

Dystrophies musculaires congénitales : classification et stratégie diagnostique

FRANÇOIS RIVIER *ET AL*

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont un groupe de maladies musculaires cliniquement et génétiquement très hétérogène. Les avancées génétiques ont fait évoluer le concept de DMC, montrant un chevauchement avec d'autres myopathies à début précoce (myopathies congénitales) et l'existence de formes plus tardives liées à des mutations moins délétères. Actuellement, 26 gènes responsables de DMC sont connus. La majorité de ces DMC peut être classée en collagénopathies (gènes *COL6A1*, *A2*, *A3*), dystroglycanopathies (16 gènes avec *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *ISPD*, *FKRP*, *FKTN* et *LARGE* les plus souvent impliqués) ou mérosinopathies (gène *LAMA2*). Le diagnostic génétique peut être orienté par l'identification de marqueurs cliniques, le dosage des enzymes musculaires, l'analyse par immunohistochimie et *Western-blot* de protéines musculaires ciblées (mérosine, α -dystroglycane, collagène VI) et des profils particuliers d'atteintes musculaires à l'IRM. Globalement, les formes avec augmentation marquée des enzymes musculaires ont une atteinte cérébrale (mérosinopathies, dystroglycanopathies), tandis que les formes « pures » ont des profils d'IRM musculaire spécifiques.

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent le groupe de maladies musculaires probablement le plus hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. L'incidence globale est estimée à 1/21 500 (avec une prévalence de 1/125 000) dans le nord de l'Italie et de 1/16 000 en Suède (Sparks *et al*, 2012). Classiquement les critères diagnostiques de DMC sont cliniques et histologiques. Actuellement, les données histologiques ne sont pas aussi restrictives et il existe un chevauchement avec certaines myopathies congénitales. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des DMC et les progrès de la biologie moléculaire mais aussi de l'IRM musculaire ont montré un continuum entre des DMC très précoces et des dystrophies des ceintures de l'adulte. Sur des bases cliniques, physiopathologiques et moléculaires (26 gènes connus), 9 formes de DMC sont distinguées et classées dans 6 groupes. Les DMC les plus fréquentes par ordre décroissant sont : la maladie d'Ullrich (UCMD) liée au collagène VI (3 gènes en cause) ; les dystroglycanopathies secondaires liées à un trouble de la glycosylation de l' α -dystroglycane (16 gènes connus) ; la DMC par déficit primaire en mérosine (MDC1A) due à des mutations du gène *LAMA2*. Deux autres formes de DMC complètent les principales entités mais sont moins fréquentes : le syndrome de la colonne raide ou *rigid spine syndrome* de type 1 (RSMD1) par mutation du gène de la sélénoprotéine N1 (*SEPN1*) et la L-CMD liée au gène des lamines A/C (*LMNA*). Dans le vaste groupe des dystroglycanopathies, la symptomatologie ne se limite pas à un syndrome myopathique, mais comporte dans certains cas des anomalies du système

nerveux central (SNC) et de l'œil. Des signes d'atteinte du SNC peuvent aussi être présents dans la MDC1A. La transmission est autosomique récessive pour toutes les DMC, sauf dans la L-CMD et dans certaines UCMD où il existe des mutations dominantes *de novo*.

Un concept évolutif au fil des progrès

Les DMC sont des maladies touchant le muscle squelettique, mais aussi dans certains cas, le cœur et le développement du cerveau et de l'œil (Muntoni et Voit ; Sparks *et al*, 2011 ; Mercuri et Muntoni). Elles ont été définies sur des critères anatomo-cliniques comprenant des symptômes avant l'âge de la marche et un aspect dystrophique sans caractéristique morphologique spécifique à l'examen histologique du muscle. Il s'agit de maladies génétiques le plus souvent autosomiques récessives. Durant ces 2 dernières décennies, l'identification des gènes responsables, codant principalement des protéines de structure ou des glycosyltransférases, est à la base des connaissances physiopathologiques et a élargi le spectre et le concept même de DMC. Le phénotype clinique peut être extrêmement variable pour un même gène donné. Par exemple dans les mutations du gène *FKRP*, un continuum est observé entre des formes congénitales sévères, des dystrophies des ceintures jusqu'à des hyperCKémies pauci symptomatiques (Godfrey *et al*, 2011 ; Mathews *et al*). Les anomalies histologiques du muscle peuvent être très frustrées et non spécifiques voire trompeuses, d'où l'importance des analyses immunohistochimiques et en *Western-blot* complétées par la génétique moléculaire pour établir un diagnostic précis.

François Rivier Pierre Meyer

Neuropédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier, Inserm U1046, Université Montpellier 1

Ulrike Walther-Louvie

Moïse Mercier
Neuropédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier

Bernard Echenne

Neuropédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1

Susana Quijano-Roy

Service de Pédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Raymond Poincaré, Garches

Contact

f-rivier@chu-montpellier.fr

A l'origine, les DMC dites pures (sans manifestation clinique neurologique centrale) étaient distinguées des syndromes cérébro-musculaires. Cette distinction reste encore utile en pratique clinique, mais ne répond plus à la complexité grandissante des DMC. Aujourd'hui, une classification en 6 groupes permet d'intégrer une partie des données cliniques, les aspects moléculaires et génétiques ainsi que les données physiopathologiques, en lien avec le compartiment et/ou la fonction biologique impliqués : matrice extracellulaire (MEC), sarcolemme et lame basale, glycosylation de l' α -dystroglycane, réticulum endoplasmique, enveloppe nucléaire, mitochondries.

Les DMC les plus fréquentes appartiennent aux 3 premiers groupes avec : la MDC1A par déficit primaire en mérosine liée à un seul gène (*LAMA2*) ; la maladie d'Ullrich par déficit en collagène VI liée à 3 gènes (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*) et les dystroglycanopathies secondaires par troubles de la glycosylation de l' α -dystroglycane impliquant 16 gènes identifiés (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *ISPD*, *GTDC2*, *TMEM5*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *GMPPB*, *DPM1*) (Clement *et al.*). La démarche diagnostique dans les DMC doit être extrêmement rigoureuse. La présence ou non de signes cliniques d'atteinte du SNC, de particularités phénotypiques (hyperlaxité distale, enraidissement du rachis, tête tombante...), le taux des créatines kinases (CK) plasmatiques permet souvent une 1^{re} orientation diagnostique. Lorsqu'il existe des signes d'atteintes du

SNC et/ou des CK très élevées, l'analyse des protéines mérosine et α -dystroglycane à partir de la biopsie musculaire et la réalisation d'une IRM cérébrale sont des étapes diagnostiques déterminantes. Dans les autres cas et en fonction des données cliniques, l'IRM musculaire et l'étude de la sécrétion du collagène VI à partir d'une culture de fibroblastes, seront à discuter avant la réalisation d'une biopsie musculaire. L'étape finale reste l'enquête moléculaire la plus ciblée et approfondie possible permettant la confirmation du diagnostic et le conseil génétique.

Classification moléculaire et physiopathologique

La définition anatomoclinique stricte des DMC, basée sur l'histologie du muscle squelettique, tend à s'estomper au profit des données moléculaires. L'analyse par immunohistochimie et *Western-blot* des protéines musculaires impliquées et surtout la génétique moléculaire sont au 1^{er} plan dans leur caractérisation. La classification proposée par Muntoni complétée récemment intègre les principaux aspects cliniques avec la précision des données moléculaires toujours en développement (Muntoni et Voit ; Mercuri et Muntoni). Elle reflète l'extrême diversité des mécanismes pathologiques dans les DMC (fig. 1 et tableau 1).

La localisation subtissulaire ou subcellulaire de la protéine mutée et/ou de ses conséquences au niveau de la fibre musculaire squelettique permet de distinguer

6 groupes différents de DMC par :

• Mutations de protéines de la MEC

Des mutations de protéines de structure localisées à la MEC caractérisent ce 1^{er} groupe comprenant 2 formes de DMC parmi les plus fréquentes connues. La DMC par déficit en mérosine ou mérosine négative (MDC1A) liée à la mutation du gène *LAMA2* de la laminine $\alpha 2$ (mérosine) est la 1^{re} individualisée sur le plan clinique et génétique. La DMC d'Ullrich (UCMD) due à une mutation d'un des 3 gènes (*COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*) du collagène VI (COL6) représenterait la forme de DMC la plus répandue en Europe.

• Mutations de protéines de la lame basale et du sarcolemme

Les DMC liées à des mutations des gènes de l'intégrine $\alpha 7$ (*ITGA7*) et de l'intégrine $\alpha 9$ (*ITGA9*) sont les seules connues (Hayashi *et al.*) et restent exceptionnelles. Des mutations du gène des dystroglycanes (*DAG1*), correspondant à des dystroglycanopathies primaires, pourraient être intégrées à ce groupe. A ce jour, elles n'ont été rapportées que dans des dystrophies des ceintures, mais pas dans des DMC (Hara *et al.*).

