

DEDICACES

Je rend grâce à Dieu le tout puissant, le tout miséricordieux et le très miséricordieux, seigneur des hommes, l'absolu, le roi du jour dernier, le sauveur, l'unique : c'est à toi, que nous implorons le pardon, guides nous vers le droit chemin. Augmente ma foi en toi et fais que je sois parmi les gens soumis et les fervents de ton adoration.

Merci Dieu de me permettre de vivre ce jour.

Donne-moi le courage d'accomplir avec amour et dévotion mon métier. Amen !

A mes chers parents Diaw Amadou Oumar et Kondé Sarata: tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les sacrifices que vous avez fait et continuez de faire pour moi. Vous êtes des parents exemplaires. Je vous aime très fort !

A mon très cher et tendre époux Bagayogo Abdoulaye Shaka avec un cœur si généreux et si sensible. Merci pour ton soutien indéfectible et ta compréhension.

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagné durant ce temps.

A mon amour Mariam Bagayogo : merci de m'avoir donné espoir à la vie. Maman t'aime très fort et saches que je continuerais à me battre pour toi.

A mes frères et sœurs dont le soutien indéfectible et les prières m'ont toujours accompagnés.

A ma grand-sœur Feue Fatoumata Diaw dite Jolie : Que Dieu ait pitié de ton âme et saches que je ferais de la mortalité néonatale, un combat et j'y consacrerai ma vie.

J'aurai tellement voulu connaître mon neveu.

REMERCIEMENTS

A notre maître, monsieur le professeur

HIDA MOUSTAPHA

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Vous resterez toujours à mes yeux, ce brillant professeur de pédiatrie s'exprimant avec aisance et qui est très généreux dans la transmission de son savoir aux étudiants qui reste exemplaires. Que Dieu dans sa miséricorde vous comble ainsi que toute votre famille de ces bienfaits et vous accorde une vie longue et plein de bonheurs. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre Maître

Madame le Professeur CHAOUKI SANA

Vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce travail. Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la considération que j'ai pour vous.

J'ai su apprécier et admirer, le bourreau de travail et le maître juste, intègre que vous êtes. Vous demeurez pour nous un exemple à suivre. Je ne cesserai jamais d'évoquer votre rigueur au travail bien fait, votre compétence, vos qualités humaines et intellectuelles.

Vous êtes toujours restée disponible et c'est le moment de vous rendre un hommage mérité. Veuillez accepter ici, cher maître, le témoignage de notre profonde admiration et de nos sincères remerciements. Puisse le Tout Puissant vous rendre vos bienfaits.

L'intérêt que vous avez témoigné pour mon travail et le temps consacré à me guider m'a beaucoup touchée. Je ne l'oublierai pas. J'espère pouvoir un jour, à mon tour, en faire de même avec un plus jeune.

Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité, bonheur et santé.

A notre maître, Professeur

Monsieur SAMIR ATMANI

Votre abord facile, votre disponibilité, votre rigueur scientifique, votre dynamisme, Votre compétence, votre modestie, votre sens élevé de la compréhension et vos qualités humaines et professionnelles forcent le respect et l'admiration de tous.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon profond respect.

Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité, bonheur et santé.

A notre Maître

Madame le Professeur Mounia Idrissi

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Vous avez prodigué avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Nous vous remercions Professeur pour votre patience avec nous et tout le savoir que vous nous avez généreusement transmis ainsi que vos qualités humaines qui nous ont beaucoup touchées.

Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et toutes mes pensées de gratitude, à mes professeurs de pédiatrie.

Je remercie chaleureusement, Pr SANA Abourrazak, Pr S. Benmiloud Pr.

SOUILMI FZ, Pr. Hmami, Pr. Widade Kojmane, Pr. Hbib Mohamed, Pr.

Tadmori Ilham pour leur disponibilité, leur générosité et pour leur souci constant de nous octroyer une bonne formation. Vos compétences professionnelles,

Vos qualités d'éducateurs, ainsi que votre amour du métier font de vous de précieux enseignants, de grands pédiatres et des exemples à suivre.

Vos remarques pertinentes et vos conseils précieux m'ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail. Soyez assurés, chers professeurs, de mon estime et de ma profonde gratitude.

A tous les membres de l'équipe médicale et du personnel soignant.

A Tous Nos Maitres, professeurs du CHU Hassan II de Fès

Nous vous remercions pour le travail que vous fournissez dans la formation des résidents, pour améliorer la prise en charge des populations. Enseigner est un travail noble, vos efforts produisent des effets indéniablement positifs tant ils permettent de sauver des vies humaines à travers le nombre d'élèves que vous formez. Une fois de plus

Merci.

PLAN

Table des matières

DEDICACES	2
REMERCIEMENTS	4
PLAN	10
INTRODUCTION	13
I. INTRODUCTION :	14
II. HISTORIQUE:	16
METHODOLOGIE	19
III. MATERIELS ET METHODES :	20
1. Le type, la durée et le lieu d'étude :	20
2. La sélection des patients :	20
2.1. Les critères d'inclusion :	20
2.2. Les critères d'exclusion :	20
3. Les variables analysées :	20
4. Les documents utilisés :	21
DISCUSSION	25
1. Epidémiologie :	26
2. Génétique :	26
3. Physiopathologie :	28
4. Aspect Clinique:	31
5. Diagnostic :	36
6. Transmission :	43
7. Evolution	47
8. Autres dystrophies :	48
9. Prise en charge	49
IV. DISCUSSIONS :	55
1 La prévalence :	56
2 Âge :	56
3 Sexe :	56
4 Formes cliniques :	56
5 Le taux de CPK :	58
6 EMG :	59

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

7	Biopsie musculaire :	60
8	Test génétique :	62
9	IRM :	63
10	Radiographie du bassin et du rachis :.....	64
	CONCLUSION	67
	RESUME	70
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	73

INTRODUCTION

I. Introduction :

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares d'origine génétique. Le terme regroupe plusieurs maladies différentes caractérisées par une atteinte ("dystrophie") musculaire entraînant une hypotonie congénitale, un retard de développement moteur et l'apparition précoce d'une faiblesse musculaire progressive, ainsi que par un schéma dystrophique sur la biopsie musculaire [1].

La dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine 1A (MDC1A) est la forme la plus courante de dystrophie musculaire congénitale. Elle représente environ 40% des DMC.

Le déficit peut être complet ou partiel ; On parle de déficit partiel en mérosine quand la protéine est présente en quantité inférieure à la normale et de déficit total quand la mérosine est absente.

Il s'agit d'un trouble neuromusculaire qui se transmet sur un mode autosomique récessif provoqué par des mutations du gène de la laminine α -2 (LAMA2) sur le chromosome 6q22-23 codant la chaîne laminine α -2, un composant de la matrice extracellulaire de la laminine 2 du muscle squelettique (2).

Pour désigner la DMC avec déficit primaire en mérosine la nomenclature internationale utilise le sigle MDC pour "congenital muscular dystrophy", suivi de "1" car c'est une maladie récessive et d'une lettre ("A", "B", ...) en fonction de la chronologie de découverte du gène.

Le diagnostic de MDC1A est surtout basé sur les résultats cliniques d'une hypotonie congénitale sévère, d'une faiblesse musculaire, des contractures diffuses, une incapacité à marcher et une dysmorphie faciale, avec des taux sanguins élevés de créatine kinase (CPK), des anomalies caractéristiques de la substance blanche sur l'imagerie par résonance magnétique crânienne (IRM) associés à une immunocoloration

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

négative du muscle biopsié pour la mérosine. (3, 4).

Après l'installation du déficit musculaire, l'atteinte des muscles est peu évolutive, voire stable.

Les tests génétiques moléculaires d'utilisation plus répandus deviennent plus importants pour confirmer le diagnostic des sous-types de CMD que les biopsies musculaires. (3)

On peut observer des déficits secondaires qui sont en rapport avec des anomalies touchant des gènes codant d'autres protéines que la mérosine (ils peuvent être observés dans certaines alphadystroglycanopathies ou plus rarement dans la DMC de type Ullrich).

Le muscle squelettique étant le siège d'un processus dystrophique observable au microscope ; cette atteinte musculaire peut se compliquer de déformations orthopédiques et de difficultés respiratoires.

Le traitement est, pour l'instant, symptomatique et a pour objectif essentiellement l'amélioration de la qualité de vie des patients. Une partie importante de la prise en charge thérapeutique se compose de kinésithérapie spéciale, d'appareillage orthopédique, de thérapie respiratoire, d'un suivi et d'un encadrement psychologique des patients, de leur entourage et des personnes qui leur administrent des soins.

Le pronostic de la DMC est surtout fonctionnel et esthétique, il est vital cependant dans certaine atteinte respiratoire.

Notre objectif est de :

- Faire une revue de la littérature
- Ecrire les caractéristiques cliniques, génétiques concernant ce type de dystrophie musculaire congénitale, son évolution et sa prise en charge.

II. Historique:

Les premières observations de dystrophies musculaires congénitales (DMC) remontent au début du 19^e siècle en 1803 par un médecin anglais sous la plume de Batten en Grande-Bretagne.

Il s'agissait à l'époque de différencier ce nouveau groupe d'enfants de celui d'enfants atteints d'amyotrophie spinale infantile, une entité clinique décrite quelques années auparavant par deux médecins allemands, Werdnig et Hoffman.

En 1908, Howard utilise pour la première fois le terme de dystrophie musculaire congénitale. Dans les décennies qui ont suivi, une grande hétérogénéité est apparue au sein du groupe des DMC. Pendant longtemps, et faute d'un diagnostic histologique très précis, on a même eu tendance à confondre les DMC et ce qui s'avérera être plus tard des myopathies congénitales. Ce n'est qu'à partir de l'avènement de la microscopie électronique, après la deuxième guerre mondiale, qu'il est devenu plus facile de différencier les deux groupes. Pratiquement au même moment, un Neuropédiatre japonais, le Pr. Fukuyama, (5) signale en 1960 que les cas de DMC qu'il observe dans son pays sont différents de ceux rapportés par ses homologues européens. Ses patients ont, en plus de leur myopathie, un retard mental important, une épilepsie et surtout des malformations cérébrales et oculaires, malformations qu'il réussit à mettre en évidence grâce à l'imagerie cérébrale (scanner, IRM) alors en plein essor. Cette myopathie devient même, en fréquence, la deuxième myopathie la plus fréquente au Japon après la dystrophie musculaire de Duchenne.

Quelques années plus tard, en 1978, en Finlande, un autre Neuropédiatre, P. Santavuori, rapportait dix-neuf observations d'enfants présentant une atteinte musculaire « type DMC » associée à d'importantes anomalies oculaires et cérébrales d'où son nom de muscle-eye-brain disease [6] ou MEB (en français, le syndrome

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

Muscle-Œil-Cerveau), comparables à celles de la forme rapportée par le Pr Fukuyama, mais avec un pronostic moins grave.

Puis, dans un syndrome malformatif grave et rapidement létal qui porte les noms du pathologiste (M. Warburg) et de l'ophtalmologiste (E. Walker) qui en ont décrit les manifestations les plus visibles, on relevait l'existence de troubles musculaires proches des DMC, évidemment au second plan dans l'atteinte clinique de ces enfants dont la survie dépasse rarement quelques années (7). Pendant toute cette période, les descriptions de DMC s'étaient multipliées dans les pays occidentaux. La formule histologique avait été précisée, faite de nécroses et de régénération, avec une augmentation toujours très marquée du collagène endomysial*. Cette constatation, jointe à l'absence de toute altération de structure des fibres musculaires décelable en microscopie électronique, orienta les recherches vers une anomalie du collagène, mais les premières études immunocytochimiques se révélèrent décevantes, incapables à cette époque de mettre en évidence une anomalie qualitative de la matrice extracellulaire (8, 9). Par ailleurs, les nouvelles techniques non invasives d'imagerie cérébrale décelèrent, dans une proportion notable de cas, des altérations majeures de la substance blanche du cerveau (10, 11), alors même que les enfants ne présentaient aucune atteinte particulière de leurs fonctions mentales.

C'est finalement l'approche par la génétique qui a permis de faire la distinction entre toutes ces formes. A partir des années 1992 et sous l'impulsion de groupes de travail entre cliniciens et biologistes moléculaires, on assiste à la découverte en cascade de gènes, phénomène commun à beaucoup d'autres myopathies caractérisées par leur hétérogénéité. L'année 1994 constitue une date pivot dans l'histoire des DMC : le gène codant une protéine musculaire, la mérosine, est mis en cause dans une DMC pour la première fois par une équipe française. Ce travail avait été réalisé grâce, entre autres, à l'étude de nombreuses familles consanguines d'origine turque lesquelles

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

présentaient une forme classique de DMC. A partir de cette première avancée significative, d'autres gènes ne tarderont pas à être découverts (par une stratégie classique de clonage positionnel ou par recherche de gènes candidats). A ce jour, 12 gènes responsables de DMC ont été identifiés. Tout récemment, le concept d'alphadystroglycanopathie est apparu très opérant pour regrouper plusieurs DMC en rapport avec des anomalies de la glycosylation d'une protéine située à la membrane de la fibre musculaire, l'alpha-dystroglycane. Un autre groupe est constitué par des déficits dans des protéines liées à la matrice extracellulaire (mérosine, collagène VI, intégrine alpha7). Un dernier groupe est constitué par le déficit en sélénoprotéine N. Ces dernières années ont également vu le développement d'approches thérapeutiques variées (thérapies cellulaire et génique) mais pour l'instant cantonné au niveau des laboratoires.

