

## DYSTROPHIE MUSCULAIRE D'EMERY-DREIFUSS AUTOSOMIQUE DOMINANTE

**Autres appellations :** EMD2 atrophie scapulo-ilio-péronière avec cardiopathie, dystrophie musculaire avec rétractions précoces et cardiomyopathie, dystrophie musculaire autosomique dominante de Hauptmann-Thannhauser

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

### **Qu'est-ce que la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante ?**

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante est une maladie musculaire d'origine génétique. Elle débute le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence, parfois chez l'adulte jeune mais exceptionnellement avant l'âge de 40 ans.

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

Les premiers signes sont une faiblesse significative des muscles des bras (biceps, triceps) et des jambes (jambier antérieur), parfois une atteinte d'emblée des muscles du bassin. Des rétractions musculaires, principalement au niveau des muscles cervicaux, des coudes et des tendons d'Achille, surviennent après l'installation de la faiblesse musculaire mais de manière souvent précoce. Il y a fréquemment une atteinte cardiaque, débutant habituellement par des troubles du rythme. Les manifestations musculaires et cardiaques ont une sévérité très variable d'un malade à l'autre, même au sein d'une même famille.

### **Comment évolue-t-elle ?**

Si la faiblesse musculaire progresse généralement lentement au niveau des membres inférieurs ou supérieurs, la perte de la marche reste une éventualité à long terme. Mais plus que l'atteinte motrice, c'est l'atteinte du muscle cardiaque qui fait toute la gravité de la maladie. Celle-ci n'est pas corrélée avec le déficit moteur et expose les patients à une mort subite par troubles de la conduction ou à une cardiomyopathie sévère.

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

Le diagnostic clinique doit être suivi d'examens complémentaires (scanner ou échographie musculaire, monitoring ECG sur 24 heures et échocardiographie) qui vont mettre en évidence l'atteinte des muscles et du cœur. L'étude des protéines montre la présence de l'émerine, normale dans la forme autosomique dominante de la maladie. La recherche des lamines A/C dans les tissus est encore à l'étude. La découverte d'une mutation dans le gène des lamines A/C confirme le diagnostic.

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

La kinésithérapie a pour but de limiter les rétractions très tenaces. Une intervention chirurgicale (ténotomie), non systématique, permet de rallonger les tendons d'Achille, facilitant ainsi la marche. Un appareillage complémentaire peut aider à lutter contre les déformations du pied.

L'atteinte cardiaque doit être régulièrement surveillée. Elle peut nécessiter, à côté de la prescription de médicaments, l'implantation d'un pace-maker spécial avec défibrillateur, voire une transplantation cardiaque dans les cas les plus sévères.

## **À quoi est-elle due et où en est la recherche ?**

La maladie est associée à des mutations du gène LMNA, situé sur le chromosome 1 (région 1q11-q23). Des mutations du même gène sont aussi en cause dans un nombre grandissant de pathologies génétiques réunies sous le terme de laminopathies : la cardiomyopathie dilatée autosomique dominante (CMD1), la lipodystrophie partielle familiale (syndrome de Köbberling-Dunnigan), une dystrophie musculaire des ceintures (LGMD1B), la forme axonale récessive de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (AR-CMT2A) et la dysplasie acro-mandibulaire et plusieurs syndromes de vieillissement prématuré (dont la progeria ou syndrome d'Hutchinson-Gifford).

Le gène LMNA code les lamines A/C, protéines formant un réseau fibreux (lame basale) tapissant la face interne de la membrane qui enveloppe tous les noyaux cellulaires. La maladie étant autosomique dominante, un seul des deux exemplaires du gène est muté. L'autre est normal et produit des lamines. La recherche des lamines à visée diagnostique sur les membranes nucléaires (muscles, peau) par les anticorps anti-lamines A/C est encore à l'étude.

Actuellement, il existe uniquement des modèles animaux visant à reproduire les formes autosomiques dominantes de DMED. Il s'agit d'un modèle de souris dépourvu du gène des lamines A/C. Un deuxième modèle reproduisant une mutation identifiée dans une forme sévère de DMED devrait être disponible très prochainement.

En avril 2003, des études de myoblastes de souris ont démontré que l'émerine et les lamines A/C sont liées à l'actine dans le muscle mature ainsi qu'aux stades tardifs de différenciation du myotube. Ces données démontrent l'interaction modulatrice entre l'émerine et l'actine dans la cellule musculaire.

Dans une étude publiée en janvier 2005, une équipe française a créé une souris homozygote pour la mutation H222P du gène LMNA. Cette mutation est retrouvée fréquemment chez des patients atteints de DMED AD. Des analyses histologiques ont révélé chez cette souris un profil dystrophique caractéristique, une distribution anormale de l'hétérochromatine et une activation inhabituelle de la protéine Smad (protéine intracellulaire) dans les muscles squelettique et cardiaque.

### **Nouveaux modèles :**

Un modèle de souris présentant des signes d'atteintes musculaires et cardiaques similaires à ceux observés chez l'homme atteint de DMED vient d'être obtenu par une équipe française à l'Institut de Myologie.

Une étude publiée en février 2004 montre que des clones de cellules musculaires de souris C2C12 surexprimant une lamine A et possédant une mutation responsable de la forme AD-DMED se différencient difficilement en myotubes. Ces clones sont un bon modèle d'étude des mécanismes moléculaires de la DMED in vitro.

### **Mécanismes physiopathologiques :**

Le transfert du gène LMNA dans des fibroblastes de souris dépourvus de lamine montre que les mutations dans la région C-terminale de la lamine A empêche la protéine de se lier à l'émerine. Les mutations de la région centrale produisent des défauts d'assemblage des lamines sans modifier la localisation de l'émerine.

De plus, une étude publiée en 2003 et réalisée sur des fibroblastes de patients exprimant ou non les lamines A/C montre que celles-ci sont nécessaires à l'ancrage correct de l'émerine dans la membrane nucléaire. L'émerine et les lamines sont donc en interaction étroite dans le noyau.

Dans une étude publiée en janvier 2005, une équipe française a créé une souris homozygote pour la mutation H222P du gène LMNA. Cette mutation est retrouvée fréquemment chez des patients atteints de DMED AD. Des analyses histologiques ont révélé chez cette souris un profil dystrophique caractéristique, une distribution anormale de l'hétérochromatine et une activation inhabituelle de la protéine Smad (protéine intracellulaire) dans les muscles squelettique et cardiaque.