Tableau 1
Principales caractéristiques des DMC actuellement identifiées sur le plan génétique.
(CK : n = normal ; + = peu élevées ; +++ = très élevées).

Type protéine mutée	Phénotype	Abrév.	Héred.	Gènes(s)	Protéine(s)	Atteinte SNC	CK
Matrice extracellulaire	Déficit primaire en mérosine	MDC1A	AR	<i>LAMA2</i>	Mérosine	Leucopathie (IRM)	+++
	Syndrome d'Ullrich	UCMD1 UCMD2 UCMD3	AR/AD	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Collagène VI	Non	n / +
Lame basale et du sarcolemme	Déficit en Intégrine $\alpha 7$		AR	<i>ITGA7</i>	Intégrine $\alpha 7$		n
	Déficit en Intégrine $\alpha 9$		AR	<i>ITGA9</i>	Intégrine $\alpha 9$		n
Glycosyltransférases (Dystroglycanopathies secondaires)	DMC de Fukuyama	FCMD	AR	<i>FKTN</i>	Fukutine	Leucopathie Malformations	/++ +++
	Muscle-eye-brain disease	MEB	AR	<i>POMGnT1</i> , <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> <i>FKRP</i> , <i>LARGE</i> , <i>ISPD</i>	Glycosyltransférases	Leucopathie Malformations	+/+ +++
	Syndrome de Walker-Warburg	WWS	AR	<i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> , <i>POMGnT1</i> , <i>FKRP</i> , <i>FKTN</i> , <i>LARGE</i> , <i>GTDC2</i> , <i>GMPPB</i> , <i>B3GNT1</i> , <i>TMEM5</i> , <i>ISPD</i>	Glycosyltransférases	Leucopathie Malformations	+/+ +++
	DMC de type 1C	MDC1C	AR	<i>FKRP</i>	Fukutin related protein	Non	+++
	DMC de type 1D	MDC1D	AR	<i>LARGE</i>	Large	Oui	++
	« Continuum clinique »		AR	<i>FKRP</i> , <i>FKTN</i> , <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> , <i>POMGNT1</i> , <i>LARGE</i> , <i>ISPD</i> , <i>GMPPB</i> , <i>TMEM5</i> , <i>B3GALNT2</i> , <i>GMPPB</i> , <i>DPM1</i> ? <i>DPM2</i> , <i>DPM3</i>	Glycosyltransférases	Oui → Non	+/+ +++
Réticulum endoplasmique	<i>Rigid Spine syndrome 1</i>	RSM1	AR	<i>SEPN1</i>	Sélinoprotéine N1	Non	n / +
Enveloppe nucléaire	DMC avec pouces adductus			<i>SYNE1</i>	Nesprine 1	Oui	++
	Laminopathie congénitale	L-CMD	AD	<i>LMNA</i>	Lamines A/C	Non	+/+ +++
Membrane mitochondriale	DMC Mitochondriale	CMDmt		<i>CHKB</i>	Choline kinase β	Oui	+/++

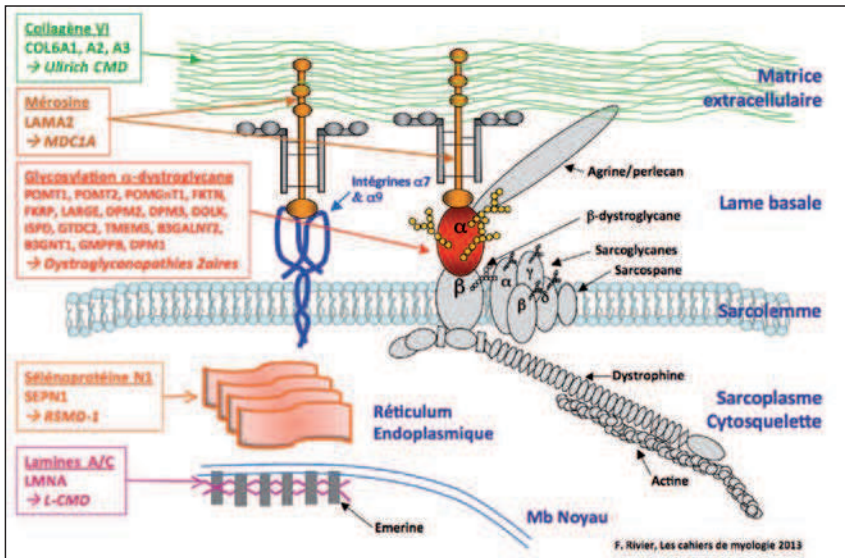


Figure 1
Représentation schématique des différentes protéines impliquées dans les 5 principales DMC, avec les gènes et pathologies correspondants.

• **Mutations de glycosyltransférases de l'α-dystroglycane**

Les DMC de ce groupe correspondent à des dystroglycanopathies secondaires dues à une glycosylation anormale de l'α-dystroglycane par mutation d'une protéine supposée ou démontrée être une glycosyltransférase. Sont impliqués et identifiés 16 gènes : *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *ISPD*, *GTDC2*, *TMEM5*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *GMPPB*, *DPM1*. Un certain nombre, en particulier *FKRP*, *FKTN* et *ISPD* sont en cause dans les différents phénotypes de DMC, allant d'un syndrome myopathique pratiquement pur sans atteinte cognitive ou avec déficience intellectuelle aux syndromes cérébro-musculaires, décrits il y a plusieurs décennies : DMC de Fukuyama (FCMD), *Muscle-Eye-Brain disease* (MEB) et syndrome de Walker-Warburg (WWS), le plus sévère (Godfrey *et al*, 2007 ; 2011 ; Mercuri *et al*, 2009). Ce groupe est à rapprocher du précédent par la localisation de l'α-dystroglycane à la membrane externe du sarcolemme.

• **Mutations d'une protéine du réticulum endoplasmique**

Une seule entité clinico-génétique est concernée : le syndrome de la colonne raide ou *rigid spine syndrome* de type 1 (RSM-D1) par mutation du gène *SEPN1* codant la sélénoprotéine N1. Cette protéine est localisée au réticulum endoplasmique, mais son rôle n'est pas totalement appréhendé. La RSM-D1 se situe à la frontière entre une DMC et une myopathie congénitale avec, sur le plan histologique et structural, un aspect possible de myopathie à multiméricore (Ferreiro *et al*).

• **Mutations de protéines de l'enveloppe nucléaire**

Parmi les DMC, 2 types de nucléopathies sont connus. La DMC due à des mutations du gène *LMNA* des lamines A/C (L-CMD) est la plus fréquente, celle liée au gène de la nesprine 1 (*SYNE1*) paraît exceptionnelle.

• **Mutations d'une protéine impliquée dans le fonctionnement des mitochondries**

La DMC mégaconiale ou CMDmt a été identifiée il y a plusieurs années sur la base d'anomalies morphologiques et de répartition des mitochondries (déplétion centrale et accumulation de mitochondries de grande taille en périphérie des fibres musculaires). Elle se caractérise par un déficit de biosynthèse en phosphatidylcholine (mutation de la choline kinase β, gène *CHKB*) responsable d'une dysfonction des mitochondries avec mitophagie secondaire (Mitsuhashi *et al*).

Les cinq principales formes de DMC

• **DMC « mérosine négative » (MDC1A)**

La DMC par déficit primaire en mérosine (fig. 2, p. 28) est la 1^{re} à avoir été caractérisée sur le plan protéique puis génétique. Elle a été considérée

comme la principale forme par sa fréquence, affectant 30 à 40% des cas de DMC identifiés (Tome *et al*, 1994). Les données épidémiologiques actuelles la placent en 3^e position en Europe avec une fréquence de 10%, d'après une étude récente du *Dubowitz Neuromuscular Centre* (Clement *et al*). Elle est due à des mutations du gène *LAMA2* (en 6q22) codant la chaîne α2 de la laminine, une des chaînes formant la laminine-2 (mérosine) (Helbling-Leclerc *et al*). La mérosine est une protéine hétérodimérique de la MEC présente dans le muscle squelettique, mais aussi dans la peau et la myéline. La transmission est autosomique récessive.