METHODOLOGIE

III. MATERIELS ET METHODES :

1. Le type, la durée et le lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 5 patients suivis de 01/01/2012 au 01/02/2020 2012, basée sur le recueil des cas de dystrophie musculaire congénitale en mérosine.

Notre étude a été effectuée au sein du service de Pédiatrie à l'unité de Neurologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de FES.

2. La sélection des patients :

2.1. Les critères d'inclusion :

Les patients inclus durant cette étude sont suivis ou ont été vus en consultation de Neurologie pédiatrique durant la période de notre étude.

2.2. Les critères d'exclusion :

Les patients exclus durant cette étude sont :

- Les patients ayant consulté pour un tableau clinique de dystrophie musculaire dont les dossiers sont inexploitable
- Les patients présentant une dystrophie musculaire non congénitale, toute autre myopathie pas liée à un déficit en mérosine

3. Les variables analysées :

Les informations suivantes ont été relevées pour exploiter au maximum les données notamment :

- L'âge du patient au moment de la consultation ;
- L'âge d'apparition des symptômes ;
- Le sexe ;
- Les antécédents : consanguinité et cas similaires dans la famille ;
- Le motif de consultation ;

- Les données de l'examen Clinique ;
- Le taux de CPK ;
- L'électromyogramme ;
- L'étude génétique ;
- Imagerie ;
- L'évolution.

4. Les documents utilisés :

Le dossier médical contient les renseignements des patients ayant consultés pour une MDC1A : l'identité, le motif de consultation, les antécédents, l'histoire de la maladie, l'examen clinique, le bilan para-clinique, le diagnostic étiologique, la prise en charge thérapeutique, l'évolution et le suivi.

1) Cas 1 :

B.O, un enfant de sexe masculin, né le 25/09/2009, soit 9 ans et demi, 3^{ème} d'une fratrie de 3. Il est issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, d'un accouchement par voie basse d'une grossesse menée à terme. Il a 2 frères l'un de 10 ans et de 15 ans bien portants. Il a présenté depuis la naissance une hypotonie congénitale et a été emmené en consultation la 1^{ère} fois dans notre service à l'âge de 3 ans et demi. Des antécédents, on retient qu'il a un retard global sévère des acquisitions : position assise à 3 ans, ne marche pas, langage à 6 ans, retard mental profond ; mais pas de cas similaires dans la fratrie.

L'examen physique à 4 et demi a noté un retard staturo-pondéral, un enfant grabataire en flessum bilatéral irréductible, membres supérieurs en rétraction réductible, gibbosité et scoliose dorsolombaire, et une faiblesse musculaire cotée à 2/5. L'examen sensitif n'a pu être fait car le patient n'était pas collaborant, mais les réflexes ostéo-tendineux étaient absents.

Le taux de CPK à 3 ans était de 1004 UI/ml.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

La radiographie du rachis a confirmé la scoliose.

L'échocardiographie était normale.

L'IRM cérébrale faite à l'âge de 4 ans a montré un hypersignal en T2 et FLAIR, diffus, bilatéral et symétrique de la substance blanche profonde et superficielle, sustentorielle épargnant le corps calleux, ne prenant pas de contraste pathologique.

C'est ainsi que la biopsie musculaire a été indiquée, et a confirmé un déficit complet en laminine $\alpha 2$.

La prise en charge est pluridisciplinaire impliquant notamment la physiothérapie avec utilisation d'appareillage et d'attèles et la chirurgie orthopédique.

2) Cas 2 :

M.T.A, enfant de sexe masculin, né le 05/06/2014, soit 5 ans, 3^{ème} d'une fratrie de 4. Il est issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, d'un accouchement par voie basse d'une grossesse à terme. Il a 2 frères et une sœur bien portants. Il a présenté depuis l'âge de 2 ans une faiblesse musculaire proximale avec difficulté de monter les escaliers et impossibilité de descendre les marches. Il a été emmené en consultation la 1^{ère} fois dans notre service à l'âge de 4 ans. Des antécédents, on retient qu'il a un retard global des acquisitions : marche à 18 mois, ne peut pas courir ni sauter, chute fréquentes, retard de langage à 4 ans ; pas de cas similaires dans la fratrie.

L'examen physique à 4 ans a noté un retard statural, faciès myopathique allongé, avec une bouche ouverte et une protrusion de la langue. L'examen neurologique a noté une faiblesse musculaire proximale cotée à 3/5 aux 2 membres inférieurs avec une hypertrophie des mollets, des réflexes ostéo-tendineux présents et une sensibilité conservée ; la marche était normale mais avec un signe de tabouret positif.

Le taux de CPK à 4 ans était de 6451 UI/ml.

L'EMG était en faveur d'une atteinte myogène.

L'IRM cérébrale faite à l'âge de 4 ans et demi a montré quelques hyper-signaux

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

en T2 et FLAIR, diffus, bilatéral et symétrique de la substance blanche péri ventriculaire et sous-corticale, non restrictifs et non rehaussés après contraste.

Dès lors un test génétique par séquençage de l'exome entier a immédiatement été indiqué, et a mis en évidence une mutation dans le gène LAMA 2, confirmant le déficit en mérosine.

3) Cas 3 :

S. H, enfant de sexe féminin, né le 23/10/2009, soit 9 ans et demi, unique enfant du couple. Il est issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, d'un accouchement par voie basse d'une grossesse à terme. Il a présenté depuis la naissance une hypotonie congénitale axiale et périphérique (bébé chiffon). Il a été emmené en consultation la 1^{ère} fois dans notre service à l'âge de d'1 mois. Des antécédents, on retient qu'il a un retard global et sévère des acquisitions : ne s'assieds pas, ne marche pas, retard de langage ; pas de pneumopathie à répétition ; une tante maternelle de 20 ans qui ne marche pas.

L'examen physique à 18 mois a noté un retard staturo-pondéral, faciès myopathique allongé avec des traits légèrement grossiers. L'examen neurologique a noté une hypotonie axiale et périphérique, des réflexes ostéo-tendineux abolis et une sensibilité conservée ; une scoliose.

Le taux de CPK à 6 mois était de 58 UI/ml.

La radiographie du bassin a montré une luxation bilatérale, et celui rachis a confirmé la scoliose.

L'EMG a montré un tracé myogène.

Une biopsie musculaire a été indiquée d'emblée dans ce cas. C'est ainsi qu'elle a confirmé le déficit complet en laminine $\alpha 2$.

4) Cas 4 :

S. M. A, enfant de sexe masculin, né le mois 04/2014, soit 5 ans, 2^{ème} d'une

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

fratrie de 2. Il issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, cousin de l'enfant S. H (3^{ème} observation). Il a 1 frère bien portant. Il a également présenté depuis la naissance le même tableau que le cas 3. Il a été emmené au CHU à l'âge de 12mois devant les antécédents de sa cousine qui était déjà suivie pour déficit en mérosine.

L'examen physique à 12 mois a noté également un retard staturo-pondéral, faciès myopathique, une hypotonie axiale et périphérique, des réflexes ostéo-tendineux abolis et une sensibilité conservée.

Le taux de CPK à 12 mois était de 420 UI/ml.

L'EMG a également montré un tracé myogène.

De même, le diagnostic a été posé après biopsie musculaire.

5) Cas 5 :

S. Y, enfant de sexe masculin, né le mois 01/2015, soit 5 ans, aîné d'une fratrie de 2 dont l'autre frère est en bonne santé apparente. Il est issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré. Il a présenté depuis la naissance un tableau d'hypotonie congénitale. Suivi au CHU depuis l'âge de 1 an. Des antécédents on retient qu'il a un retard sévère des acquisitions motrices (ne s'assieds pas, ne marche pas), mais il a un développement normal de la sociabilité et du langage.

L'examen physique à 2 ans a noté un retard staturo-pondéral, et une hypotonie axiale et périphérique avec de réflexes abolis.

Le taux de CPK à 2 ans était de 3505 UI/ml.

L'EMG a montré un tracé myogène.

L'IRM cérébrale a objectivé un hypersignal diffus de la substance blanche.

Le diagnostic de dystrophie musculaire par déficit en mérosine a ainsi été confirmé après étude génétique par séquençage de l'exome entier identifiant une mutation du gène LAMA 2.

DISCUSSION

1. Epidémiologie :

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) restent globalement des maladies rares, elles représentent une cause relativement fréquente d'hypotonies d'origine musculaire chez le nouveau-né ou le nourrisson.

En l'absence de registre de patients neuromusculaires à l'échelle nationale, il est difficile de produire des chiffres précis de fréquence de la maladie.

Comme pour la plupart des maladies génétiques autosomiques récessives, elles sont plus fréquentes dans les pays à forte consanguinité, comme le Maghreb, la Turquie, ou le Moyen-Orient en général.

Les DMC dans leur ensemble concerneraient moins d'une cinquantaine de nouveaux cas chaque année en France.

La prévalence, correspondant au nombre de personnes atteintes par une DMC, s'élèverait, en France, à plusieurs centaines de cas.

Le déficit primaire en mérosine est de loin la cause la plus importante de dystrophie musculaire congénitale, représentant, selon les études, jusqu'à 30 voire 40% de l'ensemble des DMC.

En Chine, le MDC1A est une affection extrêmement rare avec seulement sept cas signalés à ce jour (4).

2. Génétique :

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent un petit groupe de myopathies définies par leur précocité.

Pratiquement toutes transmises selon un mode autosomique récessif, elles se traduisent par une hypotonie marquée dès les premiers jours ou mois de vie, un taux élevé de phospho-créatine kinase (CPK) dans le sang et un processus dystrophique mis en évidence par la biopsie musculaire. Le gène LAMA2 (situé sur le chromosome 6)

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

codant la mérosine (appelée aussi laminine alpha-2), une protéine constitutive de la matrice extracellulaire du muscle.

Il correspond à la DMCA1 selon la nomenclature internationale des DMC. Il a été récemment démontré que le défaut génétique du modèle murin de la DMC1A, la souris dy2j/2j, pouvait être corrigé en utilisant la technique CRISPR-Cas9. Cette technologie révolutionnaire permet de modifier le génome (gene editing) à l'aide de ciseaux moléculaires. Cette approche se heurte, chez l'homme, à la grande diversité des mutations du gène LAMA2 (plus de 350 répertoriées dans le monde à ce jour).

Le diagnostic de DMC avec déficit primitif en mérosine repose in fine sur les études génétiques. Elles permettent un diagnostic de certitude en mettant en évidence une anomalie sur les deux copies du gène LAMA-2 codant la mérosine. Cette recherche d'anomalies génétiques est néanmoins très difficile, le gène LAMA-2 étant particulièrement grand et complexe. Il n'y a pas de mutations particulièrement fréquentes ou de zones spécialement à risque dans ce gène. Il arrive qu'une seule anomalie sur les deux soit identifiée sans que ceci ne remette en cause le diagnostic. Très peu de laboratoires offrent cette possibilité dans le monde tant cette recherche d'anomalie génétique est fastidieuse, aléatoire et onéreuse. Chez l'homme, le gène LAMA2 est localisé sur 6q22-23 et se compose de 64 exons (Zhang et al., 1996). L'ARNm est d'environ 9,5 kb.

L'Analyse de l'ADNc de la chaîne de laminine A2 ou le gène LAMA2 lui-même a montré que les substitutions nucléotidiques, les petites délétions ou insertions induisent des carence en mérosine et phénotype sévère (Guicheney et al., 1997, 1998). La plupart des mutations sont localisées dans le domaine N-terminal (exons 1-31) et devraient produire des protéines tronquées.

Le spectre des phénotypes des patients CMD avec la carence en mérosine est large et est causée par une mutation faux-sens homozygote, une mutation faux-sens

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

associée à une mutation non-sens, des délétions dans le cadre dans le gène LAMA2, ou des mutations nonsense dans le dernier exons du domaine G (exon 58 à 64).

Certains des cas avec une carence partielle en mérosine ont un début tardif.

