

## DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES SANS ATTEINTE NERVEUSE CENTRALE

**Autres appellations :** dystrophie musculaire mérosine négative, dystrophie musculaire mérosine positive, syndrome d'Ullrich, syndrome de la colonne raide, DMC, RSS, dystrophie musculaire congénitale avec laxité distale

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

### **Que sont les dystrophies musculaires congénitales sans atteinte du système nerveux central ?**

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sans atteinte du système nerveux central sont des maladies musculaires d'origine génétique dont les symptômes apparaissent dès la naissance ou dans les premiers mois de vie. Leur particularité tient au fait qu'à la différence des autres DMC, elles ne comportent de malformations cérébrales ou oculaires. Très souvent, en revanche, on note une composante rétractile (raccourcissement de certains muscles susceptibles d'entraîner une déformation articulaire). On différencie dans ce groupe de DMC la forme avec déficit primaire en mérosine, la myopathie d'Ullrich et le syndrome de colonne raide (rigid spine). Toutes ces entités sont héréditaires et transmises selon un mode autosomique récessif.

#### **Comment se manifestent-elles ?**

La forme classique de dystrophie musculaire congénitale, se manifeste dès la naissance : l'enfant est mou (hypotonie néonatale) et ses membres sont parfois déjà rétractés, réalisant au maximum un tableau d'arthrogrypose. Il existe parfois des difficultés respiratoires ou de déglutition précoces nécessitant une surveillance en unité de néonatalogie. Ultérieurement, le déficit musculaire devient plus apparent avec une atteinte globale, y compris du visage. Les rétractions sont généralement précoces et parfois au premier plan. L'enfant ne parvient généralement pas à se tenir debout ou à marcher seul. L'intelligence est normale. Une atteinte respiratoire est fréquente et peut entraîner une décompensation mettant en jeu le pronostic vital. L'atteinte cardiaque est exceptionnelle (quelques cas rapportés dans la littérature). S'il n'y a pratiquement jamais de malformations cérébrales, on note de façon constante des anomalies de signal de la substance blanche lorsque l'on pratique une IRM cérébrale. Ces anomalies, souvent très étendues, ne s'accompagnent pas de détérioration intellectuelle et très rarement de manifestations épileptiques.

Des observations avec un début tardif de l'atteinte musculaire (à l'adolescence, voire à l'âge adulte) ont été rapportées. Le tableau commence par une faiblesse de ceintures, et l'évolution est moins sévère ou plus tardive que dans la forme congénitale. Ces formes sont en rapport avec un déficit partiel en mérosine (laminine alpha-2).

Le syndrome d'Ullrich se manifeste par une atteinte musculaire sévère. A la naissance, les rétractions ou déformations articulaires sont souvent au premier plan (torticolis congénital, cyphoscoliose, au maximum arthrogrypose) et contraste avec une hyperlaxité des extrémités (au niveau des doigts et des tibio-tarsiennes notamment). Une amélioration de la force est notée secondairement mais le risque de complications orthopédiques et respiratoires demeure. Il n'y a jamais d'atteinte cardiaque primitive.

Les mouvements des bras et des jambes sont limités par des rétractions importantes aux coudes, épaules, hanches et genoux. En revanche, les articulations des mains et des pieds sont extrêmement souples (hyperlaxité).

- Le syndrome de la colonne raide (Rigid Spine Syndrome) associe à la fois un déficit musculaire et des rétractions au niveau axial, c'est dire principalement dans les muscles de la colonne vertébrale. Il s'ensuit une attitude rigide, surtout dans le rachis cervical. Les personnes atteintes sont le plus souvent capables de marcher pendant très longtemps. L'atteinte respiratoire est quasi-constante et n'est pas corrélée avec l'importance de la gêne pour la marche.

### **Comment évoluent-elles ?**

Ce type de dystrophie musculaire congénitale évolue peu ou pas intrinsèquement. Leur gravité est en fait liée à l'importance des déformations, du rachis et du thorax ainsi qu'à l'existence ou non d'une insuffisance respiratoire restrictive. Il n'est pas rare de noter une discrète amélioration des symptômes (surtout de la force musculaire) dans les premières années de vie. La période de la puberté est souvent une période cruciale du fait du risque exacerbé de scoliose grave.