La présentation clinique varie selon le déficit total ou partiel en mérosine (Geranmayeh *et al*). Les enfants ayant un déficit total ont toujours une forme précoce et sévère avec, dès la naissance ou dans les 1^{res} semaines de vie, une hypotonie, des troubles de la succion/déglutition, des difficultés respiratoires. L'hypotonie et la faiblesse musculaire sont globales, prédominant en axial, aux ceintures et aux racines des membres. Les acquisitions posturales sont décalées avec une autonomie maximale se limitant à la station assise stable. Il existe précocement des rétractions articulaires assez diffuses, des troubles de la statique rachidienne avec hyperlordose, scoliose et un risque important de luxation de hanche. Une insuffisance respiratoire restrictive progressive est constante au cours de la 1^{re} décennie. Des troubles de l'alimentation d'origine multifactorielle (faiblesse de la succion/ mastication, troubles de la motilité digestive, atteinte respiratoire, troubles orthodontiques) concourent aux troubles de la croissance et à l'hypotrophie avec amyotrophie présente dans la quasi totalité des cas. Lorsqu'il existe un déficit partiel en mérosine, la sévérité est d'autant plus importante que le déficit est marqué. Un continuum est observé entre la forme classique par déficit total

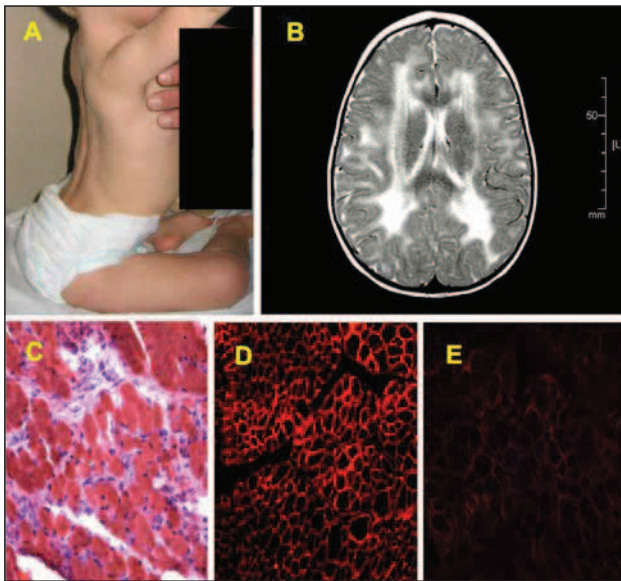


Figure 2

MDC1A.

A- Aspects cliniques chez un enfant de 2 ans : station assise possible avec hyperlordose liée à la faiblesse des abdominaux. B- IRM cérébrale, coupe axiale T2 : hypersignal anormal de la substance blanche bi-hémisphérique jusqu'aux régions sous corticales. C- Coloration en hématoxyline éosine d'une coupe de muscle squelettique : dystrophie musculaire avec irrégularité du calibre des fibres, fibrose et adipose endo- et périnysiale. D et E- Immunohistochimie normale pour la spectrine (D) contrastant avec un déficit de détection de la mérosine (E).

un enraidissement du rachis ou une atteinte des ceintures évoquant une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss ou des ceintures. Quelle que soit l'importance du déficit en mérosine, un hypersignal diffus de la substance blanche cérébrale sus-tentorielle bien visible sur les séquences T2 et Flair en IRM (Lamer *et al*) est constant. Dans environ 5% des cas, cette « leucopathie » est associée à une polymicrogyrie/agyrie occipitale, voire une hypoplasie du tronc et/ou du cervelet. Le développement cognitif est normal, sauf dans les rares cas où il existe des anomalies morphologiques cérébrales. Par contre l'épilepsie (crises partielles complexes avec ou sans généralisation secondaire) est une complication plus fréquente, en particulier lorsqu'il existe un déficit partiel en mérosine. L'électroneuromyogramme et les potentiels évoqués retrouvent des signes d'atteinte de la myéline centrale et périphérique restant cliniquement pauci ou asymptomatiques. La mérosine présente dans la lame basale interviendrait sur la perméabilité des capillaires de la myéline. Dans de rares cas, une atteinte cardiaque a été décrite avec une hypokinésie ventriculaire gauche modérée après 10 ans.

Le diagnostic de MDC1A est suspecté sur la présentation clinique, l'élévation constante et franche des CK (N x 4) et les anomalies de signal de la substance blanche présentes à l'IRM cérébrale (évidente après 6 mois). L'étude de la biopsie musculaire retrouve des signes de dystrophie musculaire classiques et permet d'analyser la mérosine par immunohistochimie et *Western-blot* en utilisant 2 anticorps différents pour l'identification de ses 2 fragments de 80kDa et 300kDa. L'étude de la mérosine peut aussi se faire à partir d'un prélèvement de peau. Le déficit est total dans les formes sévères précoces et plus ou moins partiel dans

en mérosine et des formes atténuées dont les 1^{ers} signes peuvent être notés au cours de la 2^e décennie. En cas d'atteinte modérée, les troubles respiratoires et de l'alimentation sont absents ou atténués. La présentation peut être trompeuse avec au 1^{er} plan

les autres cas. Un déficit partiel secondaire peut être également observé dans les dystroglycanopathies. Dans tous les cas, il est donc capital de confirmer le diagnostic par l'étude du gène *LAMA2* en biologie moléculaire.

• **Maladie d'Ullrich (UCMD)**

Le syndrome clinique décrit par Ullrich en 1930 est la forme la plus sévère de collagénopathie du muscle squelettique (fig. 3, p. 29). C'est la forme certainement la plus répandue en Europe, sa fréquence est d'environ 20% parmi l'ensemble des DMC et la 2^e, après la DMC de Fukuyama, au Japon (Clement *et al* ; Okada *et al*). L'UCMD est lié à un déficit en collagène VI. Celui-ci est un hétérotrimère protéique indispensable aux fonctions de la MEC du muscle squelettique et de la peau, composé de 3 chaînes dépendant de 3 gènes : *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*. La myopathie de Bethlem, se révélant chez l'adulte, est une forme allélique de l'UCMD liée au collagène VI par mutation d'un de ces 3 gènes, avec un continuum clinique entre ces deux myopathies (Allamand *et al*). Les mutations des gènes *COL6* peuvent être dominantes ou récessives ce qui complique le diagnostic et le conseil génétiques (Briñas *et al*).

La présentation clinique classique peut être résumée par une hyperlaxité articulaire distale contrastant avec la présence de rétractions des articulations proximales et axiales, souvent précoces et surtout évolutives (Nadeau *et al* ; Briñas *et al*). L'hypotonie et des rétractions peuvent être présentes dès la naissance, responsables de torticolis, luxation de hanche, cyphose congénitale. Le plus souvent, il existe un décalage postural avec hypotonie apparaissant au cours de la 1^{re} année de vie. L'hyperlaxité ligamentaire touche principalement les articulations interphalangiennes et les chevilles avec protrusion calcanéenne. Elle affecte aussi la peau évoluant vers une hyperkératose associée à une folliculite superficielle et des cicatrices chéloïdes. Il n'est pas rare que l'importance de l'hyperlaxité articulaire et cutanée durant les 2 premières années oriente vers un syndrome d'Ehlers-Danlos. L'évolution est marquée par la progression inéluctable des rétractions axiales et proximales entraînant une perte progressive d'autonomie, un enraidissement du rachis avec cyphose et scoliose évolutive (très souvent chirurgicale), des troubles orthodontiques et une insuffisance respiratoire restrictive sévère évolutive, en particulier pendant la 2^e décennie, nécessitant une ventilation non invasive. Selon les capacités motrices acquises, il a été proposé de distinguer 3 groupes de gravité croissante : les patients qui ne marcheront jamais, ceux qui acquièrent tardivement la marche puis la perdront, ceux qui

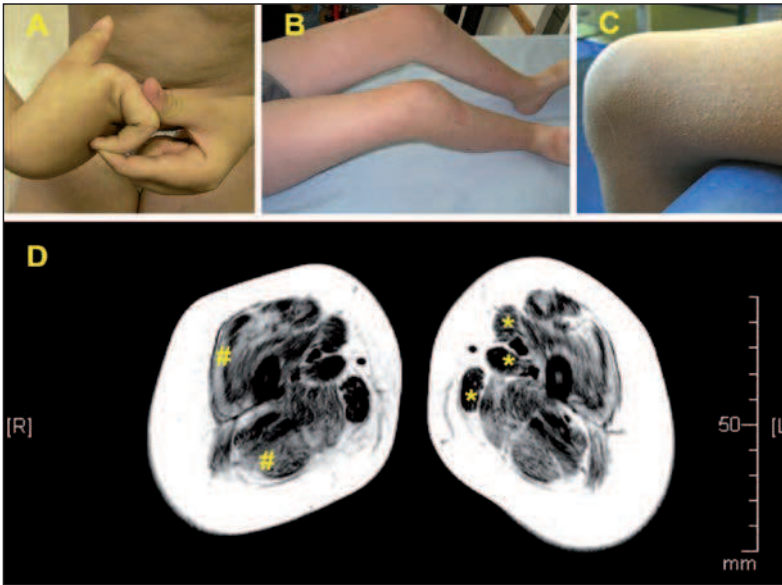


Figure 3
UCMD.

A- Hyperlaxité distale des articulations interphalangiennes, contrastant avec B.

B - Installation progressive de rétractions musculaires centrifuges du tronc puis des membres (flexions de hanches, de genoux, de coudes).

C- Tendance à l'hyperkératose cutanée avec folliculite superficielle.