3. Physiopathologie :

Toutes les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies d'origine génétique. La DMC avec déficit primaire en mérosine est liée à une anomalie de l'ADN au niveau du gène LAMA2 (situé sur le chromosome 6). Ce sont les deux copies du gène LAMA2 de la personne atteinte qui sont altérées : chacune de ces copies ayant été héritées l'une de son père et l'autre de sa mère (transmission autosomique récessive). Ces anomalies génétiques conduisent à l'absence de production d'une protéine, la mérosine (aussi appelée laminine alpha-2).

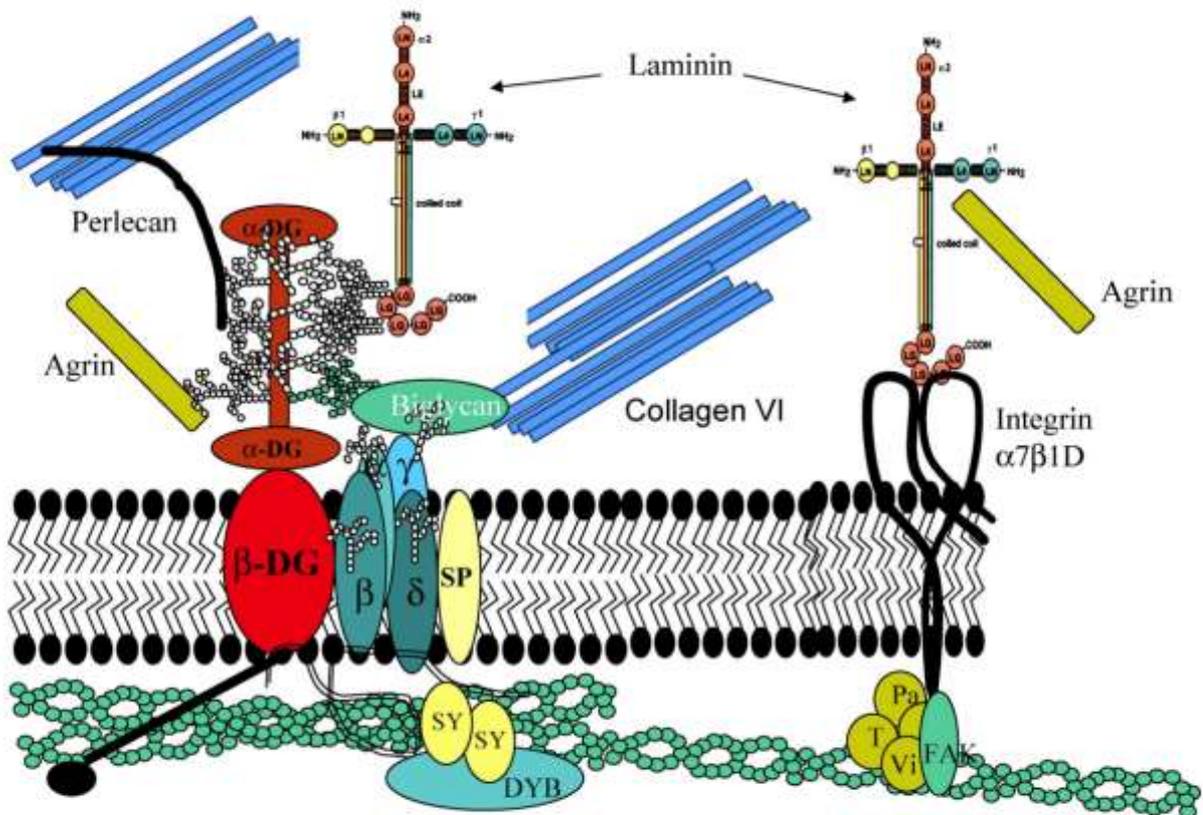


Figure 1 : The dystrophin-associated protein complex. This schematic shows the location of key proteins involved in the extracellular matrix-dystroglycan-dystrophin axis; a number of these proteins are described in this chapter, in particular α -dystroglycan (α -DG), the laminin $\alpha 2$ chain of the merosin trimer, the integrin complex, and collagen VI. Adapted with permission from Muntoni F and Voit T, 2004.³

Ce réseau, appelé lame basale entoure chaque fibre musculaire. En plus d'un rôle de protection et de filtre vis-à-vis de l'extérieur de la cellule, la lame basale est impliquée de façon importante dans la réparation (régénération) du muscle après une lésion. Lorsque des fibres musculaires sont endommagées, de nouvelles cellules vont les remplacer, en utilisant la trame formée par la lame basale pour guider leur migration.

Dans la DMC avec déficit primaire en mérosine, la lame basale est fragilisée et qui ne peut plus jouer son rôle de soutien pour le tissu musculaire. La mérosine fait partie d'un système qui relie l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Elle se lie à la fois :

- à des protéines du tissu conjonctif situé au dessus de la lame basale (notamment le collagène VI)
- et à des protéines de la membrane de la fibre musculaire (intégrine ou alpha-dystroglycane).

Ce système d'amarrage entre les deux milieux permet à la cellule musculaire de s'adapter aux contraintes mécaniques, en particulier aux déformations qu'elle subit lors d'une contraction du muscle. Dans les DMC avec déficit en mérosine, l'absence totale ou partielle de mérosine déstabilise ce système d'amarrage. Le lien entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule musculaire serait alors rompu, entraînant une altération de la membrane cellulaire au fil du temps par les contractions musculaires répétées et, à terme, une fragilisation de la cellule musculaire dans son ensemble.

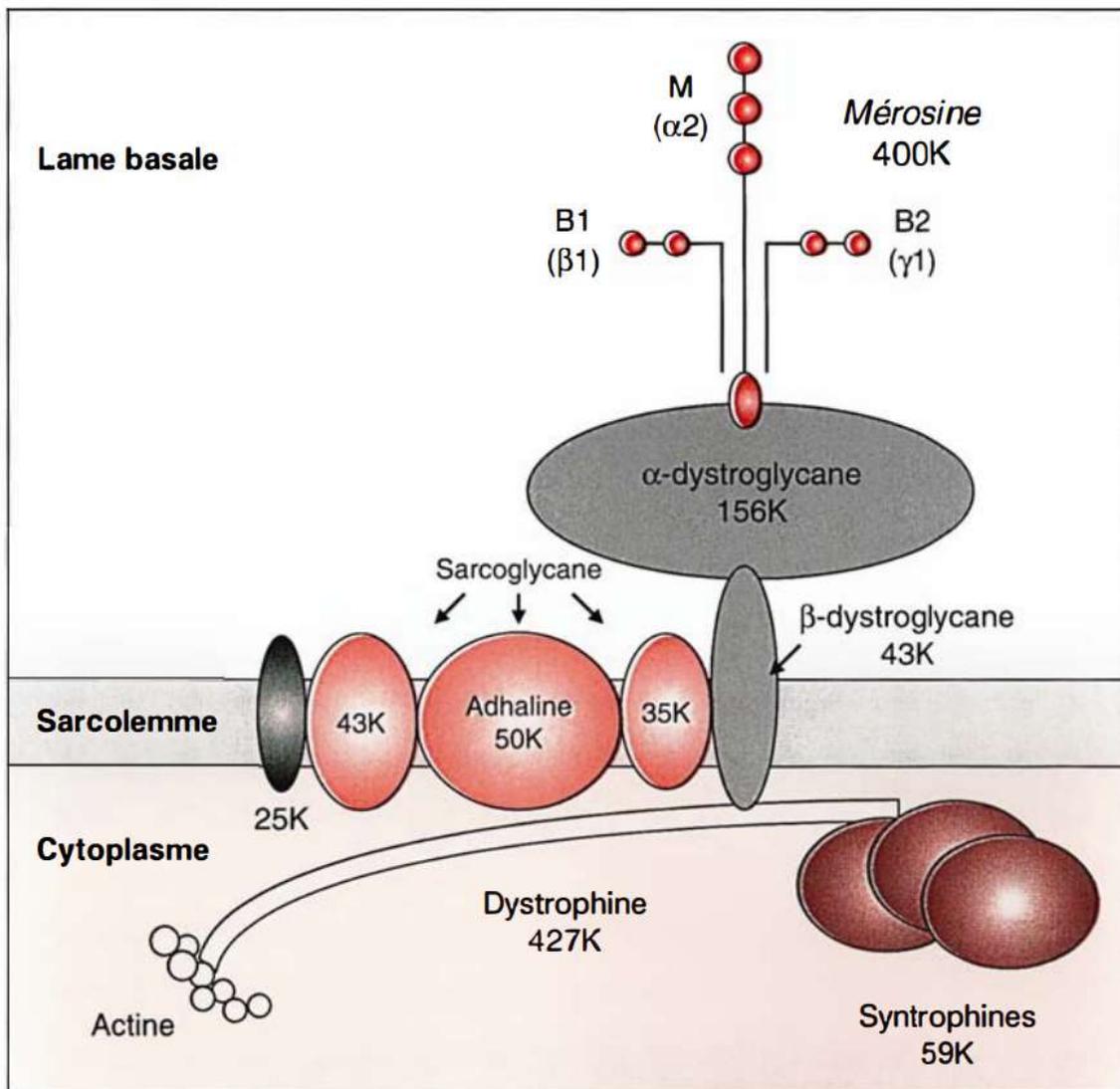


Figure 4 : **Représentation schématique de la dystrophine, du complexe des protéines associées et de leurs liaisons avec la mérosine** (isoforme de la laminine présente dans la lame basale des fibres musculaires) élaborée essentiellement à partir des modèles proposés par les groupes de Kevin Campbell (Iowa City) [31] et de Eijiro Ozawa (Tokyo) [32].

4. Aspect Clinique:

A la différence d'autres dystrophies musculaires congénitales, et hormis quelques exceptions, les manifestations cliniques sont assez homogènes dans la DMC avec déficit primaire en mérosine.

L'atteinte musculaire est constante et précoce. Le muscle squelettique est le siège d'une dégénérescence aboutissant à une perte des fibres musculaires et qui se manifeste par une hypotonie et une fonte musculaire (amyotrophie).

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

Dans la DMC avec déficit en mérosine, cette atteinte musculaire est responsable des difficultés motrices rencontrées par l'enfant mais aussi des éventuelles difficultés respiratoires et des déformations orthopédiques associées. Elle est moins marquée dans les formes avec déficit partiel en mérosine.

Ce manque de force peut toucher l'ensemble des muscles, à des degrés variables.

En particulier, l'atteinte des muscles de la face est constante et donne l'impression que le visage est figé, peu expressif, avec des difficultés pour fermer la bouche, ce qui peut gêner la communication et la socialisation.

L'association d'un déficit moteur global et d'une tendance nettement rétractile explique pourquoi la majorité des enfants atteints de DMC avec un déficit primaire en mérosine ne peuvent pas conserver, voire acquérir une marche autonome.

Les déformations orthopédiques sont la conséquence directe de l'hypotonie généralisée, de la faiblesse de certains muscles en particulier et du caractère rétractile majeur et très précoce de l'atteinte musculaire dans la dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine. Quand il n'est pas suffisamment mobilisé, un muscle a tendance à diminuer de volume et à se rétracter. On observe alors un raccourcissement du muscle et de ses tendons. Au maximum, ceci peut aboutir à une arthrogrypose à la naissance. Plus tard, les rétractions au niveau des membres inférieurs (flexum de hanches, de genoux, pieds équins...) et supérieurs (flexum de coude, des doigts...) et au niveau de la colonne vertébrale (rachis) sont fréquentes, malgré une prise en charge adaptée et bien conduite, notamment en matière d'appareillage et de kinésithérapie.

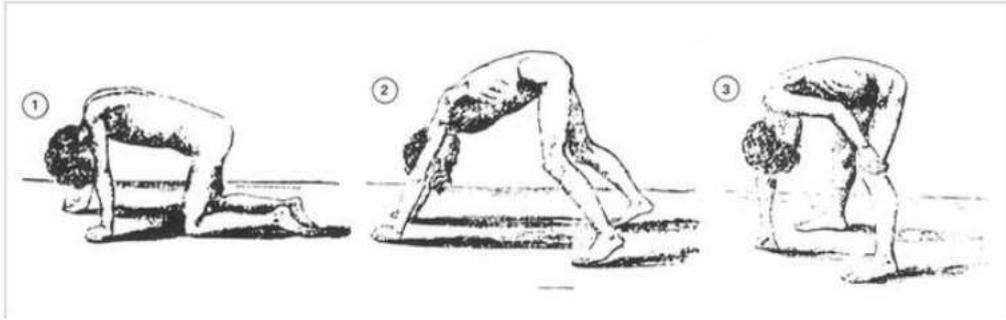


Figure 5 : Signe de Gowers, A anual of the nervous system, Philadelphia, 1895

L'atteinte des muscles de la face a un retentissement sur la croissance du massif maxillaire et modifie l'occlusion des mâchoires. Cela se manifeste par un palais ogival, des troubles de l'articulé dentaire (les dents du bas ne se retrouvent pas bien en face des dents du haut) et une limitation de l'ouverture de bouche qui contraste avec un certain degré de béance permanente de la bouche.

