

DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES AVEC ATTEINTE NERVEUSE CENTRALE

Autres appellations : dystrophie musculaire de Fukuyama, syndrome de Walker-Warburg, syndrome muscle-oeil-cerveau, MEB syndrome, maladie de Santavuori, DMC, MD1D

Mise à jour : juin 2006 par Tuy Nga Brignol, (M.D.), J.Andoni Urtizbera, (M.D.), copyright AFM

Que sont les dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central ?

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) avec atteinte du système nerveux central sont des maladies musculaires apparaissant en général dès la naissance et sont associées à des malformations du système nerveux central. La tendance actuelle est de les regrouper au sein des DMC avec troubles de la glycosylation ou, autrement dit, des alphas-dystroglycanopathies. Elles associent, à des degrés divers, un retard mental, des anomalies cérébro-oculaires et une atteinte musculaire. Ce sont des maladies génétiques qui se transmettent selon le mode autosomique récessif.

Parmi elles, on distingue actuellement la dystrophie musculaire de Fukuyama (FCMD), le syndrome de Walker-Warburg (WWS), le syndrome muscle-oeil-cerveau (MEB) de Santavuori, la DMC avec mutation du gène *LARGE*, et certaines formes précoces de déficit en FKRP dont celles décrites dans des familles italiennes.

Ces maladies sont très rares, voire exceptionnelles, en France.

Comment se manifestent-elles ?

- La dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama est surtout décrite au Japon. Dès la naissance ou les premiers mois de vie, l'enfant est mou (hypotonie), faible et ses membres restent fléchis en raison des rétractions musculaires. La marche n'est jamais acquise. Une épilepsie est fréquente. Le taux de CPK est toujours élevé au début. L'IRM cérébrale montre une désorganisation corticale et des anomalies du cervelet.

- Le syndrome muscle-oeil-cerveau (MEB) touche surtout les populations d'Europe du Nord, notamment finlandaises, mais a aussi été décrit dans des familles turques. Il associe, à une atteinte musculaire modérée, des lésions oculaires (myopie sévère, glaucome congénital, hypoplasie rétinienne), un retard mental et souvent une épilepsie myoclonique. Le taux de CPK est élevé. L'IRM montre des anomalies du cortex cérébral, du corps calleux et du cervelet.

- Dans le syndrome de Walker Warburg, l'atteinte musculaire est associée à une encéphalopathie sévère avec épilepsie, des anomalies cérébelleuses et cérébrales, ainsi que des malformations oculaires (microphthalmie, cataracte congénitale, dysplasie rétinienne, hypoplasie du nerf optique, colobome).

- Dans la DMC avec mutation du gène *LARGE*, la faiblesse musculaire prédomine aux ceintures. Elle est associée à une rétinopathie et une augmentation très marquée des enzymes musculaires. L'IRM cérébrale montre une anomalie diffuse de la substance blanche, des altérations de la migration neuronale et une hypoplasie du tronc cérébral.

Comment évoluent-elles ?

La plupart des enfants atteints de dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama ne marchent pas. Après l'âge de 10 ans, ils souffrent fréquemment de complications orthopédiques et respiratoires. Ils atteignent rarement l'âge adulte.

Les enfants atteints de syndrome de Walker-Warburg ne survivent pas au-delà de la première année, en général. Le syndrome MEB a un pronostic semble-t-il meilleur, mais au prix de séquelles neurocognitives importantes.

Comment fait-on le diagnostic ?

Il est parfois difficile d'évoquer de tels syndromes à la naissance devant un enfant hypotonique et peu réactif aux stimuli. L'élévation initiale des CPK est un très bon signe d'appel et doit conduire à une biopsie musculaire (prélèvement de quelques fragments de muscle). Celle-ci permet d'affirmer le caractère dystrophique de l'anomalie musculaire présentée ainsi qu'une diminution de signal de l'alpha-dystroglycane normalement présente autour de la fibre musculaire. On note assez souvent une diminution concomitante du marquage de la laminine alpha-2 (mérosine) mais dans une moindre mesure. Le deuxième élément d'orientation réside dans l'imagerie cérébrale (IRM essentiellement) laquelle permet de détecter les anomalies structurales du cerveau et, le cas échéant, du cervelet. Il n'est pas toujours facile, cliniquement, de faire la différence entre le syndrome MEB et le syndrome de Walker-Warburg. Seuls les tests génétiques offrent la possibilité d'un diagnostic de certitude. Il s'agit en l'occurrence de rechercher des mutations au moins dans les trois gènes les plus fréquemment en cause : le gène *POMT1*, le gène de la *POMGnT1* et, dans une moindre mesure, le gène codant la fukutine (les cas non-japonais de dystrophie musculaire de Fukuyama sont exceptionnels).