D- IRM musculaire, coupe transverse T1 des cuisses : infiltration graisseuse prédominant aux loges postérieures et latérales et à la périphérie des muscles (#), avec respect relatif des loges antéro-médiales (sartorius, droits internes et antérieurs) (*).

conserveront une autonomie de la marche au-delà de 20 ans (Briñas *et al*). Parmi les patients ayant une UCMD, une majorité acquiert la marche tardivement, mais va la perdre durant l'adolescence. Certains patients présentent un morphotype particulier : visage arrondi, oreilles décollées, affaissement des paupières inférieures. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque, ni du SNC.

Le diagnostic est souvent évoqué devant les particularités cliniques et évolutives. Contrairement à la MDC1A, les CK sont normales ou modérément élevées. L'IRM musculaire, après plusieurs années d'évolution, est un outil diagnostique intéressant pour les myopathies liées au collagène VI.

Cette exploration montre un pattern d'atteinte spécifique par les muscles affectés et le type des lésions observées (Mercuri *et al*, 2005 et 2010 ; Quijano Roy *et al*, 2012). L'analyse de la biopsie musculaire peut montrer des signes myopathiques non spécifiques jusqu'à un pattern dystrophique évident. Une absence ou une diminution marquée du collagène VI en immunohistochimie sont des marqueurs précieux pour le diagnostic, mais inconstants. Le meilleur matériel pour analyser le collagène VI est la culture de fibroblastes permettant l'étude de la sécrétion de cette molécule, *a priori* toujours perturbée dans les myopathies liées à COL6 (Hicks *et al* ; Allamand *et al*). Le diagnostic doit être confirmé par la génétique moléculaire. L'existence de 3 gènes impliqués, la possibilité de mutations dominantes et récessives pour chacun d'eux rendent cette étape très difficile et complexe (Briñas *et al*). Il existe aussi une hétérogénéité génétique du syndrome d'Ullrich avec un ou plusieurs gènes impliqués autres que ceux du collagène VI.

• Dystroglycanopathies secondaires

Une grande hétérogénéité clinique et génétique caractérise ce groupe en développement depuis plus de 10 ans (fig. 4, p. 30). La fréquence relative des dystroglycanopathies en regard des autres DMC est en constante augmentation. Elles seraient la 2^e cause de DMC en Europe avec une fréquence de 15% (Clement *et al*). La présentation clinique est un continuum allant des syndromes cérébro-musculaires à des DMC pures et au-delà avec des dystrophies des ceintures de gravité variable jusqu'à des hyperCKémies quasiment asymptomatiques (Godfrey *et al*, 2011 ; Mercuri *et al*, 2012). La caractéristique commune de ces affections est un trouble de la glycosylation de l' α -dystroglycane. L' α - et le β -dystroglycane sont des protéines fortement glycosylées codées par un même gène. Dans le muscle squelettique, elles sont localisées respectivement à la membrane basale et au sarcolemme de la fibre musculaire. Elles jouent un rôle essentiel dans l'assemblage des protéines de la membrane cellulaire (dystrophine et sarcoglycanes) et les liens avec la MEC via la mérosine (Moore et Winder ; Wells). Les dystroglycanes sont aussi exprimées dans le cerveau et l'œil où elles sont impliquées dans la morphogenèse et la migration neuronale. Le diagnostic des dystroglycanopathies secondaires repose sur la détection d'une hypoglycosylation de l' α -dystroglycane par immunohistochimie et *Western-blot*. A ce jour, 16 gènes codant des glycosyltransférases (supposées ou certaines) sont impliqués. Les 6 premières ont été identifiées entre 1998 et 2005 : la fukutine (gène *FKTN*) (Kobayashi *et al*), la O-mannose β 1,2-N-acétylglucosaminyltransférase 1 (gène *POMGnT1*) (Yoshida *et al*), la *fukutin-related protein* (gène *FKRP*) (Brockington *et al*), la O-mannosyl transférase 1 (*POMT1*) (Beltrán-Valero de Bernabé *et al*), la O-mannosyl transférase 2 (*POMT2*) (van Reeuwijk *et al*), la protéine Large (*LARGE*) (Longman *et al*). Depuis 2009 et 2012, 10 nouveaux gènes ont été impliqués dans des formes avec malformations cérébrales, mais aussi dans des DMC sans atteinte centrale et des LGMD notamment pour le gène *ISPD* (Cirak *et al*). Il s'agit des protéines et gènes suivants : dolichyl-phosphate mannosyltransférase 2 (*DPM2*) (Barone *et al*), dolichyl-phosphate mannosyltransférase 3 (*DPM3*) (Lefeber *et al*, 2009), dolichol kinase (*DOLK*) (Lefeber *et al*, 2011), *isoprenoid synthase domain containing* (*ISPD*) (Willer *et al* ; Roscioli *et al* ; Cirak *et al*), *glycosyltransferase-like domain containing 2* (*GTDC2*) (Manzini *et al*), *transmembrane protein 5* (*TMEM5*) (Vuillaumier-Barrot *et al*, 2012), β 1,3-N-acétylgalactosaminyl transférase (*B3GALNT2*) (Stevens *et al*), β -1,3-N-acétylglucosaminyl transférase 1 (*B3GNT1*) (Buysse *et al*), GDP-mannose pyro-

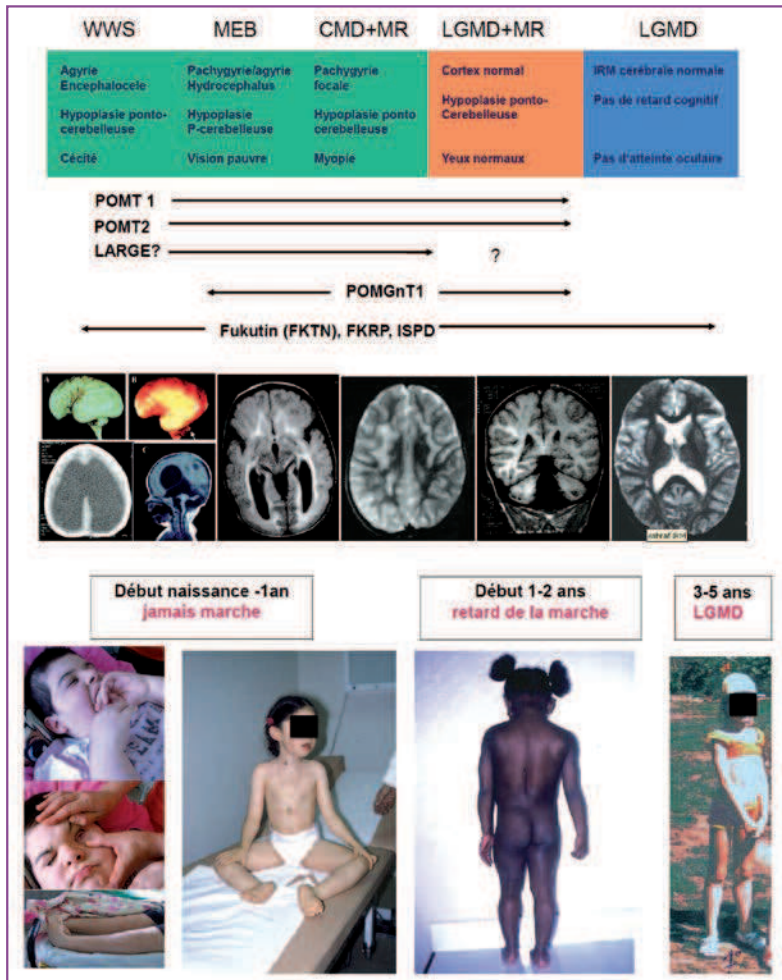


Figure 4
Dystroglycanopathies secondaires.
Continuum clinique des syndromes cérébro-musculaires (WWS, MEB), aux DMC avec ou sans déficience intellectuelle (MR), jusqu'aux LGMD.