La sévérité semble plus grande lorsqu'il existe un déficit total en mérosine.

Dans le syndrome d'Ullrich, les rétractions articulaires proximales entraînent une raideur axiale puis la progression des rétractions vers les articulations distales. L'atteinte respiratoire est possible mais plus rare.

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

La constatation d'une hypotonie majeure à la naissance avec tendance rétractile et élévation des CPK doit faire évoquer cliniquement le diagnostic de ce type de DMC. Le prélèvement de quelques fragments de muscle (biopsie musculaire) objective un aspect de dystrophie musculaire, avec relativement peu de nécrose-régénération. Les enzymes musculaires sont constamment élevés, au moins au début de la maladie. Le diagnostic est précisé par les immunomarquages réalisés contre la laminine alpha-2 et contre le collagène VI. La pratique d'une imagerie cérébrale est indispensable et permet d'orienter d'emblée vers un déficit en mérosine en cas de modifications de la substance blanche cérébrale. Des tests génétiques permettent ensuite d'affirmer avec certitude le type de DMC en cause. Pour les déficits primaires en laminine-2 et pour le syndrome d'Ullrich, ces tests sont rendus difficiles par la grande taille des gènes à étudier (LAMA2 et 3 chaînes du collagène VI). Pour le syndrome de la colonne raide (rigid spine), les anomalies (mutations) du gène *SEPN1* sont plus faciles à détecter.

- Dans le syndrome d'Ullrich, l'expression de la mérosine est normale, les enzymes musculaires sont peu augmentées ou normales. Il n'y a pas d'anomalie à l'IRM cérébrale. L'expression du collagène VI (dans le muscle et/ou les fibroblastes de la peau) est anormale. Des études de séquençage des trois gènes du COL6 (COL6 A1, A2 and A3) peuvent être réalisées (laboratoires de P. Richard et P. Guicheney - GH Pitie-Salpêtrière, Paris). Une analyse des ADN des parents est nécessaire pour l'interprétation des résultats en cas de forme à transmission dominante.

- Dans le syndrome de la colonne raide, des mutations dans le gène *SEPN1* codant une sélénoprotéine de fonction inconnue ont été identifiées chez environ 50% de ces malades. Le diagnostic à un âge précoce est relativement difficile car le tableau clinique dans les premières années n'est pas très spécifique (myopathie sans augmentation de CPK) et les études immuno-histochimiques ne montrent aucune anomalie spécifique. La polysomnographie montre une hypoventilation nocturne non obstructive. Le séquençage du gène *SEPN1* est pratiqué (Dr. P Richard, GH Pitie-Salpêtrière, Paris).

### **Que peut-on faire ?**

La prise en charge orthopédique doit être précoce, régulière et adaptée à chaque situation personnelle. Elle comprend la kinésithérapie ainsi que l'appareillage. Elle vise notamment à lutter contre les rétractions musculaires et à corriger les déformations ostéo-articulaires.

La chirurgie tendineuse et l'arthrodèse vertébrale sont des recours utiles.

La prise en charge respiratoire repose sur la prévention (pratique du Bird®) et sur l'assistance ventilatoire non invasive le moment venu.

Un traitement médicamenteux peut être administré en cas d'épilepsie.

Une surveillance cardiaque régulière est recommandée.

## **À quoi sont-elles dues ?**

### **Dystrophie musculaire congénitale mérosine négative MDC1A :**

La dystrophie musculaire congénitale mérosine négative (MDC1A) a été caractérisée en 1991 par un déficit en mérosine (ou laminine alpha2), une protéine de "l'emballage" des cellules musculaires, également présente dans le système nerveux central. Cette isoforme de laminine, appelée également mérosine, est localisée dans la matrice extracellulaire musculaire. Elle est obtenue à partir du « tressage » de trois chaînes différentes, alpha 2, bêta 1 et gamma 1. La mérosine est partie constituante de la membrane basale, fin feutrage de filaments entourant les cellules musculaires. La membrane basale intervient dans les processus de croissance, comportement et différenciation cellulaire. En l'absence de mutation, l'alpha-dystroglycane du complexe protéique membranaire de la cellule musculaire est en contact avec la mérosine de la membrane basale.