Depuis peu, on sait aussi que le gène *FKRP* peut être en cause dans ces formes avec atteinte sévère du système nerveux central. Le conseil génétique est conditionné par la connaissance précise des mutations de ces trois gènes.

Que peut-on faire ?

La connaissance du type de DMC améliore le suivi des malades et la surveillance des complications. Il permet un conseil génétique voire un diagnostic prénatal.

La prise en charge doit être précoce, et adaptée à chaque situation personnelle. Elle consiste à traiter les crises épileptiques, à désencombrer les voies aériennes, à traiter les infections respiratoires et à lutter contre les déformations orthopédiques surtout si l'enfant dépasse le cap difficile de la période natale.

À quoi sont-elles dues et où en est la recherche ?

Parmi les DMC avec retard mental et malformation cérébrale, les avancées immunocytochimiques ont révélé l'existence commune d'un déficit de O-glycosylation protéique permettant de ranger ces différents syndrome dans le groupe des *alpha-dystroglycanopathies*.

Dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama :

La dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama est due à une anomalie génétique située sur le chromosome 9 (région 9q31-q33). Le gène en cause est connu depuis 1998 : il code la fukutine, une enzyme de l'appareil de Golgi, dont le déficit entraîne une anomalie d'expression de l'alpha-dystroglycane. Sans savoir avec précision quel est son rôle exact, des recherches récentes lui attribuent une place fondamentale dans l'intégrité musculaire, la formation du cerveau et le développement de l'œil. La fukutine participe à la signalisation entre neurones et cellules gliales, en contrôlant l'arrêt de migration neuronale. Une mutation à ce niveau aboutit principalement à des phénomènes d'hypermigration, que l'on met bien en évidence en imagerie : le cortex cérébral et cérébelleux est désorganisé.

Syndrome muscle-œil-cerveau (MEB) :

Le syndrome MEB, à transmission autosomique récessive, est dû à des mutations du gène *POMGnT1*, localisé en 1p34-33, codant une enzyme, la *POMGnT1* (O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosamyltransférase). Cette enzyme, comme la fukutine, est localisée dans l'appareil de Golgi et participe à la transformation des protéines par ajout d'un sucre (glycosylation), plus précisément ajout d'un sucre appelé mannose (mannosylation). Cette transformation n'a pas lieu dans tous les tissus de l'organisme, mais seulement dans le tissu nerveux, l'œil et les muscles.

Syndrome de Walker-Warburg :

Trois gènes sont connus pour être impliqués dans ce syndrome : *POMT1*, fukutine et *FKRP*. Dans une publication en janvier 2006, une équipe des Pays-Bas a mis en évidence des mutations dans un quatrième gène, *POMT2*, situé sur le chromosome 14. *POMT2* code une protéine impliquée, au même titre que la protéine *POMT1*, dans l'activité de la O-mannosyltransférase responsable de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane.

Le défaut de fonctionnement de cette enzyme entraîne des modifications structurales au niveau du cerveau et du muscle : détachement et rupture de la continuité de la membrane basale. Les modifications sont complexes dans plusieurs compartiments cellulaires, dont le noyau. Pour autant, un bon tiers des patients Walker-Warburg n'ont pas de mutations dans les gènes connus, suggérant l'existence d'autres gènes.

DMC avec mutation du gène *LARGE* (MDC1D) :

Il s'agit d'une forme de DMC, due à la mutation du gène *LARGE*. Ce gène code l'enzyme *LARGE*, supposée être une glycosyltransférase. Deux mutations ont été décrites chez un seul patient. Encore une fois, le défaut de l'enzyme affecte la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. La dystrophie musculaire est accompagnée de modifications de la substance blanche du système nerveux central.

Nouvelle piste thérapeutique :

En mars 2005, une équipe britannique a montré que *LARGE* et sa protéine homologue *GYLTL1B*, localisées toutes les deux dans l'appareil de Golgi, stimulaient de la même façon l'hyperglycosylation de l'alpha-dystroglycane. Ces résultats suggèrent que la sur-expression de cette protéine *GYLTL1B* pourrait compenser le déficit de *LARGE* ou d'autres glycosyltransférases dans les DMC avec déficit en glycosylation.