phosphorylase B (*GMPPB*) [Carss *et al*], dolichyl-phosphate mannosyltransférase 1 (*DPM1*) [Yang *et al*]. Dans les dystroglycanopathies, toutes les mutations sont transmises selon un mode autosomique récessif. **La présentation clinique** des dystroglycanopathies secondaires offre un éventail très large, le plus important pour un groupe de maladies musculaires. Il va d'une simple hyperCKémie, en passant par les dystroglycanopathies des ceintures, jusqu'aux DMC pures et aux syndromes cérébro-musculaires (FCMD, MEB, WWS). Ces dernières pathologies associées à un degré variable des troubles de la migration neuronale (notamment lissencéphalie de type 2), une hydrocéphalie, des malformations du tronc cérébral et du cervelet, des malformations oculaires et une dystrophie musculaire au 2^e plan. Les 1^{res} mutations de glycosyltransférases impliquant l' α -dystroglycane ont été identifiées à partir de ces affections extrêmement sévères. Initialement, les mutations d'un gène donné ont été rattachées à un syndrome clinique bien défini. Ainsi, ont été retrouvées des mutations du gène de la fukutine dans la DMC de Fukuyama [Kobayashi *et al*] ; de *POMT1* ou

de *POMT2* dans des WWS [Beltrán-Valero de Bernabé *et al* ; van Reeuwijk *et al*] ; de *POMGnT1* dans des MEB [Yoshida *et al*] ; de *FKRP* dans la MDC1C et de *LARGE* dans la MDC1D [Brockington *et al* ; Longman *et al*]. Les études réalisées ces dernières années ont montré que la majorité des 16 gènes connus pouvait être responsable de quasiment tous les phénotypes avec un continuum clinique [Godfrey *et al*, 2007 et 2011 ; Cirak *et al*]. Les plus documentés sont les gènes *FKRP*, *FKTN* et *ISPD*. Ils ont pu être impliqués aussi bien dans les DMC les plus sévères avec malformations cérébrales et oculaires (WWS et MEB), des DMC avec kystes cérébelleux ou sans atteinte cérébrale que dans des dystroglycanopathies des ceintures (LGMD2I et LGMD2M), voire des hyperCKémies quasiment isolées [Godfrey *et al*, 2007 ; Vuillaumier-Barrot *et al*, 2009 ; Cirak *et al*]. Les dystroglycanopathies ont en commun une atteinte musculaire prédominante en proximale aux membres avec une hypertrophie musculaire, plus ou moins marquée, pouvant être diffuse ou toucher seulement certains groupes musculaires. Les déficits moteurs sont lentement progressifs associés à des rétractions articulaires, des troubles de la statique rachidienne avec un enraidissement et une insuffisance respiratoire restrictive plus ou moins sévère. L'existence d'une cardiomyopathie n'est pas rare et doit être systématiquement recherchée au cours de l'évolution. L'âge de début des symptômes s'étend de la période anténatale à l'âge adulte, mais dans le cadre strict des DMC, c'est au cours de la 1^{re} année qu'une hypotonie, des troubles du développement moteur ou psychomoteur, voire une encéphalopathie seront notés. Le handicap généré est très variable avec dans certaines formes de syndromes cérébro-musculaires, mise en jeu du pronostic vital ou polyhandicaps sévères liés plus à l'encéphalopathie avec épilepsie qu'à l'atteinte musculaire. Certains enfants peuvent acquérir la marche et la perdre ensuite, en particulier à l'adolescence, d'autres ne marcheront jamais. Indépendamment de l'existence d'une malformation cérébrale ou de l'atteinte de la substance blanche centrale, il existe dans de nombreux cas une atteinte cognitive se manifestant par un retard psychomoteur, puis par une déficience intellectuelle plus ou moins importante associée ou non à une épilepsie.

Le diagnostic chez le nourrisson doit être évoqué devant l'association d'une hypotonie avec faiblesse musculaire proximale des membres et des fléchisseurs du cou et du tronc associée à une hypertrophie musculaire quelquefois subtile, une tendance rétractile, surtout s'il existe un décalage de l'éveil. Les CK sont élevées à très élevées. L'IRM cérébrale est incontournable si une dystroglycanopathie est suspectée.

Une classification des dystroglycanopathies en 7 groupes a été proposée par l'équipe de Muntoni en 2007 à partir de l'analyse de 92 patients (tableau 2). Elle est basée sur des critères cliniques en fonction d'une part, du phénotype myopathique (DMC débutant avant 6 mois ou LGMD à début après l'âge d'acquisition de la marche) et d'autre part, de l'importance des anomalies structurelles et fonctionnelles cérébrales associées (Godfrey *et al*, 2007). Ont été distingués : WWS et WWS-like correspondant à la DMC de type *Walker-Warburg Syndrome* avec les malformations cérébrales, cérébelleuses et oculaires les plus sévères, aucune acquisition et un décès souvent avant un an ; MEB/FCMD-like correspondant aux DMC de types *Muscle-Eye-Brain disease* et Fukuyama, partageant des malformations cérébrales, cérébelleuses et ophtalmologiques moins sévères que le groupe précédent et compatibles avec des acquisitions cliniques, certains enfants pouvant acquérir la marche de façon décalée et utiliser quelques mots ; CMD-CRB correspondant à des DMC particulières avec atteinte cérébelleuse isolée morphologiquement et déficience intellectuelle ; CMD-MR correspondant à des DMC avec déficience intellectuelle sans anomalie morphologique cérébrale, mais possible microcéphalie et/ou atteinte modérée de la substance blanche cérébrale ; CMD-no MR correspondant aux DMC sans déficience intellectuelle ; LGMD-MR regroupant les dystrophies des ceintures avec déficience intellectuelle quelquefois accompagnée d'une microcéphalie et/ou d'anomalies modérées de la substance blanche cérébrale ; LGMD-no MR correspondant aux dystrophies des ceintures sans atteinte intellectuelle et comprenant les LGMD2I et 2L. OMIM a simplifié cette classification des dystroglycanopathies secondaires en 3 principaux phénotypes : type A, DMC avec malformations cérébrales et oculaires ; type B, DMC avec ou sans retard mental ; type C, dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) avec ou sans retard mental. Le numéro de 1 à 16 suivant les lettres A, B, C, caractérise un des 16 gènes connus et complète la nomenclature de chaque entité.

Elle peut même être à l'origine du diagnostic dans les cas où les troubles du SNC sont au 1^{er} plan ou en anténatal (Vuillaumier-Barrot *et al*, 2012). Schématiquement 3 principaux types d'anomalies sont à rechercher ou doivent faire évoquer une DMC de type dystroglycanopathie : des troubles de la gyration cérébrale avec un aspect de lissencéphalie de type 2 (cortex pavimenteux), des anomalies de la substance blanche supratentorielle et des malformations de la fosse pos-

térieure (kystes cérébelleux, hypoplasie/dysplasie du pont et/ou du cervelet). Ces malformations peuvent être plus ou moins diffuses ou focalisées, isolées ou associées entre elles. Il n'y a pas de profil particulier d'atteinte décrit à l'IRM musculaire dans ces DMC. Dans tous les cas, une biopsie musculaire s'impose. Elle permet de retrouver des lésions de dystrophie musculaire variables en intensité, mais souvent importantes (variabilité du calibre avec des fibres atrophiées et hypertrophiées, internalisations nucléaires, nécrose, fibrose et adipose endo- et périnysiale...). Les études en immunohistochimie et *Western blot* permettent d'évaluer avec une quantification relative le déficit en α -dystroglycane par trouble de sa glycosylation. Il peut s'agir d'un déficit partiel difficile à analyser en immunohistochimie, le *Western blot* est plus performant car il permet d'évaluer la quantité et la taille de la protéine. Un déficit secondaire en mérosine plus ou moins important peut aussi être observé. Ces données, à partir de la biopsie musculaire, corrélées aux éléments cliniques et à l'IRM cérébrale vont permettre de poser le diagnostic de dystroglycanopathie. Restent la confirmation et la précision diagnostiques par la mise en évidence d'une mutation sur chaque allèle d'un des 16 gènes impliqués. Selon les études les plus récentes, les gènes les plus fréquents à étudier en priorité sont : *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP* et *ISPD* (Mercuri *et al*, 2009 ; Carss *et al*, 2013) ainsi que *FKTN* chez les patients d'origine japonaise ou asiatique (Okada *et al*, 2007). L'existence ou non et le type de malformations cérébrales peuvent également permettre de cibler le ou les gènes les plus opportuns à analyser en 1^{er} lieu (Godfrey *et al*, 2007 ;

Mercuri *et al*, 2009). Jusqu'à ces dernières années, un diagnostic en génétique moléculaire n'était possible que dans environ 50% des cas de dystroglycanopathie (après analyse des 6 gènes alors connus). L'identification de 10 nouveaux gènes devrait améliorer le rendement de cette étape diagnostique.

• DMC avec colonne raide de type 1 (RSM1)

La DMC avec *rigid spine* est une entité clinique et génétique bien définie (fig. 5, p. 32). Elle se caractérise par un déficit en sélénoprotéine N1 due à des mutations du gène, *SEPN1* (Fereiro *et al*). La sélénoprotéine 1 est une protéine localisée au niveau du réticulum endoplasmique dont les fonctions exactes ne sont pas clairement connues. Elle jouerait un rôle dans la protection de la cellule contre le stress oxydant. Contrairement au tableau clinique très spécifique, les données histomorphologiques musculaires peuvent être très diverses et rapprochent ce groupe de DMC

Tableau 2

Classification clinique et principales caractéristiques des dystroglycanopathies secondaires.