La MDC1A est due à des mutations du gène LAMA2, localisé en 6q22-q23, qui code la chaîne alpha-2 des laminines. Ceci empêche la liaison entre l'alpha-dystroglycane de la cellule musculaire et la laminine de son « emballage », la membrane basale. Ces mutations sont transmises de manière autosomique récessive.

### **Le syndrome d'Ullrich :**

Le syndrome d'Ullrich est dû à des mutations du gène de la sous-unité alpha2 du collagène VI, localisé en 21q22.3 et/ou 2q37 (le même que celui qui est en cause dans la myopathie de Bethlem). Le collagène VI est un composant de microfibrilles qui ont une fonction d'ancrage des cellules à leur environnement extra-cellulaire : il pourrait jouer un rôle dans la migration cellulaire et le développement embryonnaire. Les mutations dans la structure de la chaîne alpha2 entraînent un déficit partiel ou total du collagène VI.

Le défaut de collagène VI entraîne une certaine désorganisation de la membrane basale. La membrane basale constitue l'« emballage » de la cellule musculaire et intervient dans la transmission de messages au niveau de la cellule. Cette membrane, incomplète dans la DMC d'Ullrich, envoie des signaux de détresse à la cellule par l'intermédiaire du complexe dystrophine-dystroglycane, des intégrines et/ou d'autres récepteurs. Les messages de la membrane basale, transmis à l'intérieur de la cellule via le cytosquelette et/ou des voies enzymatiques, atteignent la mitochondrie. Des chercheurs italiens ont mis en évidence le lien direct entre le défaut de collagène VI et le déclenchement de l'apoptose par un dysfonctionnement mitochondrial. La compréhension de ces événements pourrait ouvrir la voie à des recherches qui visent la compensation des défauts générés par la mutation.

### **Syndrome de la colonne raide :**

Il est dû à des mutations à transmission autosomique récessive dans le gène SEPN1, qui code la sélénoprotéine 1. Les sélénoprotéines jouent un rôle dans le métabolisme du sélénium, composant essentiel de grandes voies métaboliques chez l'homme, notamment le métabolisme de l'hormone thyroïdienne, les systèmes antioxydants et les fonctions immunitaires.

Le rôle de la sélénoprotéine 1 est encore mal compris. Située au niveau du réticulum sarcoplasmique la sélénoprotéine 1 semble intervenir dans la protection du muscle contre les dommages entraînés par l'oxydation. Elle est présente en abondance dans les myoblastes (cellules musculaires immatures), et beaucoup moins dans les myotubes (cellules musculaires en cours de maturation). Ceci suggérerait une implication dans le développement et la réparation cellulaires. Des mutations entraînant le dysfonctionnement de cette protéine ont été mises en évidence dans d'autres myopathies comme la myopathie à multimini-cores et certains cas rares desminopathies.

Des études ont mis en évidence le rôle du sélénium et de certaines sélénoprotéines dans la physiologie du muscle et leur implication dans le syndrome de la colonne raide.

## **MDC1B**

Cette forme avec déficit partiel en mérosine est encore peu définie. Ce déficit semble secondaire au dysfonctionnement d'un autre facteur, pas encore identifié, intervenant dans l'assemblage de la membrane basale. Seulement deux familles ont été identifiées, liées au locus 1q42, mais l'anomalie génétique n'a pas été identifiée.

## **DMC avec déficit en intégrine alpha 7 :**

Elle est due à des mutations autosomiques récessives dans le gène ITGA7, localisé en 12q13 et codant l'intégrine alpha 7. Elle ne concerne que quelques individus dans le monde. Les intégrines sont des protéines responsables des interactions des cellules avec leur environnement le plus proche, la matrice extra-cellulaire. L'intégrine alpha 7 est une partie constitutive d'un récepteur membranaire de la cellule musculaire qui est en contact avec les laminines musculaires de la matrice extra-cellulaire. Elle représente un lien indispensable entre la fibre musculaire et la matrice extra-cellulaire. Cette interaction de la cellule musculaire avec le milieu environnant est indépendante du complexe dystrophine-dystroglycane.