Une prise en charge précoce (mobilisations de la mâchoire, orthodontie...) favorise souplesse et croissance harmonieuse de la mâchoire.

L'atteinte respiratoire dans la DMC avec déficit primaire en mérosine, l'atteinte respiratoire est presque constante et souvent invalidante.

Elle est la conséquence directe des altérations des fibres musculaires au niveau des muscles respiratoires. Elle se manifeste le plus souvent dès les premiers jours de vie puis et a tendance à régresser transitoirement avant de redevenir gênante quelques années plus tard. Elle est à l'origine d'infections respiratoires à répétition voire d'une véritable d'une insuffisance respiratoire.

C'est l'ensemble des muscles respiratoires (surtout le diaphragme et éventuellement d'autres muscles respiratoires accessoires) qui peut être touché.

A cela s'ajoute, à l'adolescence, voire plus précocement, le risque d'aggravation de l'insuffisance respiratoire par d'éventuelles déformations thoraciques secondaires (cyphose, cypho-scoliose, dos creux ...). Dans tous les cas, plus l'atteinte respiratoire est précoce et plus le risque d'un retentissement sur la croissance du poumon sera

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

grand. En effet, la croissance pulmonaire a lieu dans les premières années de la vie et dépend en grande partie des mouvements respiratoires qui la stimulent (les alvéoles pulmonaires, indispensables aux échanges gazeux, ne se multiplient que jusque l'âge de 4 ans). D'où l'importance d'une prise en charge précoce pour optimiser la croissance des poumons (hyperinsufflations). Un suivi régulier tout au long de la vie permet d'adapter les mesures de compensation de l'atteinte respiratoire et prévenir la survenue d'éventuelles complications (infectieuses notamment).

Cette prise en charge est indissociable de la prise en charge de la scoliose. C'est elle qui détermine en grande partie le pronostic à long terme.

Les anomalies de la substance blanche cérébrale, elles font partie des critères diagnostiques dans les DMC avec déficit primaire en mérosine. Leur mode d'apparition n'est pas connu avec certitude. Il s'agirait probablement de la présence excessive d'eau au sein du tissu conjonctif au niveau du cerveau.

Les enfants atteints de DMC avec déficit primaire en mérosine n'ont pas de perturbation dans le fonctionnement de leur système nerveux central : ils ont un développement psycho-intellectuel et affectif normal. Seuls quelques-uns d'entre eux développent plus tardivement une épilepsie sans qu'un lien direct avec les anomalies de la substance blanche ait été établi avec certitude.

On utilise parfois, mais à tort, le terme de leucodystrophie pour décrire ces anomalies dans ce type de DMC. En fait, les véritables leucodystrophies sont généralement beaucoup plus graves et s'observent dans de nombreuses autres maladies inflammatoires ou métaboliques du cerveau.

Ces anomalies de la substance blanche sont visibles à l'IRM (imagerie par résonance magnétique). Elles ne sont pas présentes à la naissance et apparaissent secondairement : elles sont constantes après l'âge de 1 an. Beaucoup plus rarement, ces anomalies s'accompagnent de malformations généralement très discrètes et non

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

symptomatiques, des circonvolutions cérébrales (les médecins parlent d'agyrie, de polygyrie, de pachygyrie...).

Il n'existe classiquement aucun retard mental dans cette pathologie même si quelques très rares cas ont été rapportés dans la littérature.

Il n'y a pas de complications ou malformations oculaires dans les DMC avec déficit primaire en mérosine, même si l'œil et le cerveau ont la même origine embryologique.

L'atteinte de la déglutition peut nécessiter une adaptation de la texture des aliments.

Des difficultés à avaler (atteinte de la déglutition) se manifestent très précocement, parfois à la naissance de manière transitoire, ou plus tardivement. Elles sont dues à la faiblesse des muscles de la gorge (oropharynx). Ces muscles sont incapables de propulser les aliments dans la bonne direction et peuvent être à l'origine de fausses routes.

De plus, l'atteinte des muscles servant à la mastication fait que les aliments ne sont pas suffisamment mâchés et les rend plus difficiles à avaler.

Une prise en charge orthophonique des troubles de la déglutition et une adaptation de la texture des aliments facilite la prise alimentaire et le déroulement des repas.

Les troubles du transit et les troubles nutritionnels.

L'atteinte des muscles lisses explique pour partie les troubles du transit lesquels sont très fréquemment observés dans les DMC. La constipation est habituelle. Elle peut aussi entraîner des fausses diarrhées de constipation. Ces troubles du transit peuvent être source d'un inconfort certain (douleurs et ballonnements abdominaux) et surtout de complications graves comme une occlusion intestinale.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

Les troubles nutritionnels sont plurifactoriels : l'enfant n'a pas beaucoup d'appétit, il a du mal à s'alimenter (surtout les aliments solides) et la conséquence à long terme peut être un état de dénutrition.

C'est dire l'importance de mesures diététiques pour prévenir l'apparition de ces difficultés.

Des troubles cardiaques à type de cardiomyopathie.

Une atteinte du muscle cardiaque (cardiomyopathie) a été décrite dans quelques très exceptionnels cas de DMC avec déficit primaire en mérosine mais il n'est pas sûr qu'elle soit la conséquence directe de la myopathie.

5. Diagnostic :

A la naissance, dans l'immense majorité des cas, le diagnostic est évoqué dès la naissance, devant un nouveau-né extrêmement mou (on parle d'hypotonie majeure), présentant très souvent des problèmes associés de respiration, de succion et de déglutition. Le nouveau-né est généralement admis en unité de néonatalogie, parfois sous assistance respiratoire.

La constatation d'une augmentation des enzymes musculaires (CPK) dans le cadre du bilan biologique de cette hypotonie évoque une myopathie. Celle-ci est confirmée par la biopsie musculaire laquelle précise qu'il s'agit d'une dystrophie musculaire congénitale avec déficit en mérosine. Dans d'autres cas plus rares, l'enfant se présente à la naissance avec des rétractions multiples (l'enfant est en quelque sorte recroquevillé, et ses articulations ne peuvent pas être dépliées complètement). On parle dans les cas les plus extrêmes d'arthrogrypose (syndrome où les articulations sont bloquées). A l'inverse, on ne remarque parfois que des déformations orthopédiques relativement bénignes et localisées, par exemple au niveau des chevilles ou des pieds (on parle de pied équin, de pied varus-équin ou de pied-bot).

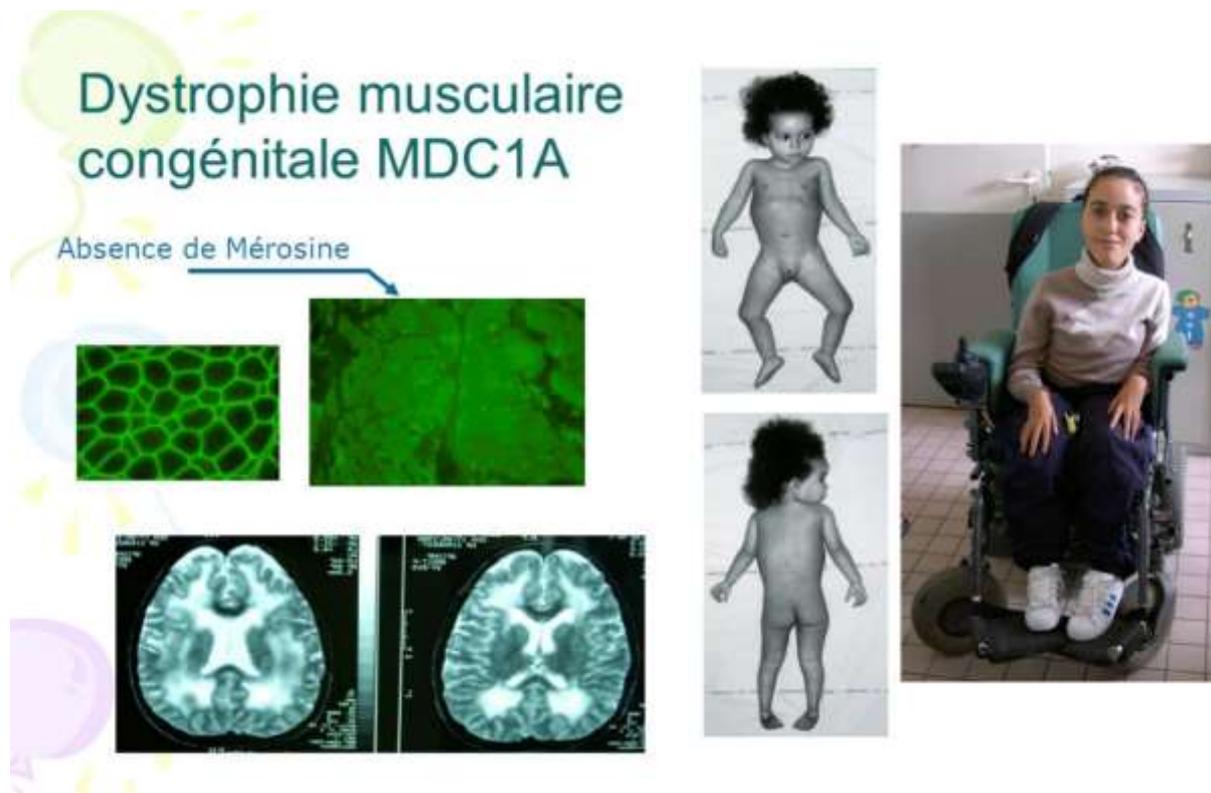


Figure 6 : Aspects cliniques et radiologiques de DMC

Dans ces situations, le dosage des enzymes musculaires (CPK) et la pratique d'une biopsie musculaire au moindre doute permettront d'arriver au diagnostic. Dans les premiers mois ou années de vie Parfois, le problème ne se pose pas à la naissance mais uniquement dans les premiers mois ou années de vie, chez un nourrisson ou un enfant décrit comme mou, avec un retard dans ses acquisitions motrices (acquisition de la position assise, de la station debout ou de la marche), avec ou sans difficultés respiratoires associées. Il a pu y avoir, mais pas de façon constante, de petites difficultés à la naissance (hypotonie, difficultés transitoires pour téter... qui sont passées inaperçues ou qui n'ont pas fait l'objet d'un bilan. C'est grâce au bilan, à l'élévation des enzymes musculaires (CPK) et à la biopsie musculaire que l'on pourra mettre a posteriori ces difficultés sur le compte d'une DMC avec un déficit, souvent partiel, en mérosine. Exceptionnellement, pendant la grossesse de façon

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

exceptionnelle, le diagnostic de DMC est fait non pas à la naissance, mais pendant la grossesse. Si la réduction des mouvements fœtaux perçus par la mère est assez banale pour l'ensemble des DMC, certaines formes plus sévères peuvent donner lieu à un syndrome d'immobilité fœtale (lequel conduit très fréquemment à une arthrogrypose). Ce syndrome est décelable assez facilement lors des échographies répétées mais il n'est pas spécifique des DMC et peut être dû à différentes causes, dont d'autres myopathies.

A l'âge adulte, certaines mérosinopathies sont découvertes à l'adolescence ou à l'âge adulte. Du fait de l'apparition tardive des symptômes, on ne parle pas de dystrophie musculaire "congénitale", mais l'existence de ces formes souligne l'extrême étendue des manifestations de ce type de myopathies. En d'autres termes, et pour schématiser, lorsque le déficit en mérosine est complet, les symptômes de la maladie sont très expressifs dès la naissance alors que lorsque le déficit en mérosine est partiel, les manifestations de la maladie sont moins graves et d'apparition plus tardive. Comment affirme-t-on le diagnostic de DMC avec déficit primaire en mérosine ?

A l'issue d'un examen clinique, suspectant une dystrophie musculaire congénitale (DMC), des investigations complémentaires seront proposées avec un double objectif : prouver qu'il s'agit bien d'une DMC, et, ensuite, préciser son type. L'association des symptômes "dystrophie musculaire précoce rétractile" et "anomalies de la substance blanche" constituent un indice majeur nécessaire mais non suffisant pour parvenir au diagnostic de DMC avec déficit en mérosine. Les deux examens permettant d'affirmer le diagnostic de certitude sont la biopsie musculaire et les études génétiques.

