conduisent à leur destruction. Au début de la maladie, les myofibrilles endommagées sont régénérées de façon efficace à partir de cellules souches musculaires. A terme, toutefois, les cellules ne sont plus remplacées. Le tissu musculaire est alors envahi de fibres de collagène ce qui entraîne la perte de fonction des muscles. » Bénédicte Chazaud, chercheuse à l'institut NeuroMyogène (Université Claude Bernard Lyon1/CNRS/INSERM)



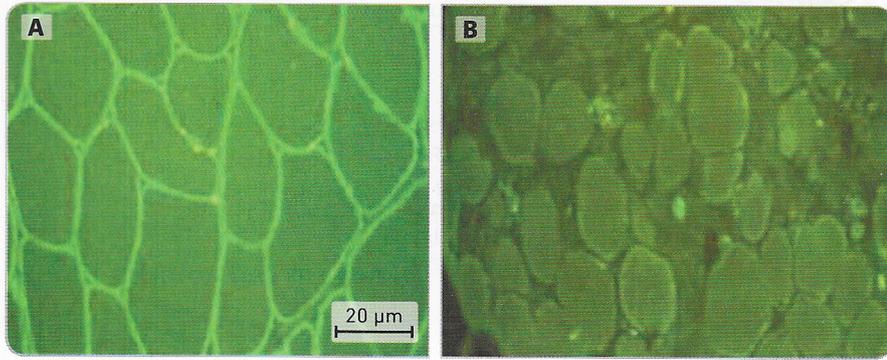
1 Arbre génétique d'une famille présentant des cas de myopathie de Duchenne avec un enfant à naître.

La myopathie de Duchenne commence par des faiblesses musculaires vers l'âge de 3 ans, puis s'aggrave progressivement avec l'âge, jusqu'à provoquer des déformations et des contractures invalidantes graves. Elle est la cause d'une dégénérescence musculaire irréversible.

2 Les symptômes de la maladie.

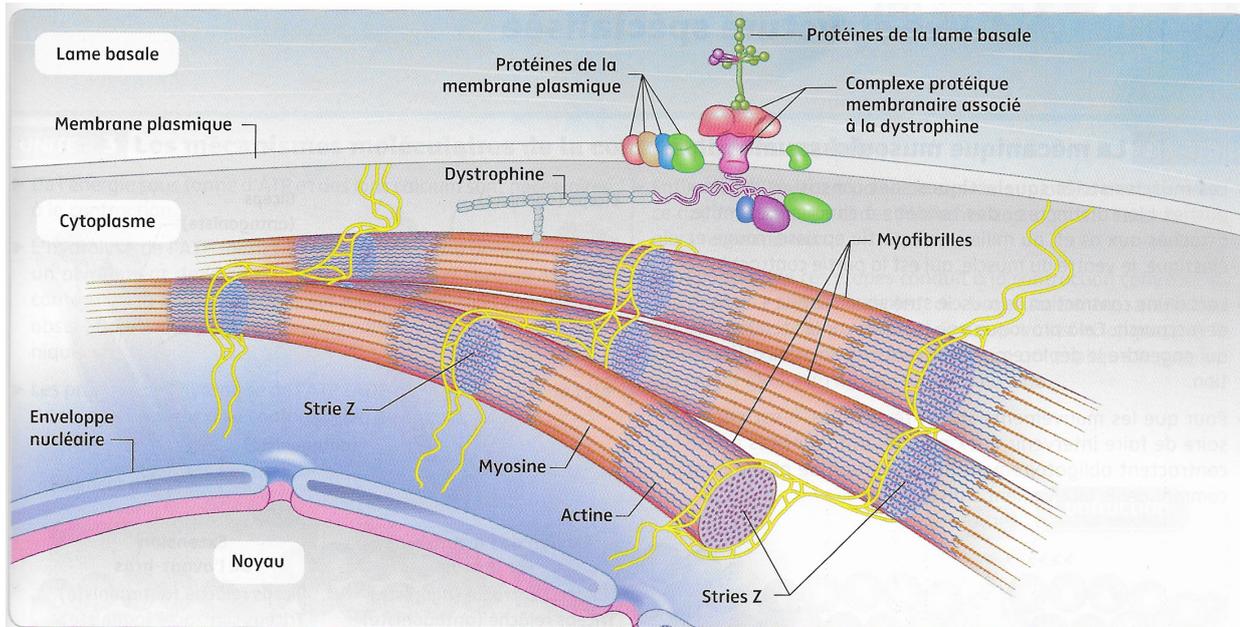


3 Phénotype cellulaire de la maladie.  
**A** Muscle sain.  
**B** Stade très avancé de la myopathie de Duchenne. Les cellules musculaires fonctionnelles sont colorées en rose.



**4** Phénotype moléculaire de la maladie : technique d'immunofluorescence utilisant des anticorps dirigés contre la dystrophine.  
**A** Muscle sain.  
**B** Muscle atteint de myopathie de Duchenne. La dystrophine apparaît en vert fluorescent sur les coupes.

La dystrophine est une protéine filamenteuse.



**5** Le rôle de la dystrophine dans la cellule musculaire striée squelettique.

La dystrophine protège l'intégrité de la membrane plasmique au cours des cycles contraction / relâchement de la cellule musculaire. Elle lie les filaments d'actine à des protéines membranaires, elles-mêmes attachées à des protéines de la lame basale, une matrice extracellulaire particulière qui emballe les fibres musculaires.

Le maintien de l'intégrité de la membrane plasmique de la cellule musculaire durant les cycles contraction-relâchement implique trois acteurs. Il y a tout d'abord des protéines cytoplasmiques jouant un rôle de « squelette interne » de la cellule (cytosquelette), et notamment la dystrophine et les filaments d'actine. Il y a ensuite des protéines enchâssées dans la membrane. Il y a enfin les protéines de la matrice extracellulaire. Ces trois types de protéines sont reliées les unes aux autres. Elles assurent la flexibilité des cellules, et, au delà, du tissu musculaire. La dystrophine joue un rôle central. En son absence, les cycles contraction-relâchement finissent par « déchirer » la membrane plasmique induisant la mort de la cellule.

	327	344
	↓	↓
Allèle de référence, brin d'ADN transcrit (s)	3' - CCAA <b>A</b> CTAAACCTTATAT - 5'	
Allèle muté, brin d'ADN transcrit (m)	3' - CCAA <b>A</b> TAAACCTTATATG - 5'	

**6** Comparaison d'un fragment de séquences de deux allèles de la dystrophine.

Le gène de la dystrophine est le gène humain le plus long avec ses 2,3 millions de paires de bases. Il est constitué de 79 exons qui représentent seulement 0,5 % de la longueur du gène. Il est localisé sur le chromosome X.

Les traitements permettent d'augmenter l'espérance de vie, mais pas encore de guérir de cette maladie. L'une des formes graves de la DMD provient d'une mutation de l'exon 44. Par thérapie génique utilisant le scalpel moléculaire « CRISPR-Cas9 », des chercheurs parviennent à éliminer cet exon.