Classification Godfrey <i>et al</i> , 2007	Classification OMIM	Malformations Cérébrales	Malformations cérébelleuses	Atteinte ophtalmologique	Déficience intellectuelle	Type de myopathie
WWS et WWS-like	Type A	Très sévères : - Lissencéphalie - Hydrocéphalie - Corps calleux	Très sévères : - Hypoplasie - Dysplasie + tronc cérébral	Sévères : - Cataracte congénitale - Microphthalmie - Buphtalmie	Profonde	DMC
MEB/FCMD-like		Sévères : - Pachygyrie (fronto-pariétale) - Polymicrogyrie	Sévères : - Hypoplasie - Dysplasie +/- tronc cérébral	Sévères à modérées : - Glaucome congénital - Myopie progressive - Atrophie rétinienne - Cataractes juvéniles	Sévère	DMC
CMD-CRB	Type B	Non	Sévères à modérés : - Kystes cérébelleux - Hypoplasie - Dysplasie	Non	Sévère à modérée	DMC
CMD-MR		Non +/- atteinte modérée de la substance blanche	Non	Non	Sévère à modérée +/- microcéphalie	DMC
CMD-no MR		Non	Non	Non	Non	DMC
LGMD-MR	Type C	Non +/- atteinte modérée de la substance blanche	Non	Non	Sévère à modérée +/- microcéphalie	LGMD
LGMD-no MR		Non	Non	Non	Non	LGMD

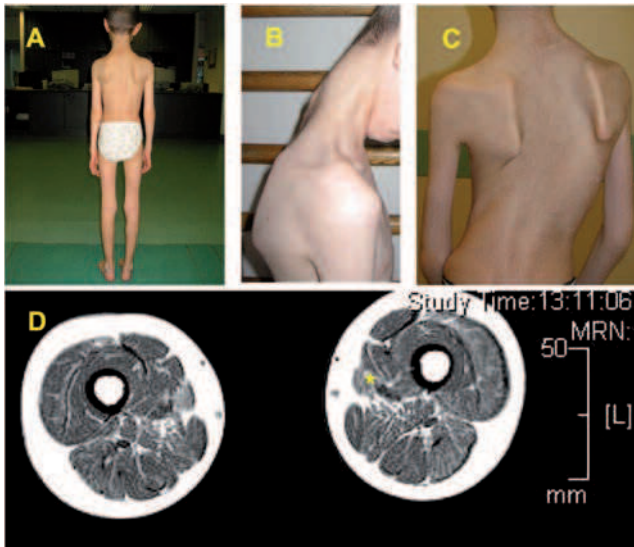


Figure 5
RSMD1.
 A- Aspect global très gracile contrastant avec la conservation d'une relative bonne autonomie motrice.
 B - Enraidissement progressif du rachis cervico-thoracique caractéristique.
 C- scoliose latérale s'installant rapidement.
 D- IRM musculaire, coupe transverse T1, montrant une atteinte sélective des *sartorius* (*).

morphologiques en lien avec des mutations du gène *SEPN1* partageant un même phénotype clinique. Le mode de transmission est autosomique récessif.

La présentation clinique est très stéréotypée avec un enraidissement sélectif et progressif de la colonne cervico-dorsale et une atteinte respiratoire caractéristique durant la 1^{re} décennie [Schara *et al* ; Scoto *et al*]. Une hypotonie et une faiblesse musculaire essentiellement axiales, cervico-dorsales, sont présentes dès la 1^{re} année de vie, mais n'empêchent pas des acquisitions motrices normales ou légèrement décalées. Il n'y a pas de contractures articulaires à ce stade. L'instabilité et la faiblesse marquées du cou et de la colonne cervico-dorsale persistent les 1^{res} années, puis se transforment, entre 3 et 12 ans, en un enraidissement sévère par rétraction des muscles extenseurs paraspinaux. Les patients deviennent incapables de fléchir le cou sur la poitrine, la tête étant fixée en extension. Il s'y associe une hyperlordose lombaire avec scoliose latérale et une bascule du bassin. Dans la même période en léger décalage par rapport à l'enraidissement du rachis, s'installe une atteinte respiratoire particulière et inattendue chez ces patients ayant une marche préservée. Elle est liée à un thorax cylindrique et hypotrophique, mais est surtout caractérisée par une faiblesse diaphragmatique et une hypoventilation centrale nocturne. En l'absence d'une ventilation nocturne, la survenue d'une hypercapnie diurne peut entraîner des céphalées, des troubles cognitifs, une défaillance cardiaque secondaire et le décès. Une amyotrophie diffuse s'instaure pendant la 1^{re} décennie, contrastant avec une force musculaire des membres relativement préservée, surtout au niveau distal. Néanmoins il existe un schéma sélectif de faiblesse et d'amyotrophie, touchant les muscles les plus axiaux (ceintures), les adducteurs des cuisses et le muscle

de celui des myopathies congénitales. Un aspect de myopathie à multiminicores est classique (Fereiro *et al*). Le terme « sélénoopathies » est souvent utilisé pour rassembler ces différentes formes histo-

couturier, se traduisant par un cou grêle très long et un aspect de la loge interne des cuisses « en parenthèse ». Une légère faiblesse faciale et une voix nasonnée sont aussi classiques.

Le diagnostic peut être suspecté sur la présentation clinique très singulière après quelques années d'évolution : enraidissement marqué du rachis cervico-dorsal, atteinte respiratoire restrictive sévère impliquant le diaphragme, amyotrophie diffuse, le tout contrastant avec une assez bonne autonomie motrice [Schara *et al* ; Scoto *et al*]. Le syndrome de la colonne raide est une entité clinique hétérogène rapportée dans différentes maladies musculaires [DMC, myopathies congénitales, dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, laminopathies...]. Cependant, la DMC avec *rigid spine* de type 1 présente une atteinte cervico-axiale sélective sans contracture significative des membres bien caractéristique. Il n'y a pas d'atteinte centrale ni de cardiomyopathie primitive dans la RSMD1. Par contre, une atteinte cardiaque peut compliquer l'insuffisance respiratoire. Les CK sont normales ou légèrement élevées. L'IRM musculaire retrouve un pattern spécifique, à l'inverse de ce qui est observé dans l'UCMD : les muscles postéro-latéraux des cuisses sont peu ou pas affectés, tandis que le *sartorius*, toujours épargné dans l'UCMD, est précocement anormal (fig. 5) [Mercuri *et al*, 2007]. La technique d'IRM corps entier montre une atrophie sélective des muscles sterno-cléido-mastoïdiens [Quijano-Roy *et al*, 2012]. L'étude de la biopsie musculaire n'est pas toujours en faveur d'une dystrophie musculaire, en particulier les 1^{res} années et peut montrer des altérations peu ou pas spécifiques. Des lésions dystrophiques avec fibrose endo- et périmysiale très marquée, surtout des muscles paraspinaux, peuvent être observées. L'aspect peut être celui d'une myopathie congénitale de type multi minicores, mais aussi d'une myopathie avec disproportion congénitale du calibre des fibres, myopathie avec corps de Mallory. Ces différents aspects histologiques sont des variantes alléliques du gène *SEPN1* avec un phénotype clinique univoque. Il n'existe pas de marqueur immunohistochimique spécifique. La confirmation diagnostique repose totalement sur les analyses du gène *SEPN1* avec identification d'une mutation pathogène sur chaque allèle.

• DMC par mutation du gène *LMNA* (L-CMD)

Individualisée en 2008, cette forme particulière de DMC (fig. 6) appartenant au groupe des laminopathies, est liée à des mutations du gène *LMNA* codant les lamines A/C [Quijano-Roy *et al*, 2008]. Celles-ci sont des protéines jouant un rôle important dans l'architecture de l'enveloppe nucléaire par leur structure tridimensionnelle, mais aussi dans l'organisation de la



Figure 6
L-CMD.
DMC par mutation du gène *LMNA*. Notez la « tête tombante », l'hyperlordose, l'aplatissement du thorax.

de façon isolée ou associée (EDMD2 et EDMD3, LGMD1B, CMD1A, CMT2B1, syndromes lipodystrophiques, syndromes de vieillissement accéléré) (Ben Yaou *et al* ; Bonne *et al*). La DMC liée aux lamines A/C représente la forme la plus sévère du spectre clinique des laminopathies du muscle squelettique. Toutes les L-CMD rapportées à ce jour sont liées à des mutations dominantes *de novo* du gène *LMNA*.

