

## DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE BECKER

**Autres appellations :** myopathie de Becker, BMD

**Mise à jour :** Juin 2006, Tuy Nga Brignol, (M.D.), validation, J. Andoni Urtizbera (M.D.), copyright AFM

### **Qu'est-ce que la dystrophie musculaire de Becker ?**

La dystrophie musculaire de Becker est une maladie musculaire d'origine génétique. Elle a été décrite en 1955 par le professeur Becker. Depuis, on la distingue d'une autre maladie des muscles, beaucoup plus sévère : la dystrophie musculaire de Duchenne. La dystrophie musculaire de Becker - Becker Muscular Dystrophy (BMD) en anglais - est une maladie génétique due à une anomalie d'un gène situé sur le chromosome X. Elle se transmet selon le mode récessif lié à l'X : les femmes ne sont jamais atteintes mais peuvent transmettre la maladie à leur(s) garçon(s) (1 risque sur 2). Un garçon sur 35 000 en serait atteint.

### **Comment se manifeste-t-elle ?**

La dystrophie musculaire de Becker se manifeste par une perte progressive de la force des muscles des membres et du tronc. Au début, seuls les muscles des membres inférieurs sont atteints : la démarche est dandinante, "sur la pointe des pieds", alors que les mollets ont l'air très musclés. Les crampes sont fréquentes, le plus souvent lors ou au décours d'une activité physique.

Dans la plupart des cas, le coeur (qui est un muscle) présente aussi une atteinte, dont la date de survenue est variable et qui doit être surveillée.

### **Comment évolue-t-elle ?**

L'évolution de la dystrophie musculaire de Becker est très variable. Les muscles deviennent moins forts, perdent du volume et de la souplesse. Ils peuvent même raccourcir (rétractions). Au niveau des membres inférieurs, la montée des escaliers puis la marche deviennent peu à peu de plus en plus difficiles. La marche reste possible dans plus de la moitié des cas jusqu'à l'âge de 40 ans passés.

Plus tardivement, les muscles des bras sont aussi atteints et plier ou bouger les bras peut devenir difficile.

L'atteinte cardiaque est souvent présente dès le début. Elle est potentiellement grave mais peut bénéficier d'un traitement médicamenteux voire d'une transplantation cardiaque dans les cas les plus graves.

### **Comment fait-on le diagnostic ?**

L'examen clinique permet d'évoquer le diagnostic, mais doit être confirmé par des examens complémentaires.

Une prise de sang permet de doser des enzymes musculaires (les CPK ou Créatine Phosphokinases) lesquelles sont très augmentées chez les personnes atteintes. Le prélèvement de quelques fragments du muscle (biopsie musculaire) permet de mettre en évidence une diminution du marquage de la dystrophine : la protéine en cause dans les maladies de Duchenne et de Becker. La dystrophine y est de plus petite taille que dans le muscle non atteint, ou bien elle n'est pas présente en quantité suffisante.

Enfin l'analyse de l'ADN (à partir d'une prise de sang) permet d'étudier le gène de la dystrophine et d'y trouver les mutations en cause dans la maladie.

En France le réseau des laboratoires qui réalisent le diagnostic moléculaire des DMD et DMB a développé des techniques qui permettent à ce jour de faire le diagnostic direct de plus de 95% des mutations (délétions, duplications, mutations introniques et exoniques...) présentes chez les malades. La précision du diagnostic moléculaire devrait permettre d'utiliser à terme des thérapeutiques moléculaires adaptées au type de mutation.

## Que peut-on faire ?

La prise en charge orthopédique comprend la kinésithérapie, qui doit être précoce, régulière et adaptée à la chaque situation personnelle, ainsi que l'appareillage quand celui-ci s'avère nécessaire. Elle permet de contrer pour partie les conséquences néfastes de la maladie, en maintenant par exemple la souplesse des articulations (la perte de la force musculaire peut entraîner des déformations articulaires). Une surveillance médicale précoce et régulière est indispensable afin de dépister l'atteinte cardiaque et de proposer un traitement médicamenteux. La fonction respiratoire devra aussi être suivie de près.

## Quelles sont les pistes thérapeutiques à l'étude ?

Comme les dystrophies musculaires de Becker (BMD) et de Duchenne (DMD) sont dues à l'altération du même gène, toute avancée de la recherche dans la DMD pour comprendre la DMD trouvera également des applications thérapeutiques dans la BMD et vice-versa.

Des travaux récents ont montré que les cellules souches hématopoïétiques pouvaient contribuer à la régénération du muscle squelettique chez la souris *mdx*. Ces cellules seraient capables dans des conditions spécifiques de se différencier en cellules musculaires.

En 2005, les équipes de C. Dani (Inserm) ont réussi à obtenir, à partir de tissu adipeux de jeunes donneurs, des cellules souches multipotentes dénommées hMADS («*Human Multipotent Adipose Derived Stem Cell*»). La cellule souche hMADS est capable de donner naissance *in vitro* à une cellule musculaire, osseuse, adipeuse ou de cartilage, en fonction de son environnement. Transplantées en faible quantité chez la souris *mdx*, ces cellules ont entraîné une expression importante et à long terme de la dystrophine humaine.

La sur-expression du facteur de croissance IGF-I (*Insulin-like growth factor-1*) dans les muscles de souris *mdx* réduit la pathologie dystrophique. Mais l'utilisation d'IGF-I n'est pas envisageable pour l'instant chez l'homme en raison d'importants effets secondaires.

La myostatine est un inhibiteur endogène de la croissance musculaire. Sa suppression chez la souris *mdx* atténue la dystrophie musculaire. Des essais cliniques chez l'homme utilisant des anticorps bloquants contre la myostatine (laboratoire pharmaceutique Wyeth, USA) ont débuté en 2006.

L'inhibiteur de protéase " BBIC " (*Bowman-Birk Inhibitor*) testé dans le laboratoire de L. Sweeney (USA) sur les souris *mdx* améliorerait la stabilité de la cellule musculaire et n'aurait pas d'effets secondaires. Un essai clinique de phase I est planifié avec le NIH (Kenneth Fischbeck-National Institute of Health-USA).

Des publications ont rapporté l'amélioration du phénotype dystrophique des souris *mdx* par l'héréguline, et la restauration de la fonction et de la densité vasculaires chez les souris *mdx* par la gentamycine.

Dans une étude publiée en décembre 2005, une équipe franco-américaine a administré, par voie intrapéritonéale, de la L-arginine chez des souris *mdx*. Les capacités régénératrices et les propriétés contractiles des muscles, ainsi que certains paramètres histologiques ont été améliorés.