La biopsie musculaire confirme qu'il s'agit bien d'une dystrophie musculaire congénitale avec déficit en mérosine. La biopsie musculaire est pratiquée dans les premières semaines de vie, ou plus tard, sur un fragment recueilli au niveau d'un

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

muscle de l'épaule (deltoïde) ou de la cuisse (muscle quadriceps). L'examen au microscope d'un petit fragment de muscle montre des fibres musculaires de taille inégale, avec une augmentation sensible du tissu de soutien entre les fibres (tissu dit conjonctif ou interstitiel). On parle de fibrose. Par rapport à d'autres dystrophies musculaires, on note assez peu de fibres en vraie dégénérescence ou en nécrose. Ces aspects, associés au contexte clinique, suffisent à affirmer le diagnostic de dystrophie musculaire congénitale, mais ne permettent pas, à ce stade, d'en préciser la forme exacte. On note parfois des aspects pseudo-inflammatoires pouvant faire évoquer, à tort, le diagnostic de myopathie inflammatoire (polymyosite).

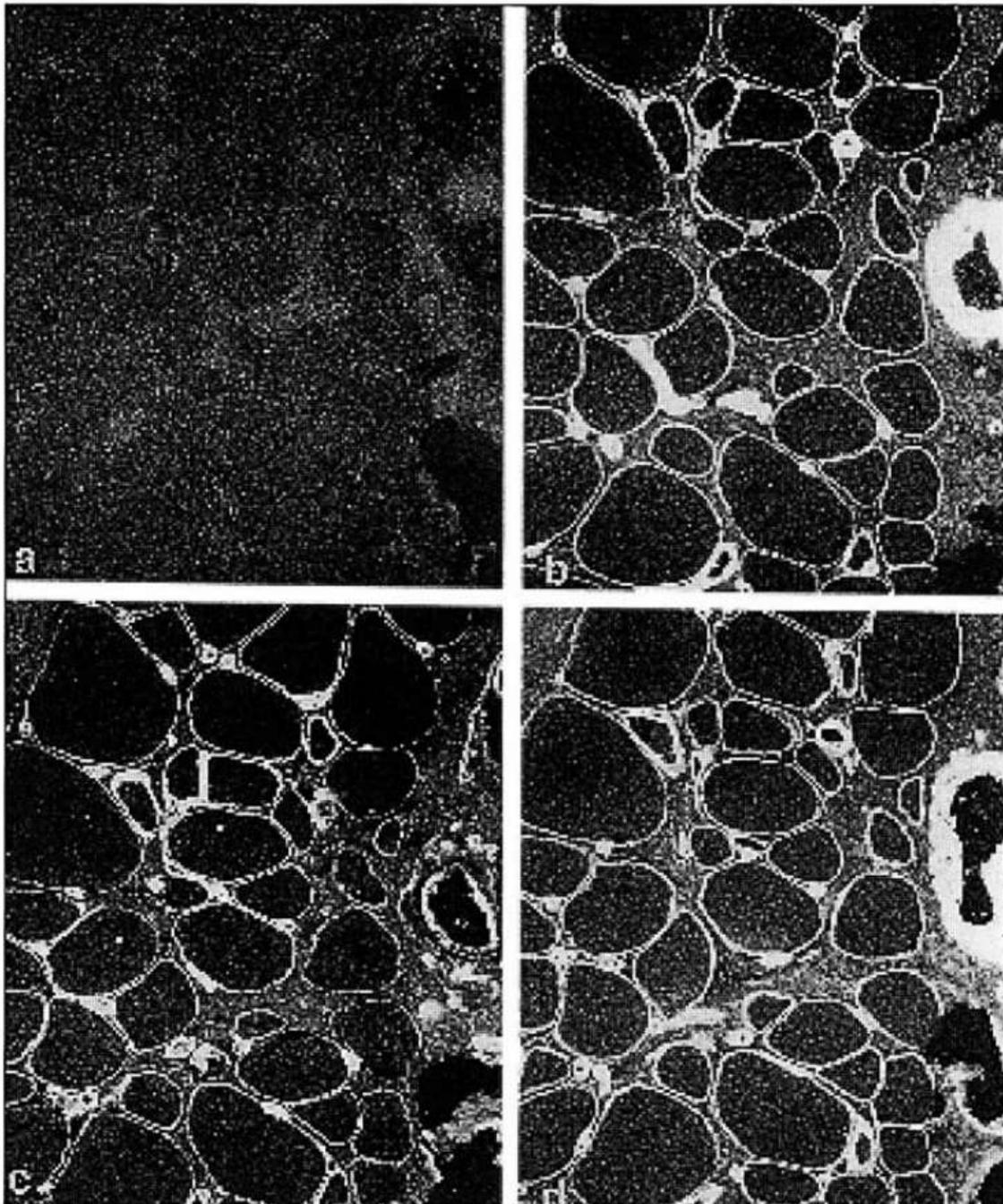


Figure 7 : 2. **Analyse immunocytochimique des chaînes M ($\alpha 2$), A ($\alpha 1$), B1 ($\beta 1$) et B2 ($\gamma 1$) de la laminine dans le muscle d'un enfant atteint de dystrophie musculaire congénitale. Déficience complète en mérosine (chaîne M) et surexpression de la chaîne A de la laminine au pourtour des fibres musculaires. Normalité de l'expression des chaînes B1 et B2. Coupes sériées au cryostat (x 155).**

Le déficit en mérosine est affirmé grâce à des investigations complémentaires sur le muscle faisant appel à des anticorps qui se fixent sur la mérosine (immunocytochimie, Western blot). Ces techniques suffisent, en règle générale, à

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

affirmer le déficit complet, ou partiel, en mérosine.

La mérosine étant aussi exprimée dans la peau (au niveau du derme), on peut aussi pratiquer une biopsie de peau pour mettre en évidence l'absence de mérosine (cela est éventuellement intéressant pour les cas plus tardifs où il reste peu de muscle à prélever). Les études de génétique moléculaires confirment la présence d'anomalie(s) dans le gène LAMA-2. Le diagnostic de DMC avec déficit primitif en mérosine repose in fine sur les études génétiques. Elles permettent un diagnostic de certitude en mettant en évidence une anomalie sur les deux copies du gène LAMA-2 codant la mérosine. Cette recherche d'anomalies génétiques est néanmoins très difficile, le gène LAMA-2 étant particulièrement grand et complexe. Il n'y a pas de mutations particulièrement fréquentes ou de zones spécialement à risque dans ce gène. Il arrive qu'une seule anomalie sur les deux soit identifiée sans que ceci ne remette en cause le diagnostic. Très peu de laboratoires offrent cette possibilité dans le monde tant cette recherche d'anomalie génétique est fastidieuse, aléatoire et onéreuse. En France, seul le laboratoire de Montpellier est en mesure d'étudier le LAMA-2 en routine.

Les autres examens complémentaires n'ont qu'une valeur relative : les enzymes musculaires, très élevées initialement, diminuent progressivement au cours de l'évolution. Elles permettent de faire la distinction avec d'autres myopathies (notamment les myopathies congénitales). L'électromyogramme montre souvent une atteinte musculaire et peut montrer des signes d'atteinte nerveuse (neuropathie de type démyélinisante, l'influx nerveux circule mal et cela se manifeste par une réduction des vitesses de conduction nerveuses). L'imagerie cérébrale tient une place primordiale dans le bilan d'un enfant souffrant de DMC chez qui l'on suspecte un déficit primaire en mérosine. La présence d'anomalies de la substance blanche visibles à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) fait partie des critères diagnostiques dans les DMC avec déficit primaire en mérosine.

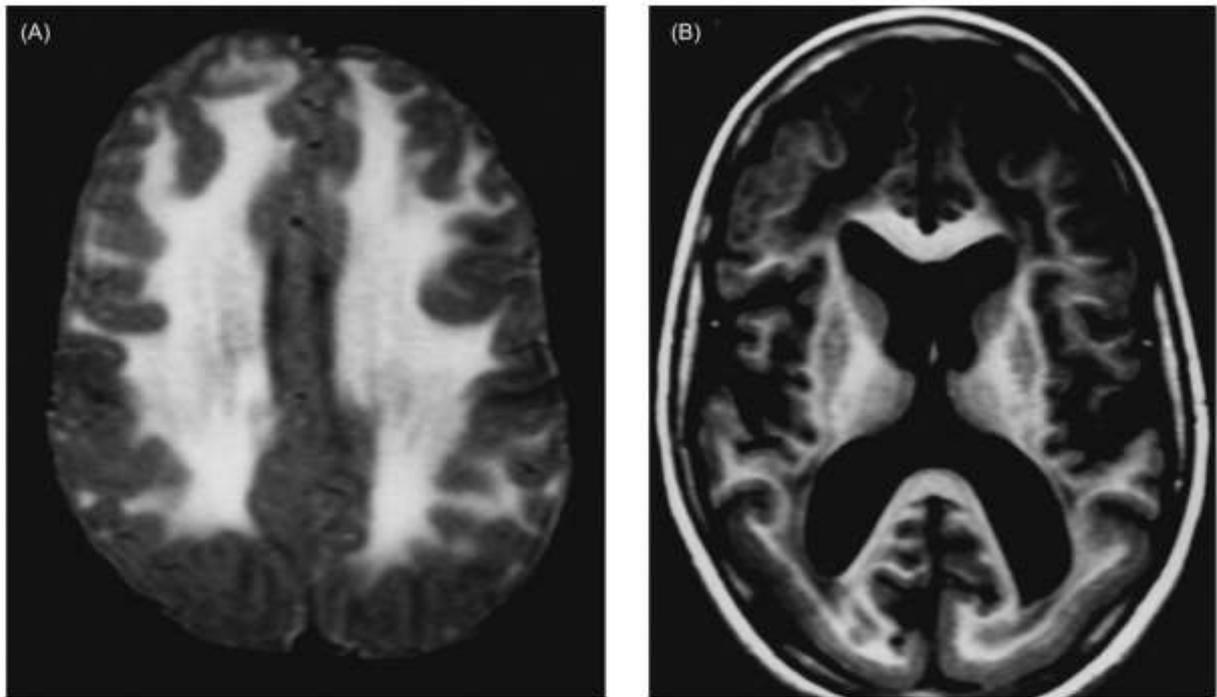


Figure 8 : Merosin-deficient CMD. (A) Transverse brain MRI section showing diffuse white matter hyperintensities involving both hemispheres (T2-weighted image). (B) Transverse brain MRI section showing bilateral occipital cortical dysplasia and also diffuse white matter hyperintensities in both hemispheres (T1-weighted image). MRI, magnetic resonance imaging. *Adapted with permission from Mercuri et al., 1999.*¹⁴

Un examen ophtalmologique complet est utile pour s'assurer de l'absence de malformations oculaires (lesquelles peuvent se rencontrer dans d'autres formes de DMC). Parfois, le diagnostic est difficile à établir. Dans les formes un peu atypiques de DMC avec déficit en mérosine, ou difficiles à confirmer au niveau moléculaire, le médecin peut être amené à discuter d'autres diagnostics. Cette situation reste néanmoins rare. Si, à la naissance, une cause musculaire est suspectée devant un tableau de grande hypotonie, le médecin peut penser à une myopathie congénitale (myopathie à central core ou myopathie à némaline, pour ne citer que les plus fréquentes). En règle générale, la biopsie musculaire permet de faire la distinction entre les deux mais c'est plus difficile dans les formes modérées de DMC où les anomalies observées sont plus discrètes. C'est souvent grâce à une deuxième biopsie musculaire, prélevée quelques années plus tard (à un stade plus tardif de l'évolution) que le diagnostic peut être établi avec certitude. La DMC avec déficit primaire en mérosine

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

peut aussi être confondue avec d'autres DMC appelées alphas-dystroglycanopathies (dans lesquelles l'alphadystroglycane fonctionne mal). Certaines formes d'alphadystroglycanopathies s'accompagnent d'une diminution de la quantité de mérosine dans le muscle (déficit secondaire en mérosine). C'est notamment vrai dans les déficits en FKR. Dans ce cas, l'utilisation d'un anticorps dirigé contre l'alpha-dystroglycane sur une biopsie musculaire permet de faire la distinction. Les myopathies inflammatoires (type polymyosite) et la DMC avec déficit primaire en mérosine peuvent partager certains traits communs au niveau de la biopsie musculaire. Il y a alors un risque d'erreur diagnostique conduisant à prescrire des traitements qui ne sont pas adaptés à la situation de l'enfant (corticoïdes et autres médicaments immunosuppresseurs). L'absence de réponse à ces traitements doit faire remettre en question le diagnostic erroné en refaisant ou en complétant des examens.

6. Transmission :

La dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine est une maladie génétique : elle est liée à une anomalie au niveau du gène LAMA2 situé sur le chromosome 6. Tout le monde possède deux exemplaires du gène LAMA2, chacun étant hérité d'un de ses parents. La dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine se transmet sur le mode autosomique récessif, c'est-à-dire qu'il faut pour qu'elle se manifeste que chacun des deux exemplaires du gène LAMA2 comporte une anomalie génétique.

