



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

INFORMATION PRESSE

Paris, le 13 février 2001

La dystrophine : aussi nécessaire aux muscles qu'aux vaisseaux

La dystrophine, protéine dont le déficit dans le muscle est responsable de la myopathie de Duchenne*, joue aussi un rôle-clé au niveau vasculaire. C'est ce que vient de mettre en évidence, pour la première fois, l'équipe de Daniel Henrion (Unité Inserm 541, dirigée par Alain Tedgui). En effet, les chercheurs ont montré que l'absence de dystrophine dans les cellules endothéliales des vaisseaux, empêche la production de réactions biologiques adaptées (dilatation vasculaire par exemple).

La dystrophine est une protéine structurelle du muscle, aussi bien squelettique que cardiaque. Elle est impliquée dans la transformation et « l'interprétation » par la cellule, de signaux mécaniques (de type contraction musculaire). Après avoir localisé la dystrophine dans l'endothélium des vaisseaux sanguins, les chercheurs de l'Unité Inserm 541 « Biologie et physiologie moléculaire des vaisseaux », ont souhaité vérifier sa fonction dans cet environnement. Comment cette protéine intervient-elle au niveau de la paroi des vaisseaux, elle aussi soumise, comme les muscles, à des signaux mécaniques spécifiques (dans le cas de la paroi, le débit sanguin et la pression sanguine) ? C'est à cette question que les chercheurs ont voulu répondre.

Pour y parvenir, Daniel Henrion et ses collaborateurs ont donc analysé les tissus endothéliaux et musculaires de vaisseaux prélevés sur des souris dont le gène de la dystrophine muté, ne permet pas l'expression de cette protéine. Leur méthode a consisté à exposer ces vaisseaux, d'abord à des augmentations de débit, puis à des élévations de pression.

En temps normal, l'augmentation du débit sanguin provoque la dilatation des vaisseaux, tandis que l'augmentation de la pression sanguine élève leur tonus.

Sur les vaisseaux étudiés (dont le diamètre varie de 100 à 400µm), les chercheurs ont montré que lorsque le débit augmente, la dilatation est très fortement atténuée en l'absence de dystrophine (réduction de 50 à 60%). En revanche, l'augmentation de la pression sanguine augmente dans les mêmes proportions le tonus des vaisseaux, que l'animal soit déficient en dystrophine ou non.

Pour préciser à quel niveau intervenait la dystrophine, les scientifiques ont testé non plus l'augmentation du débit sanguin, mais des molécules connues pour déclencher elles aussi la dilatation. Avec ces molécules - l'acétylcholine ou le nitroprussiate de sodium -, la dilatation est cette fois bien effective chez les souris dépourvues de dystrophine.

*cette maladie, qui concerne un garçon sur 3500 à la naissance, touche l'ensemble des muscles de l'organisme. Elle est la plus répandue des myopathies de l'enfant.

L'équipe de Daniel Henrion en conclut que la dystrophine empêche, non pas la perception du signal mécanique déclencheur (ici l'augmentation de débit), mais la transmission de ce signal à travers les vaisseaux. En l'absence de dystrophine, les cellules vasculaires ne sont pas en mesure d'apporter la réponse biologique adaptée au contexte.

Dans le but de compléter leurs premières observations, les chercheurs se sont intéressés au monoxyde d'azote (NO), un des principaux agents relaxants qui induit la dilatation des vaisseaux en réponse à une augmentation du débit sanguin. La libération de NO au niveau de l'endothélium a donc été étudiée. Résultat : les artères provenant de souris déficientes en dystrophine ne parviennent pas à synthétiser autant de NO que les artères d'animaux témoins.

Ces résultats mettent en évidence, pour la première fois, le rôle central joué par la dystrophine au niveau vasculaire sur l'intégration et la transformation du message mécanique (l'augmentation du débit sanguin) en signal biologique adéquat. Daniel Henrion et son équipe démontrent plus précisément, que *via* la libération de NO, la dystrophine bloque la cascade d'événements d'ordinaire déclenchée par l'augmentation du débit sanguin.

En outre, ces recherches devraient permettre de mieux comprendre l'ensemble des mécanismes moléculaires de la myopathie de Duchenne, une des principales maladies déclenchées par un déficit de dystrophine. Ces études pourraient aussi expliquer, dans une certaine mesure, les dommages qui touchent les tissus musculaires des personnes atteintes de cette pathologie.

A l'avenir, les chercheurs envisagent de poursuivre leurs travaux en étudiant les éventuelles implications de la dystrophine dans l'angiogenèse (développement et prolifération des vaisseaux sanguins). Daniel Henrion émet dès à présent l'hypothèse que ce processus physiologique responsable de l'approvisionnement efficace des organes soit altéré en l'absence de dystrophine.

Ces recherches ont reçu le soutien de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), qui encourage depuis 13 ans des travaux de myologie visant à mieux comprendre le muscle et son environnement.

- **Pour en savoir plus**

« Flow (shear stress)- induced endothelium-dependent dilation is altered in mice lacking the Gene encoding for dystrophin »

Laurent Loufrani*, Khalid Matrougui*, Diane Gorny*, Micheline Duriez*, Isabelle Blanc*, Bernard Lévy*, Daniel Henrion*

*Unité Inserm 541, Hôpital Lariboisière, 41 Bd de la Chapelle, 75475 Paris cedex 10, France

Circulation, 13 février 2001 ; 2001, 103

- **Contact chercheur**

Daniel Henrion

Unité Inserm 541 « biologie et physiologie moléculaire du vaisseau »

Tel : 01 44 63 18 64

Fax : 01 42 81 31 28

E-mail : daniel.henrion@inserm.lrb.ap-hop-paris.fr