## **Mécanismes physiopathologiques :**

Le défaut de collagène VI entraîne une certaine désorganisation de la membrane basale. La membrane basale constitue l'« emballage » de la cellule musculaire et intervient dans la transmission de messages au niveau de la cellule. Cette membrane, incomplète dans la DMC d'Ullrich, envoie des signaux de détresse à la cellule par l'intermédiaire du complexe dystrophine-dystroglycane, des intégrines et/ou d'autres récepteurs. Les messages de la membrane basale, transmis à l'intérieur de la cellule via le cytosquelette et/ou des voies enzymatiques, atteignent la mitochondrie. Les chercheurs italiens ont mis en évidence le lien direct entre le défaut de collagène VI et le déclenchement de l'apoptose par un dysfonctionnement mitochondrial. Les mitochondries sont les usines d'énergie de la cellule. Elles ont la capacité également de déclencher la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. La compréhension de ces événements pourrait ouvrir la voie à des recherches qui visent la compensation des défauts générés par la mutation.

Alors que le rôle de la sélénoprotéine N1 (SEPN1) demeurait encore inconnu en mai 2003, une équipe de chercheurs français de l'Institut de Myologie a décrit les myopathies liées à la SEPN1 comme nouvelle entité clinique. On regroupe ainsi les trois myopathies dues à la mutation du gène *SEPN1* : la dystrophie musculaire congénitale avec raideur sélective de la colonne et insuffisance respiratoire précoce (*rigid spine syndrome*), la forme classique de la maladie à multiminicores et une forme de myopathie classée parmi les desminopathies (type *Mallory body-like*). Les chercheurs ont mis en évidence qu'une seule isoforme de SEPN1 était présente *in vivo*. Des méthodes d'identification et de localisation ont mis en évidence la présence de SEPN1 dans le réticulum endoplasmique, où elle exerce son activité. La présence de cette protéine semble être l'apanage des tissus fœtaux et des cellules « jeunes » en général. Dans le muscle elle est présente surtout au niveau des myoblastes, diminuant fortement dans les myotubes.

## **Modèle animal :**

En dehors des souris, le poisson zèbre (*zebrafish*) est un outil précieux pour le travail des scientifiques dans le domaine des maladies neuromusculaires.

## Où en est la recherche ?

Depuis 2001, sous la conduite du Centre européen d'étude des maladies neuromusculaires (ENMC), un réseau européen d'études multicentriques sur les maladies neuromusculaires est en place dans le but de planifier et de coordonner les travaux de recherche. Le projet GENRE (GENetic REsolution of congenital muscular dystrophy) est dédié aux dystrophies musculaires congénitales et comporte plusieurs axes :

- préciser les caractéristiques cliniques des différentes formes de dystrophies musculaires congénitales pour améliorer la prise en charge des patients, identifier de nouvelles formes de maladie et servir de base aux études génétiques ultérieures ;
- apporter des informations sur les mécanismes de dégénérescence musculaire chez ces enfants grâce à la découverte de nouveaux gènes impliqués dans les dystrophies musculaires congénitales ;
- tester des traitements spécifiques sur des modèles animaux déficient en mérosine (thérapie cellulaire et thérapie génique) afin d'obtenir des informations utiles au développement de stratégies thérapeutiques applicables dans le futur à l'homme.

Une équipe japonaise a analysé (avril 2006) le profil de l'expression des gènes dans le muscle squelettique de personnes atteintes de DMC à divers stades cliniques par une méthode statistique multidimensionnelle. Une fibrose primaire active pourrait être à l'origine des manifestations physiopathologiques majeures dans les DMC.

Des recherches thérapeutiques sont réalisés sur des modèles animaux. Une équipe américaine a montré (2005) que le transfert d'un gène codant une miniagrine, via un vecteur viral AAV, compensait fonctionnellement le déficit en mérosine chez des souris modèles de MDC 1A. La miniagrine est une protéine beaucoup plus petite que l'agrine mais ayant conservé les domaines principaux nécessaires à son bon fonctionnement ; l'agrine est une molécule de la matrice extracellulaire qui peut lier les laminines et l'alpha-dystroglycane.