Chaque parent d'une personne atteinte de DMC avec déficit primaire en mérosine est lui-même porteur d'une anomalie génétique sur un de ses exemplaires du gène LAMA2 sans présenter de manifestation de la maladie : c'est pourquoi elle est dite récessive.

Lorsque les deux parents sont porteurs d'une anomalie génétique sur un de leurs exemplaires du gène LAMA2, il y a, à chaque grossesse, un risque de 25% (1 sur 4) que

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

l'enfant à naître reçoive l'anomalie génétique en deux exemplaires (un de chaque parent) et soit malade. Si un seul parent est touché par une anomalie sur un de ses exemplaires du gène LAMA2, il n'y a pas de risque que ses enfants développent de dystrophie musculaire congénitale, mais ils auront un risque de 50% (1 sur 2) d'être eux-mêmes touchés par l'anomalie génétique sur un de leurs exemplaires du gène LAMA2. La fréquence des DMC dans les pays à forte endogamie (comme au Maghreb, en Turquie et au Moyen-Orient) est élevée. Cela peut s'expliquer par une consanguinité assez fréquemment observée dans les familles où naissent des enfants atteints de mérosinopathies. Pour les personnes atteintes de DMC avec déficit primaire en mérosine qui souhaitent fonder une famille à l'âge adulte, en plus des complications possibles liées à la grossesse (le risque de décompensation respiratoire est majeur), il y a deux cas de figure :

- Si l'un des parents est porteur/porteuse sain(e), il y a un risque sur deux d'avoir un enfant à son tour atteint ; cela est à considérer tout particulièrement dans les familles où une consanguinité existe ;
- Si l'un des parents n'est pas porteur, alors aucun d'enfant ne sera atteint dans la descendance mais tous seront porteurs sains.

Le conseil génétique Le conseil génétique s'adresse aux personnes atteintes ou ayant des apparentés présentant une maladie génétique et qui veulent connaître le risque de transmettre ou de développer cette maladie dans l'avenir. L'appréciation du risque de transmission pour une famille donnée se fait lors d'une consultation avec un généticien clinicien ou un conseiller génétique. Le conseil génétique s'adresse aux personnes atteintes ou ayant des apparentés présentant une maladie génétique. Le médecin généticien ou le conseiller génétique s'assure de la validité du diagnostic lors d'un entretien détaillé sur l'histoire de la maladie, les antécédents personnels et familiaux, ainsi que sur les symptômes présentés en se basant sur les informations

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

transmises par le myologue. Il établit un arbre généalogique retraçant la répartition dans la famille des personnes chez qui une dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine a été diagnostiquée ou est suspectée (enquête généalogique).

Si besoin, test génétique sera fait pour confirmer l'absence ou la présence d'anomalies génétiques dans le gène LAMA-2. Ce travail de recherche des mutations du gène LAMA-2 est réalisé dans un seul laboratoire en France (laboratoire de Montpellier) qui étudie l'ADN des personnes atteintes de DMC avec déficit primaire en mérosine envoyé par les consultations de conseil génétique de toute la France. En possession de toutes ces informations diagnostiques et familiales, le conseiller génétique informe le couple sur les risques d'avoir un enfant atteint de la maladie et la possibilité d'un diagnostic prénatal. D'un point de vue statistique, le risque de récurrence de la DMC avec déficit primaire en mérosine au sein d'une même famille est de 1 sur 4 (soit 25%).

Le diagnostic prénatal si le couple parental en est demandeur, un diagnostic prénatal peut être proposé. Un diagnostic prénatal permet de déterminer, au début d'une grossesse, si l'enfant à naître est porteur ou non d'une anomalie génétique en cause dans une dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine et dont les deux sont porteurs. Selon la loi, (Lois de bioéthique), il ne peut être pratiqué que "dans le but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique." (Article L. 2131-1 du code de la santé publique). Plusieurs méthodes de diagnostic prénatal sont possibles. Il n'est pas toujours besoin de connaître avec précision l'anomalie du gène LAMA2 pour y parvenir. La recherche de la mérosine sur un prélèvement fait à partir du futur placenta (trophoblaste) est parfois suffisante. Sinon, il est possible d'utiliser l'étude génétique indirecte pour rechercher un marqueur

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

génétiq ue qui se transmet en même temps que la version mutée du gène, en comparant la région du gène LAMA2 chez les personnes atteintes et non atteintes de la famille et chez le fœtus à venir. Les enjeux de ce diagnostic doivent être bien pesés car ils posent la question de l'interruption de la grossesse. Rencontrer le généticien-clinicien avant de démarrer une grossesse permet d'avoir le temps nécessaire pour recueillir l'ensemble des informations et réaliser les examens utiles. Le couple peut ainsi évaluer le risque encouru dans les meilleures conditions. Au cours de cette période, l'accompagnement par un psychologue soutient le couple face aux décisions qu'il doit prendre.

Quand un couple souhaite un diagnostic prénatal, le généticien clinicien présente le dossier à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (constitué par un médecin généticien, un gynécologue-obstétricien, un pédiatre ou un spécialiste des maladies neuromusculaires et un psychologue), lequel statue sur la recevabilité de la demande.

7. Evolution

L'évolution d'une dystrophie musculaire congénitale (DMC) avec déficit primaire en mérosine est assez stéréotypée dans l'ensemble. Après une phase de grande inquiétude à la naissance, les choses ont tendance à s'améliorer (ou donnent l'impression de s'améliorer) dans les mois qui suivent. Il ne semble pas que le processus dystrophique perdure au delà de l'installation initiale du déficit musculaire. L'atteinte des muscles n'est pas évolutive, ou si elle l'est, c'est à un rythme lent. Une prise en charge rigoureuse permet de contrôler les conséquences de cette atteinte musculaire. Dans ce contexte, les enfants souffrant de ce type de myopathie acquièrent rarement, ou très tardivement, la marche et ne la conservent généralement pas très longtemps. Les progrès réalisés en matière de diagnostic et de prise en charge ont permis d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des enfants atteints. La majorité d'entre eux arrivent à l'âge adulte dans une situation de handicap nécessitant des moyens de compensation importants. Une éventuelle réduction de l'espérance de vie est essentiellement le fait de complications respiratoires. D'où l'importance de leur prévention par un suivi et une prise en charge précoce, régulière et rigoureuse. Les dystrophies musculaires congénitales avec déficit primaire en mérosine partiel, le cas des DMC avec déficits partiels en mérosine sont un peu particulières.

Le diagnostic est réalisé plus tardivement. Les enfants atteints ont un simple retard des acquisitions motrices, et sont la plupart du temps capables de marcher. L'IRM montre des anomalies de la substance blanche tout autant évocatrice que dans la DMC avec absence complète de mérosine. Hormis un déficit musculaire s'apparentant, en gravité, à celui des myopathies des ceintures, l'évolution est plutôt rassurante. Cela est lié au fait que le muscle disposant d'une petite réserve de mérosine, il est moins sujet au processus dystrophique. L'intensité du suivi et de la prise en charge est modulée selon l'importance des manifestations du déficit partiel en

mérosine et de la gène fonctionnelle qu'elles occasionnent.

8. Autres dystrophies :

Il a été reconnu que plusieurs formes de dystrophie musculaire congénitale, par exemple de type Fukuyama CMD (FCMD), qui est l'un des troubles autosomiques récessifs dans la population japonaise, maladies musculo-oculaires cérébrales et Walker-Warburg syndrome, avec des anomalies cérébrales structurelles, sévères défauts de migration neuronale dans tout le cortex avec zones d'Agyrie, de pachygyrie et de polymicrogyrie (Dobyns et al., 1989; Takada et al., 1984; Valanne et al., 1994), et associé à un retard mental sévère. Dans le cas du CMD de type Fukuyama (Hayashi et al., 1993), le gène causal a été cloné et nommé fukutin (Kobayashi et al., 1998).

Fukutin est peut-être une protéine localisée dans la matrice extracellulaire. Ensemble avec les résultats que l'expression de la chaîne laminine $\alpha 2$ est secondairement réduit en CMD de type Fukuyama et aux maladies musculo-oculaires cérébrales (Haltia et al., 1997), et qu'une lame basale défectueuse est formée dans le muscle FCMD (Ishii et al., 1997), pathogénèse de type Fukuyama, laminine CMD à chaîne $\alpha 2$ déficiente et maladie des muscles-yeux-cerveau pourraient avoir des mécanismes communs ou similaires de dystrophie musculaire et d'atteinte du SNC. Les troubles sont différents en ce que qui concerne la CMD à mérosine négative qui est caractérisée par une intelligence normale, et manque généralement une anomalie structurelle manifeste du cerveau, telle que lamination cérébrale désordonnée, dysgénésie corticale et microgyrie cérébrale, qui sont des caractéristiques communes de la FCMD ou maladie des muscles-yeux-cerveau. En particulier, anormal la migration des neurones n'est pas évidente dans les chaînes $\alpha 2$ souris knock-out, ou dans le cas d'autopsie récemment signalé du déficit de la chaîne laminine $\alpha 2$. Les examens histopathologiques approfondis du SNC sont nécessaires pour déterminer si

une carence en l'expression de la chaîne alpha 2 provoque des défauts de migration neuronale.

9. Prise en charge

En l'absence de traitement destiné à guérir la cause de la maladie (traitement dit curatif), l'attitude thérapeutique actuelle est tournée vers la prévention des complications, notamment orthopédiques et respiratoires. La prise en charge musculaire Les exercices musculaires violents et/ou prolongés sont mauvais pour la fibre musculaire, a fortiori lorsque celle-ci est le siège d'un processus dégénératif. Ceci a été démontré chez l'animal soumis à un stress musculaire intensif. Chez l'homme, et dans les alphasdystroglycanopathies en particulier, de tels effets n'ont pas été formellement démontrés, et le débat existe entre experts. Les médecins recommandent, lors des activités physiques, d'éviter d'aller jusqu'au seuil de la fatigue ou de la douleur. Il ne sert à rien d'interdire toute sollicitation musculaire, a fortiori chez un jeune enfant, ce d'autant que le tissu musculaire (dystrophique ou non) diminue s'il n'est pas utilisé. Mieux vaut encadrer la pratique de l'exercice physique ou d'une activité sportive que risquer une inutile frustration. Il est conseillé d'une part de ne pas jamais dépasser le seuil d'effort maximal lors de telles activités et d'autre part de ne pas placer l'enfant dans une situation d'échec. Dans ce contexte, la pratique de la natation et/ou des sports aquatiques est particulièrement adaptée. La natation permet en outre de développer les capacités respiratoires.

La prise en charge orthopédique est primordiale. Il faut instituer une prise en charge orthopédique avant même l'apparition des premières déformations : la mobilisation précoce des articulations, par le kinésithérapeute et/ou les parents, est primordiale pour lutter contre les rétractions musculaires. C'est un travail de longue haleine qui est nécessaire toute une vie compte tenu de la forte tendance des muscles sans mérosine à se rétracter.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

La mobilisation de toutes les articulations est complétée par des postures et des étirements pour assouplir les muscles et maintenir une bonne amplitude articulaire. Trois à cinq séances de kinésithérapie par semaine sont nécessaires dans la dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine, éventuellement complétées par les parents les autres jours de la semaine.

Les appareillages des membres inférieurs (attelles de nuit, attelles cruro-pédieuses...) sont souvent nécessaires pour maintenir les pieds, les genoux et les hanches en bonne position tant la nuit que dans la journée. Ils permettent en plus la verticalisation, laquelle contribue à l'alternance posturale. L'affaissement de la colonne vertébrale (du rachis) du fait de l'insuffisance des muscles spinaux nécessite très tôt un corsetage, le plus souvent avec un corset de type garchois. La chirurgie du rachis (ou arthrodeuse vertébrale) est très souvent nécessaire pour stabiliser la colonne vertébrale et apporter un meilleur confort en position assise. Elle peut, dans les cas les plus évolutifs, et donc les plus graves, nécessiter deux temps opératoires, parfois à plusieurs années d'intervalle. Les bilans cliniques et radiologiques effectués de manière régulière sont indispensables. La chirurgie tendineuse (ténotomie) est peu indiquée dans ce type de DMC compte tenu du peu de gain fonctionnel qu'elle peut apporter et de la fréquence des récives. Un suivi tous les trois ou six mois chez l'enfant, annuels chez l'adulte permettent d'adapter l'intensité et le rythme de la kinésithérapie et de modifier l'appareillage en fonction de l'état orthopédique de la personne. La prise en charge respiratoire est le deuxième volet capital dans la dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine C'est d'elle dont dépend le pronostic vital à long terme.