La présentation clinique est caractérisée par deux tableaux de gravité différente (Quijano-Roy *et al*, 2008 ; Ben Yaou *et al* ; Bonne *et al*). Dans la forme la plus sévère, les enfants sont symptomatiques dès la naissance avec très peu de mouvements spontanés et des acquisitions posturales et motrices très limitées. Chez d'autres, la maladie ne débute que durant la 1^{re} ou 2^e année de vie. Initialement, les acquisitions posturales et motrices sont quasi normales : tenue de tête, station assise et même dans certains cas marche autonome. Au cours des 2 premières années, ils développent une faiblesse progressive et surprenante du cou entraînant une « tête tombante ». Ils sont incapables de maintenir la tête droite et de ramper, mais ils peuvent s'asseoir et marcher. L'évolution est lentement progressive pendant la 1^{re} décennie. Elle est marquée par l'extension de la faiblesse axiale avec une hyperlordose dorsale et lombaire, une faiblesse proximale des membres supérieurs et distale des membres inférieurs. Un enraidissement du rachis s'installe, accompagné de rétractions tendineuses essentiellement des membres inférieurs, en particulier des tendons d'Achille. Contrairement à l'EDMD « classique », les coudes sont épargnés dans la L-CMD. Dans tous les cas, il existe une insuffisance respiratoire restrictive progressive avec un thorax plat. Une ventilation assistée continue est nécessaire dès la 2^e année dans les formes néonatales les plus sévères et au cours des 2 premières décades dans le phénotype plus tardif de type « tête tombante ». Une atteinte cardiaque est rare,

mais possible dès les 1^{res} années dans les formes sévères. Il s'agit principalement de troubles du rythme et des cas de mort subite ont été rapportés chez de jeunes enfants. Comme dans toutes les laminopathies musculaires, il existe un risque quasi certain de manifestations cardiaques au cours de l'évolution dans les 1^{res} décades (troubles du rythme et de la conduction, cardiomyopathie) justifiant une surveillance régulière. Il est fréquent d'observer chez les patients L-CMD une absence diffuse de tissu sous cutané, visible à l'IRM, en faveur d'une lipoatrophie. Aucune atteinte clinique du SNC n'a été rapportée. Un cas avec un hypersignal focal de la substance blanche cérébrale « apparemment non spécifique » à l'IRM et cliniquement asymptomatique a été décrit (Hattori *et al*).

Le diagnostic peut être cliniquement suspecté tant le phénotype est particulier : forme quasi akinétique néonatale ou syndrome de la tête tombante durant les 2 premières années. L'augmentation des CK est variable, mais en général autour de 3 à 4 fois la normale voire plus (Quijano-Roy *et al*, 2008). L'IRM musculaire corps entier, réalisée chez de jeunes patients atteints d'une forme de L-CMD sévère, montre une infiltration adipeuse et une atrophie diffuse épargnant sélectivement les psoas, les muscles de l'avant-bras, du cou et de la tête. Dans les formes moins sévères, le profil d'atteinte des membres inférieurs spécifique des laminopathies, touchant les vastes latéraux, les soléaires et les gastrocnémiens médians est retrouvé (Mercuri *et al*, 2010 ; Quijano-Roy *et al*, 2012). L'analyse histopathologique montre, dans environ 50% des cas, un aspect dystrophique sinon des modifications minimales et non spécifiques. L'immunohistochimie des lamines A/C n'est pas contributive. L'immunodétection de la mérosine et du collagène VI est normal par contre, il peut être observé un marquage irrégulier de l' α -dystroglycane et des bandes anormales de calpaïne-3. Récemment, a été rapportée une famille avec deux enfants atteints d'une L-CMD liée à une mutation dominante transmise par mosaïcisme germinale. La récurrence dans une même fratrie avec des parents indemnes, associée à une consanguinité familiale, orientait à tort vers une transmission récessive (Makri *et al*). Le diagnostic doit être confirmé par l'identification d'une mutation pathogène dans le gène *LMNA*.

Stratégie diagnostique
La complexité des DMC et leur diversité imposent une démarche diagnostique rigoureuse (fig. 7, p. 34). La connaissance des signes d'appel et des particularités cliniques de certaines formes de DMC est incontournable pour orienter les explorations pertinentes permettant de confirmer, non seulement le diagnostic de DMC mais aussi d'en préciser le type et l'origine

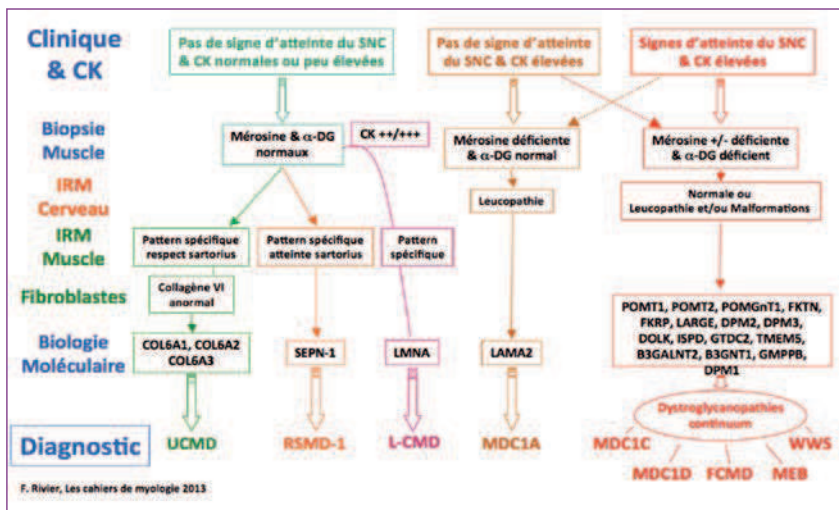


Figure 7
Arbre décisionnel diagnostique dans les DMC.
Les couleurs correspondent à celles de la figure 1 (p. 27) concernant les protéines impliquées.

moléculaire. Les données évolutives sont importantes à connaître et à rechercher. Certains éléments cliniques ou issus des explorations (IRM et biopsie musculaires) peuvent apparaître ou évoluer au cours des années et ne devenir informatifs qu'avec le temps. Les signes d'appel d'une DMC (hypotonie, retard postural et moteur, troubles de la succion/déglutition et respiratoires, troubles orthopédiques...) sont communs à d'autres maladies neuromusculaires s'avérant être des diagnostics différentiels à évoquer : maladie de Steinert congénitale, amyotrophies spinales infantiles, syndromes myasthéniques congénitaux, maladie de Pompe, myopathies congénitales où il existe un chevauchement avec les DMC. Des CK élevées sont souvent synonymes de DMC, mais sont aussi retrouvées dans la maladie de Pompe et quelquefois dans les amyotrophies spinales (inférieures à 1000 UI/l). Pour le diagnostic d'une DMC, trois grandes situations peuvent être schématiquement définies en fonction de deux paramètres simples, à savoir l'existence ou non de signes cliniques d'atteinte du système nerveux central et le taux des CK.

• Absence de signe clinique d'atteinte centrale et CK normales ou peu élevées

Deux principaux diagnostics sont à envisager : l'UCMD et la RSMD1 dans lesquelles un enraidissement du rachis survient au cours de l'évolution. Une hyperlaxité distale contrastant avec des rétractions progressives d'évolution centrifuge des principales articulations des membres oriente vers une UCMD. L'atteinte prédominante du rachis cervico-thoracique est caractéristique du RSMD1. La possibilité d'une L-CMD doit aussi être envisagée, mais en général les CK sont nettement élevées. L'IRM musculaire est particulièrement intéressante, car elle montre un profil d'atteinte différent en fonction des trois diagnostics évoqués, mais elle n'est pas toujours précocement informative. Il semble pré-

férable de la réaliser avant une éventuelle biopsie, l'analyse histologique musculaire étant souvent peu spécifique, contrairement à l'IRM musculaire. La nécessité d'une biopsie musculaire et/ou d'une biopsie de peau sera discutée avant de cibler l'enquête moléculaire. Devant un tableau clinique et a fortiori d'IRM musculaire compatible avec une UCMD, il est préférable d'effectuer une biopsie de peau pour analyser le collagène VI à partir d'une culture de fibroblastes. La diminution de sécrétion du collagène VI est plus facile à évaluer à partir de ce matériel cellulaire que de la biopsie musculaire. C'est une étape incontournable compte tenu de la difficulté d'analyse et d'interprétation des 3 gènes COL6 actuellement connus [Briñas *et al.*, 2010]. Si la présentation clinique est caractéristique d'un RSMD1 ou d'une L-CMD, l'analyse en

biologie moléculaire des gènes *SEPN1* et *LMNA* peut être réalisée sans passer nécessairement par la biopsie musculaire, surtout si l'IRM musculaire confirme les données cliniques.

• Absence de signe clinique d'atteinte centrale et CK nettement élevées

Le 1^{er} diagnostic à évoquer est une MDC1A. Une dystroglycanopathie est aussi possible ainsi qu'une laminopathie. L'existence d'une amyotrophie très précoce est constante dans la MDC1A. Au contraire, il est souvent observé une hypertrophie musculaire relative, notamment des mollets, dans les dystroglycanopathies. L'atteinte très précoce avec akinésie ou plus tardive avec tête tombante est caractéristique d'une L-CMD. La biopsie musculaire est indispensable pour analyser la mérosine et l' α -dystroglycane. L'enquête moléculaire ciblée se poursuivra selon ce résultat. L'IRM cérébrale est le plus souvent nécessaire, malgré l'absence de signe clinique d'atteinte centrale, à la recherche d'une leucopathie et/ou de malformations (corticales ou cérébelleuses) pouvant être asymptomatiques, en particulier chez le nourrisson. L'IRM musculaire est importante si l'on suspecte une laminopathie (L-CMD) dont la sémiologie est caractéristique dans les formes précoces très sévères.

