

## DYSTROPHIE MUSCULAIRE D'EMERY-DREIFUSS AUTOSOMIQUE RECESSIVE

**Autres appellations :** EMD3

**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 d'Emery-Dreifuss autosomique récessive ?**

C'est une maladie musculaire d'origine génétique. Elle débute le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence. Cette forme autosomique récessive est infiniment plus rare que la forme autosomique dominante d'Emery-Dreifuss. L'une et l'autre sont en rapport avec une mutation du gène LMNA codant pour la lamine A/C. C'est une maladie extrêmement rare qui concernerait moins de 10 personnes dans le monde entier. Elle peut être associée à l'existence de liens de consanguinité dans la famille.

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

La maladie se manifeste par des rétractions au niveau des coudes, des chevilles et du cou, associées à une faiblesse des muscles des bras et des jambes. L'extrême rareté de cette affection rend délicate la généralisation des descriptions cliniques mais dans l'un des deux cas rapportés dans la littérature médicale, il n'y avait pas d'atteinte cardiaque.

### **Comment évolue-t-elle ?**

Du fait du faible nombre de cas et de la grande variabilité d'expression des autres formes de la maladie d'Emery-Dreifuss, l'évolution n'est là non plus pas généralisable, elle est supposée être lentement progressive. Bien que l'atteinte cardiaque n'ait pas été décrite dans cette forme de la maladie, une surveillance cardiaque doit être mise en place.

### **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, éventuellement, celle du cœur. La présence de l'émerine est normale dans les membranes des noyaux cellulaires. La recherche du déficit en lamines A/C, à visée diagnostique, est en cours d'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) permet de rallonger les tendons d'Achille, facilitant la marche. Un appareillage aide à lutter contre les déformations du pied.

Malgré l'absence d'atteinte cardiaque observée chez les quelques très rares patients de cette forme de la maladie, la fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement afin de planifier les mesures nécessaires.

### **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 (en 1q21.2). Ce gène code les lamines A/C, deux protéines formant le réseau fibreux (lame basale) tapissant la face interne de la membrane qui enveloppe tous les noyaux cellulaires. Bien que les mécanismes pathogènes soient encore inconnus, le dysfonctionnement des lamines pourrait conduire à un mauvais assemblage de la lame basale nucléaire et altérer le fonctionnement de la membrane.

Des mutations du gène *LMNA* codant les lamines A/C sont également observées dans d'autres pathologies : dystrophie musculaire des ceintures (type 1B), maladie de Charcot-Marie-Tooth (forme axonale autosomique récessive de type 2), cardiopathie dilatée associée à des troubles du rythme cardiaque et lipodystrophie partielle familiale (forme autosomique dominante ou syndrome de Köbberling-Dunnigan), dysplasie acro-mandibulaire, syndrome de vieillissement prématuré (progeria ou syndrome d'Hutchinson-Gifford).

**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.

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. Le processus de maturation de la lamine A dépend d'une enzyme appelée ZMPSTE24 ou FACE-1. En l'absence de FACE-1 ou en présence de certaines mutations précises de LMNA, la pré-lamine A ne subit pas sa phase de maturation habituelle et s'accumule dans le noyau. Des études *in vitro* et *in vivo* (2005) sur des modèles de souris des laminopathies ont montré que la réduction du niveau de pré-lamine A peut corriger, de façon stable, les anomalies des noyaux cellulaires atteints ainsi que les anomalies cliniques.