La prise en charge respiratoire peut s'avérer nécessaire dès la naissance chez un nouveau-né requérant une ventilation assistée au moins transitoirement, ou plus tardivement en fonction des valeurs des paramètres de la surveillance respiratoire

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

systematique. Par la suite, la kinésithérapie respiratoire et la pratique d'insufflations passives (par des appareils de type Onyx® ou Alpha-200®) sont indispensables pour bien modeler le thorax et favoriser la multiplication et la croissance des alvéoles pulmonaires. L'utilisation quotidienne de techniques de toux assistée prévient la survenue de complications bronchiques quand les muscles ne permettent plus de tousser suffisamment. Elle peut être complétée, au besoin, par des techniques de drainage bronchique réalisées par le kinésithérapeute. Le drainage bronchique, réalisé par le kinésithérapeute, facilite la remontée des sécrétions présentes dans les voies respiratoires. Il est nécessaire en cas d'infection pulmonaire. Des appareils respiratoires de type Cough-Assist® ou Percussionnaire® peuvent aussi aider au désencombrement des voies aériennes. Le recours à la ventilation assistée est pratiquement toujours nécessaire dans les formes sévères de déficit primaire en mérosine. La tendance actuelle est d'utiliser une ventilation non invasive (par masque nasal, ou bucco-facial chez le tout-petit) mais celle-ci est parfois difficile à réaliser du fait de la béance de la bouche, et donc de fuites d'air importantes. Elle est contre-indiquée, s'il y a des troubles importants de la déglutition. Le recours à une trachéotomie n'est donc pas rare mais il n'est pas inéluctable non plus. La trachéotomie permet une meilleure sécurité notamment lors des périodes d'encombrement bronchique et peut ne servir que pour des périodes de ventilation nocturnes.

En France, des prestataires ou des associations spécialisés dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique fournissent le matériel nécessaire à la ventilation assistée : ventilateur et consommables (canules, tuyaux, filtres...). Ils assurent le suivi technique (renouvellement du matériel, dépannage...), le conseil et l'éducation du patient et de son entourage par rapport au matériel, le suivi administratif du dossier, la continuité des prestations entre les différents intervenants.

Les vaccinations (antigrippale, anti-pneumococcique) sont toujours utiles et ce

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

dès le plus jeune âge. Les paramètres respiratoires sont régulièrement surveillés lors des bilans en consultation multidisciplinaire : mesure de la capacité vitale, des pressions respiratoires (pression inspiratoire maximale, pression expiratoire maximale) et le cas échéant les gaz du sang (mesure des taux d'oxygène et de gaz carbonique dans le sang artériel). La surveillance de l'existence d'une hypoventilation alvéolaire nocturne, qui traduit une respiration insuffisante pour rejeter le gaz carbonique, est systématique. Elle se fait à grâce à un simple capteur placé au bout d'un doigt qui enregistre la saturation du sang en oxygène (le gaz carbonique n'étant pas suffisamment rejeté par les poumons empêche le sang de se charger en oxygène). Un enregistrement dit "polysomnographique" permet d'évaluer à l'aide de sondes et capteurs multiples plusieurs paramètres respiratoires, cardiaques... Plus complet, cet examen nécessite de passer la nuit à l'hôpital.

La prise en charge orthodontique limite les déformations de la mâchoire et les problèmes d'occlusion dentaire. L'atteinte des muscles de face étant pratiquement constante dans les DMC avec déficit primaire en mérosine, son retentissement au niveau de la croissance du massif maxillaire et de l'occlusion des mâchoires est à prendre en compte précocement, si possible, par un stomatologue connaissant les problèmes liés aux myopathies. Outre un suivi dentaire régulier, il faut s'assurer d'une bonne mobilité de l'articulation de la mâchoire (articulation temporo-mandibulaire), si nécessaire par des mobilisations passives effectuées par des professionnels (kinésithérapeute, orthophoniste...) et éventuellement par l'entourage.

La prise en charge nutritionnelle et digestive du fait de la faiblesse des muscles masticateurs, l'alimentation a généralement besoin d'être adaptée et les repas, souvent longs et fastidieux, doivent faire l'objet d'une attention particulière, le risque étant d'aboutir à une dénutrition par manque d'apports.

Fractionner les repas, adapter la texture des aliments, utiliser des compléments

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

alimentaires qui ont l'avantage d'apporter une grande quantité d'éléments nourrissants sous un petit volume, utiliser les conseils d'un(e) diététicien(ne)... sont autant de mesures qui favorisent une prise alimentaire combinant plaisir et nutrition efficace. Dans les cas extrêmes de dénutrition, le recours à une assistance nutritionnelle par gastrostomie peut être nécessaire.

Le reflux gastro-oesophagien (régurgitations voire vomissement) est assez fréquent dans ce type d'affections. Les régurgitations, voire les vomissements qu'il déclenche peuvent être traité par l'installation dans le lit en position couché et le haut du corps surélevé (position proclive) ou par des médicaments.

En raison de la fonte musculaire (atrophie), les réserves énergétiques stockées dans les muscles sont diminuées. Il faut donc faire attention aux risques d'hypoglycémie et de déshydratation chez ces enfants. Le transit doit être également surveillé quotidiennement tant les problèmes de constipation (c'est-à-dire moins de 3 selles par semaine ou des selles plus fréquentes mais de tout petit volume). Le manque de mouvement et de verticalisation, une hydratation insuffisante, une alimentation pauvre en fibres, la dépendance d'un tiers pour aller aux toilettes ... sont autant de facteurs favorisant la survenue d'une constipation volontiers chronique. Celle-ci peut se compliquer par la présence d'un fécalome (accumulation de matières bloquées dans l'intestin trop volumineuses et/ou trop dures pour être évacuées spontanément), voire d'une occlusion intestinale. Outre les douleurs et/ou les ballonnements abdominaux, la présence d'un fécalome peut se signaler paradoxalement par des épisodes de diarrhées. Une alimentation équilibrée et riche en fibres, en légumes et en fruits, une hydratation régulière et suffisante (1,5 litre/jour pour un adulte), des conditions d'évacuation des selles régulières et confortables (calme, intimité, horaire régulier, volontiers après un repas, position favorisant la défécation...), des massages

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

abdominaux permettent d'entretenir un transit intestinal régulier. Si ces mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, il peut être utile d'utiliser des laxatifs doux (type mucilage). La prise régulière d'huile (type huile de paraffine, vaseline aromatisée) pour lubrifier le contenu intestinal et ramollir les selles pendant une longue durée entraîne un risque de malabsorption de certaines vitamines. L'utilisation éventuelle de médicaments plus actifs (laxatifs irritants ou par voie rectale) se fera selon la prescription d'un médecin.

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents, les formulaires CMD individuels ont permis, pour la première fois, le développement d'un certain nombre de possibilités thérapeutiques approches pour des formes spécifiques de CMD qui sont actuellement pour la plupart encore en cours d'essais précliniques.

Dans la MDC1A, plusieurs études utilisant des modèles murins sont utilisées pour évaluer différentes approches thérapeutiques comme l'utilisation de mini-agrine, un minigène dérivé de l'agrine, une protéine avec une activité de liaison qui peut aider à rétablir la connexion entre α -DG et la membrane basale perdue à la suite de Déficit en α 2 laminine.

Les approches se sont concentrées sur les inhibiteurs de l'apoptose, comme l'omigapil ou la doxycycline, qui ont été étudiés dans le modèle de souris MDC1A, 53,54 ou en utilisant des médicaments comme le losartan qui, en diminuant l'activation du facteur de croissance transformant (TGF) $-\beta$, un promoteur de la fibrose, 55 peuvent entraîner une réduction de la fibrose.

Cependant, avec cette maladie, l'infection pulmonaire est la cause la plus courante de mortalité, qui peut survenir au cours de la première décennie ou à tout moment par la suite.

Le traitement par ventilation non invasive et trachéotomie peut améliorer considérablement la santé.

IV. DISCUSSIONS :

La DMC étant reconnue par les autorités médicales comme « maladies rares » en raison d'une faible prévalence [40], cet ensemble de pathologies fait l'objet d'une politique de santé publique. Le diagnostic d'une DMC repose sur un interrogatoire minutieux, un examen clinique complet et des examens complémentaires.

Ce diagnostic sera éventuellement étayé par une étude génétique, les maladies neuromusculaires étant parfois difficiles à distinguer les unes des autres [41,42].

Dans notre contexte, il existe toujours des difficultés à établir un diagnostic étiologique, histologique et surtout génétique, jusqu'à ce jour un seul centre spécialisé qui est celui de l'hôpital de spécialité à Rabat.

Pour la PEC respiratoire, cardiaque et orthopédique d'un patient atteint de dystrophie musculaire ; on ne dispose pas dans notre service, une équipe multidisciplinaire spécialisée en DMC, ainsi tous les patients sont dirigés vers des consultations spécialisées parfois dans des services différents voire même dans les hôpitaux différents ; ce qui implique dans certains cas des abandons de suivi et la survenue d'avantage de complications.

1 La prévalence :

Le MDC1A est causé par des mutations du gène LAMA2 et a été décrit pour la première fois par Tomé et al en 1994 [2].

Cependant, la prévalence estimée des CMD est d'environ 1 sur 7 millions [6] dans le monde.

La dystrophie musculaire congénitale déficiente en mérosine (MDC1A) est la CMD la plus courante dans certains pays, comme la France et le Royaume-Uni, représentant 30 à 40% de tous les cas (Fardeau et al., 1996) (23). Cependant, dans d'autres pays, comme le Japon, l'Australie et l'Italie, d'autres formes sont plus courantes.

Il est difficile de connaître la prévalence de DMC au Maroc.

2 Âge :

Nous avons colligé 5 cas d'enfants suivis pour DMC dont l'âge moyen est de 7 ans, âge moyen de diagnostic de 1 an.

Le mode de transmission est autosomique récessif (8).

MDC1A se caractérise par l'apparition d'une faiblesse musculaire et d'une hypotonie à la naissance ou dans les premiers mois de la vie (Tome et al., 1994).

3 Sexe :

Dans notre étude seul un cas est de sexe féminin. Nous n'avons pas noté de corrélation entre le sexe et la survenue de la DMC.

4 Formes cliniques :

Les circonstances de découverte sont représentées par une hypotonie et une faiblesse musculaire des membres inférieurs et du tronc, associées parfois à une atteinte centrale (épilepsie, déficience intellectuelle)

Seul un patient a eu une forme tardive (déficit partiel).

Les enfants ayant un déficit total en mérosine présentent une forme précoce et

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

sévère, avec des premiers signes dès la naissance ou dans les premiers mois de vie marqués par une hypotonie, des troubles de la succion/déglutition et une difficulté respiratoire.

Les acquisitions motrices sont décalées avec une autonomie maximale qui se limite à la station assise. On observe rapidement des rétractions articulaires assez diffuses, l'apparition d'une scoliose et une insuffisance respiratoire restrictive progressive. Dans les formes avec déficit partiel en mérosine, la marche est possible.

Les muscles proximaux sont plus affectés que les muscles distaux, et les muscles axiaux sont également sévèrement affectés. Une hypertrophie des mollets peut parfois être observée, mais le plus souvent le phénotype est celui de l'atrophie. Des contractures peuvent survenir, mais aucune arthrogrypose sévère n'est observée.

La faiblesse affecte généralement les membres supérieurs plus sévèrement que les membres inférieurs. Il y a souvent des contractures telles que des déformations en flexion au niveau des hanches, des genoux, des coudes et des chevilles, suivies d'une rigidité et d'une scoliose de la colonne vertébrale. Un autre signe clinique est la limitation progressive des mouvements oculaires et plus spécifiquement du regard vers le haut¹⁰, caractéristique typiquement notée dans la deuxième décennie de la vie.

La fonction respiratoire est invariablement réduite au cours de la première décennie et une hypoventilation nocturne est fréquemment observée dans la petite enfance (11)

Les problèmes d'alimentation sont également fréquents (12).

Le diagnostic est généralement effectué après l'apparition des signes cliniques.

5 Le taux de CPK :

La créatine est une substance contenant de l'azote, présente dans l'organisme et jouant un rôle dans la contraction musculaire.

Elle est présente dans la plupart des tissus, et synthétisée à partir d'acides aminés, puis transformée dans le tissu musculaire par la créatinine kinase.

La phosphorylation de la créatine, se nomme également créatine phosphokinase ou CPK.

L'organisme et plus particulièrement les muscles, nécessite des réserves d'énergie. Pour cela il utilise, quand le muscle est au repos, la créatine. Grâce à la créatine kinase qui va apporter un acide phosphorique à la créatine, provenant lui même d'une substance appelée adénosine triphosphate, il est possible d'obtenir une substance : la créatine phosphate ou phosphagène correspondant à une réserve d'énergie à moyen terme. En cas de besoin l'organisme va pouvoir puiser dans ces réserves, et une réaction inverse va se déclencher à partir de la créatine phosphate, permettant de reconstituer l'adénosine triphosphate qui constitue une source d'énergie immédiatement disponible pour une activité musculaire.