• Présence de signes cliniques d'atteinte centrale et CK nettement élevées

Le diagnostic le plus vraisemblable est une dystroglycanopathie. Certains cas de MDC1A peuvent aussi présenter des signes cliniques d'atteinte centrale (troubles cognitifs, épilepsie). L'analyse de la mérosine et surtout de l' α -dystroglycane à partir de la biopsie musculaire est déterminante. L'IRM cérébrale est aussi importante. Si l'analyse de la biopsie musculaire oriente vers une dystroglycanopathie, il faut envisager l'étude successive des gènes impliqués dans le groupe des dystroglycanopathies secondaires.

Cette démarche ne permet pas d'établir un diagnostic moléculaire précis dans tous les cas. Malgré une enquête rigoureuse et des investigations optimales, pas moins de 50% des DMC resteraient sans diagnostic précis. Les progrès en biologie moléculaire, avec les nouvelles générations de séquenceurs, devraient améliorer le rendement du diagnostic dans les DMC [Lim *et al.*].

La réalisation d'un bilan cardiologique et respiratoire doit être systématique dans une DMC, non seulement dans le cadre de l'évaluation et du suivi, mais aussi à titre diagnostique. L'existence d'une cardiomyopathie oriente vers une dystroglycanopathie ou une laminopathie (L-CMD). La présence de troubles du rythme et/ou de la conduction, le plus souvent décalés par

rapport aux 1^{ers} signes, est caractéristique des laminopathies. Ces troubles seront à surveiller régulièrement tout au long de l'évolution d'une L-CMD. Dans la RSMD1, il existe une atteinte respiratoire sévère et particulière avec une faiblesse diaphragmatique et des apnées centrales.

Résumé

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent un vaste groupe de maladies musculaires génétiquement déterminées, définies initialement par un début précoce avant l'âge de la marche et un aspect dystrophique à l'examen myopathologique. Actuellement, leur définition est moins restrictive. Il existe un continuum clinique avec des dystrophies des ceintures de début plus tardif et des aspects histomorphologiques les rapprochant des myopathies congénitales. On distingue 9 formes de DMC, classées dans 6 groupes distincts selon la localisation et/ou la fonction de la protéine impliquée, dépendant de 26 gènes différents. La maladie d'Ullrich ou UCMD (collagénopathie liée à 3 gènes : COL6A1, COL6A2, COL6A3), les dystroglycanopathies secondaires (par trouble de la glycosylation de l' α -dystroglycane impliquant 16 gènes) et la DMC mérosine négative ou MDC1A (mérosinopathie due à des mutations d'un seul gène, LAMA2) sont les plus courantes. Le syndrome de la colonne raide ou rigid spine syndrome de type 1 ou RSMD1 (sélénoopathie par mutation du gène SEPNI) et la L-CMD (laminopathie impliquant le gène LMNA) font aussi partie des formes classiques. Des particularités cliniques, l'élévation ou non des CK plasmatiques et la présence ou non de signes d'atteinte clinique du SNC, permettent un premier niveau d'orientation diagnostique. En fonction de ces éléments, une IRM musculaire et/ou cérébrale, une biopsie de muscle et/ou de peau seront à discuter pour orienter l'enquête moléculaire permettant un diagnostic précis.

Mots Clés : dystrophies musculaires congénitales (DMC) - collagénopathies - dystroglycanopathies - mérosinopathies - sélénoopathies - laminopathies

REFERENCES

- Allamand V. *et al*, *Skelet Muscle*, 2011, 1 : 30
 Barone R. *et al*, *Ann Neurol*, 2012, 72 : 550-58
 Beltrán-Valero de Bernabé D. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2002, 71 : 1033-43
 Ben Yaou R. *et al*, *Les Cahiers de Myologie*, 2010, 3 : 24-33
 Bonne G. *et al*, *Handb Clin Neurol*, 2013, 113 : 1367-76
 Briñas L. *et al*, *Ann Neurol*, 2010, 68 : 511-20
 Brockington M. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2001, 69 : 1198-1209
 Buysse K. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2013, 22 : 1746-54
 Carss J.K. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2013, 93 : 29-41
 Cirak S. *et al*, *Brain*, 2013, 136 : 269-81
 Clement E.M. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 522-27
 Ferreiro A. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2002, 71 : 739-49
 Geranmayeh F. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 : 241-50
 Godfrey C. *et al*, *Brain*, 2007, 130 : 2725-35
 Godfrey C. *et al*, *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21 : 278-85
 Hara Y. *et al*, *N Engl J Med*, 2011, 364 : 939-46
 Hattori A. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 149-51
 Hayashi Y.K. *et al*, *Nat Genet*, 1998, 19 : 94-97
 Helbling-Leclerc A. *et al*, *Nat Genet*, 1995, 11 : 216-18
 Hicks *et al*, *Neurology*, 2008, 70 : 1192-99
 Kobayashi K. *et al*, *Nature*, 1998, 394 : 388-92
 Lamer S. *et al*, *Radiology*, 1998, 206 : 811-16
 Lefebvre D.J. *et al*, *PLoS Genet*, 2011, 7 : e1002427
 Lefebvre D.J. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2009, 85 : 76-86
 Lim B.C. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2013, 23 : 337-44
 Longman C. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2003, 12 : 2853-61

Abstract

Congenital muscular dystrophies (CMD) are a large group of genetically determined muscular diseases, initially defined by an early onset before the age of walking and dystrophic changes on myopathologic analyses. Currently, their definition is less restrictive with a clinical continuum with limb-girdle muscular dystrophies, and closer histomorphological aspects with congenital myopathies. We distinguish 9 different forms of DMC, classified in 6 different groups depending on the location and / or function of the protein involved, on the control of 26 different genes. Ullrich's disease, UCMD, [collagenopathy involving three different genes : COL6A1, COL6A2, COL6A3]; secondary dystroglycanopathies (by abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan involving 16 different genes); and DMC merosin negative, MDC1A, [merosinopathy secondary to mutations in a unique gene, LAMA2]; represent the three most common forms. Rigid spine syndrome type 1, RSMD1, [selenopathy secondary to SEPNI gene mutation] and L-CMD [laminopathy involving LMNA gene] are also part of the most current forms. Clinical features, plasmatic creatine kinase elevation or not, the presence or absence of clinical signs of central nervous system involvement, allow a first level of diagnostic pathway. According to these elements, muscle and/or cerebral MRI, muscle and/or skin biopsy, will be discussed to guide the molecular investigations that will allow accurate diagnosis.

Keywords : congenital muscular dystrophies (CMD) - collagenopathies - dystroglycanopathies - merosinopathies - selenopathies - laminopathies

- Makri S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19 : 26-8
 Manzini M.C. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2012, 91 : 541-47
 Mathews *et al*, *Neurology*, 2011, 76 : 194-95
 Mercuri E. *et al*, *Ann Neurol*, 2012, 72 : 9-17
 Mercuri E. *et al*, *Ann Neurol*, 2010, 67 : 201-8
 Mercuri E. *et al*, *J Magnet Res Imag*, 2007, 25 : 433-40
 Mercuri E. *et al*, *Neurology*, 2009, 72 : 1802-9
 Mercuri E. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2005, 15 : 303-10
 Mitsuhashi S. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2011, 88 : 845-51
 Moore C.J. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 959-65
 Muntoni F. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2004, 14 : 635-49
 Nadeau A. *et al*, *Neurology*, 2009, 73 : 25-31
 Okada M. *et al*, *Neurology*, 2007, 69 : 1035-42
 Quijano-Roy S. *et al*, *Ann Neurol*, 2008, 64 : 177-86
 Quijano-Roy S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 568-84
 Roscioli T. *et al*, *Nat Genet*, 2012, 44 : 581-85
 Schara U. *et al*, *J Paediatr Neurol*, 2008, 12 : 224-30
 Scoto M. *et al*, *Neurology*, 2011, 76 : 2073-8
 Sparks S. *et al*, *Gene Reviews*, 1993-2001, updated 2012 [Internet]
 Stevens E. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2013, 92 : 354-65
 Tomé F.M. *et al*, *C R Acad Sci III*, 1994, 317 : 351-57
 van Rieuwijk J. *et al*, *J Med Genet*, 2005, 42 : 907-12
 Vuillaumier-Barrot S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19 : 182-8
 Vuillaumier-Barrot S. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2012, 91 : 1135-43
 Wells L., *J Biol Chem*, 2013, 288 : 6930-35
 Willer T. *et al*, *Nat Genet*, 2012, 44 : 575-80
 Yang A.C. *et al*, *Mol Genet Metab*, 2013, In Press
 Yoshida A. *et al*, *Dev Cell*, 2001, 1 : 717-24