En cas de destruction musculaire, ou après un effort musculaire intense, on retrouve de la créatine kinase dans le sang. Cette enzyme catalyse la réaction adénosine-triphosphate + créatine adénosine-diphosphate + créatine phosphate (phosphagène). Le seuil diagnostique est de 6 à 12 U/l ou de 5 à 10 % de l'activité des CPK totales et de 5-8 ng/ml pour le dosage pondéral.

Le taux de CPK s'élève essentiellement en cas d'atteinte musculaire. Une simple injection intramusculaire (piqûre dans le muscle), une activité musculaire (marche intense, course à pied) ou un traumatisme plus ou moins important des muscles, suffisent pour élever le taux de CPK.

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) étant un groupe hétérogène de

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

myopathies rares héréditaires ; il existe cependant des formes associant une atteinte du système nerveux central, soit avec une anomalie isolée de la substance blanche sans déficit intellectuel (DMC avec déficit primaire en mérosine), soit constituant des tableaux plus complexes avec retard mental et des malformations cérébrales et ou du cervelet (dystroglycanopathies).

Le marqueur diagnostique commune à toutes ces DMCs « cérébrales » est la présence d'une augmentation des enzymes musculaires (CK). Cette augmentation aide souvent le clinicien à détecter la présence d'une atteinte musculaire chez des patients avec un tableau éminemment neurologique central (c'est le cas des dystroglycanopathies avec lissencephalie) (9)

Les taux sériques de créatine kinase (CPK) des patients étaient élevés avec une valeur maximale de 6451 UI/ml.

Une étude menée en chine à propos d'un cas montrait le taux sérique de CK était élevé à 1 556 UI/ l, ce qui indiquait une carence en mérosine primaire ou secondaire (3)

Dans les CMD, les taux sériques de CK sont légèrement à nettement élevés. En général, les sous-types de CMD présentant une carence en mérosine primaire ou secondaire, y compris les dystroglycanopathies, présentent des concentrations sériques élevées de CK, tandis que ceux sans carence en mérosine présentent des concentrations sériques normales ou légèrement accrues de CPK (8)

6 EMG :

L'Electromyogramme a été fait chez tous les patients et a montré un tracé myogène.

Il n'a pas d'intérêt dans les DMC en dehors du diagnostic avec les amyotrophies spinales, mais dans ce cas, la biologie moléculaire est plus informative, en particulier chez le jeune enfant.

7 Biopsie musculaire :

La Biopsie musculaire est faite chez tous les patients et a permis de confirmer le déficit complet en laminine $\alpha 2$.

Une biopsie cutanée consiste à prélever un très petit échantillon de peau sous anesthésie locale. Cependant, dans la plupart des cas, une biopsie musculaire est préférée car elle permet l'étude de beaucoup plus de protéines et permet le diagnostic de MDC1A même chez ceux chez qui l'expression de la mérosine semble normale. (11)

La biopsie musculaire montre un tableau dystrophique classique et les techniques d'immunofluorescence peuvent facilement démontrer la réduction ou l'absence de la chaîne $\alpha 2$ de laminine. Dans la plupart des cas, la protéine est totalement absente ou présente uniquement sous forme de traces. Un infiltrat inflammatoire sévère peut parfois être observé, ce qui explique pourquoi dans le passé certains de ces enfants ont reçu un diagnostic de myopathie inflammatoire infantile.

De plus, Sewry et al. Ont rapporté que la peau normale exprime la chaîne de laminine alpha 2 dans la membrane basale à la jonction du derme et de l'épiderme, indiquant que les échantillons de biopsie cutanée constitueront une alternative utile aux échantillons de biopsie musculaire pour l'évaluation statut de la laminine-2 (mérosine) dans la dystrophie musculaire congénitale. (30).

Puisqu'une déficience secondaire partielle en mérosine peut également être trouvée dans d'autres formes de CMD, telles que les dystroglycanopathies, le diagnostic de CMD déficient en mérosine doit être confirmé génétiquement en étudiant le gène de la chaîne $\alpha 2$ de laminine (LAMA2), cartographié sur le chromosome 6q22-23, 13 en particulier dans les cas où il existe une expression résiduelle de protéine.

Chez les patients présentant des mutations du gène LAMA2 et un déficit partiel en mérosine, la sévérité du phénotype est souvent plus légère que celle des patients en absence de mérosine. Les patients présentant une carence primaire partielle en

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

mérosine ont généralement des jalons moteurs normaux au cours des premières années de vie, et l'apparition des symptômes peut être retardée et survenir au cours de la deuxième décennie (13); ces patients sont également beaucoup moins susceptibles de nécessiter une alimentation entérale et une assistance ventilatoire.(11)

La biopsie de peau peut également permettre le diagnostic. Il est possible de réaliser un marquage de la mérosine à la jonction dermohypodermique (30)

Cette approche est surtout utile chez les patients qui présentent une amyotrophie marquée et où la biopsie musculaire peut s'avérer extrêmement difficile, voire impossible.

Dans tous les cas, il faut s'attacher à confirmer le diagnostic par la mise en évidence d'une double mutation homozygote ou hétérozygote du gène LAMA2.

Le diagnostic prénatal de la dystrophie musculaire congénitale déficiente en mérosine peut être fait par des études de génétique immunocytochimique et moléculaire du trophoblaste. (31 ; 32)

8 Test génétique :

Le test génétique moléculaire est une méthode fiable pour confirmer le diagnostic de MDC1A et a été fait chez 2 patients. Il est réalisé lorsqu'un patient présente une hypotonie congénitale sévère, une faiblesse musculaire, des taux élevés de créatine kinase sérique (CK) et des anomalies de la substance blanche.

Le test génétique est nécessaire pour le diagnostic différentiel.

Alors que les anomalies de la substance blanche sont essentiellement invariablement trouvées, nous avons récemment rencontré un individu avec LGMD léger en raison de mutations LAMA2 dans lesquelles l'IRM cérébrale n'a pas montré les changements typiques.

Une étude menée sur les Nouveaux phénotypes d'encéphalomyopathies infantiles avec déplétion ou délétion de l'ADN mitochondrial en 2015 à propos de 104 patients (10)

Un patient avec une déplétion d'ADNmt et une myopathie sévère a été diagnostiqué avec une dystrophie musculaire déficiente en mérosine causée par une mutation homozygote du gène LAMA2.

Des tests génétiques recherchant des anomalies dans LAMA2, le gène responsable de MDC1A sont désormais disponibles au Royaume-Uni. Ceux-ci sont effectués dans un laboratoire dans un centre spécifique désigné au niveau national et peuvent fournir un diagnostic définitif. Si vous souhaitez subir ces tests génétiques, parlez à votre neurologue consultant de l'endroit le plus proche de vous et demandez-lui de vous orienter. (11)

La laminine est une protéine abondante de la matrice extracellulaire. Elle est composée de l'association de trois chaînes qui forment un hétérotrimère en forme de croix. Au niveau du muscle squelettique, les deux formes principales de laminine sont la laminine-2 (ou érosine) et la laminine-4, toutes deux composées par la chaîne alpha

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

2 codée par le gène LAMA2. Elles s'associent à la fois avec d'autres macromolécules de la matrice extracellulaire (collagène VI, agrine) mais également à deux protéines transmembranaires (le dystroglycane et l'intégrine alpha 7 bêta 1).

Le gène LAMA2 comporte 64 exons. Un grand nombre de mutations de types divers (codo-stop ou non-sens, par délétion, par épissage anormal...) ont été décrites, intéressant n'importe quel point du gène, aboutissant à une absence totale ou partielle de laminine alpha 2.(22)

9 IRM :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a révélé des anomalies d'hyper signal de la substance blanche caractéristiques (Le séquençage des 65 exons du LAMA2 a révélé une mutation non-sens homozygote dans l'exon 50: un échange C> T dans le nucléotide 7147 qui a abouti à un codon d'arrêt (arrêt Arg2383X), un résultat commun chez tous les patients.

Les résultats du système nerveux central (SNC) incluent des changements typiques de la substance blanche à l'IRM. La cognition est généralement normale à moins qu'il y ait des anomalies cérébrales structurelles étendues ou une agyrie occipitale (Mercuri et al., 1999). Une déficience intellectuelle a été décrite chez 6% des patients (Jones et al., 2001).

Environ 8 à 30% des patients présentent des crises, décrites comme des crises partielles complexes avec des absences atypiques (Hermann et al., 1996 ; Pegoraro et al., 1998 ; Philpot et al., 1999 ; Jones et al., 2001).

Les patients présentant à la fois une absence complète ou partielle de mérosine présentent des modifications diffuses de la substance blanche sur l'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) affectant les deux hémisphères, avec épargnant la capsule interne, le corps calleux, les noyaux gris centraux, les thalamus et le cervelet (14), (15) Ces changements sont mieux visualisés sur l'IRM après 6 mois (16)

On pense que les changements sur l'IRM cérébrale sont le résultat d'une augmentation de la teneur en eau plutôt que d'être un signe de démyélinisation et sont généralement

10 Radiographie du bassin et du rachis :

L'étude du rachis est indissociable de celle du bassin qui peut être assimilée à la vertèbre pelvienne [42,43], Comparativement aux scolioses idiopathiques, les déformations du rachis dans les MNM sont caractérisées par une forte évolutivité et une sévérité accrue.

Le traitement orthopédique est démarré tôt mais son efficacité transitoire impose le plus souvent une stabilisation chirurgicale [44].

La prise en charge s'intègre dans un programme établi de façon interdisciplinaire adapté au cas par cas [45,46]. L'objectif est de stabiliser durablement le rachis afin d'assurer un équilibre du tronc dans le plan frontal et sagittal. Réalisée après échec du traitement orthopédique, cette chirurgie nécessite le plus souvent une instrumentation extensive [47]. Ces patients souvent fragiles sont exposés à des complications plus fréquentes [47,49].

La radiographie du rachis faite chez 2 patients montre une scoliose.

La radiographie de du bassin chez un patient a objectivé une luxation bilatérale.

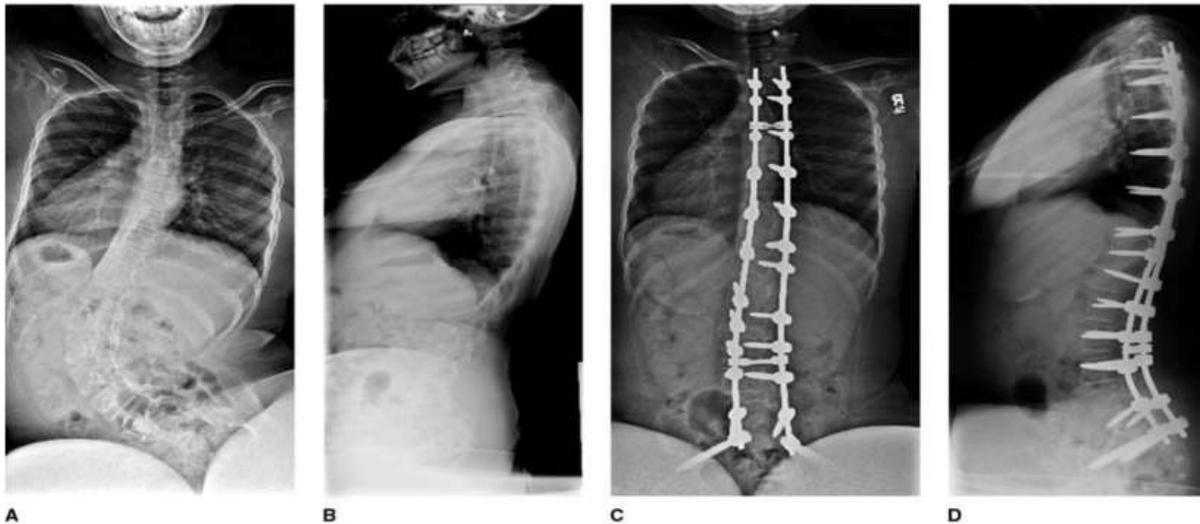


Figure 9 : **Radio du rachis de face et de profil avant et après l'arthrodèse [165].**

Le bilan radiographique comprendra des grands clichés du rachis en entier de face et de profil (debout ou assis suivant les capacités fonctionnelles du patient) et des clichés dynamiques étudiant la réductibilité des courbures et de l'obliquité pelvienne.

La fixation pelvienne est souvent indiquée. Elle devient indispensable en cas d'instabilité lombosacrée immédiate ou potentielle. Il existe plusieurs techniques dont le choix repose essentiellement sur les habitudes de l'équipe chirurgicale.

Trois situations cliniques justifiant son indication :

- ❖ Déformation rachidienne évolutive et traitement orthopédique inefficace ;
- ❖ Déformation rachidienne évolutive mais pas encore responsable d'une dégradation fonctionnelle incontrôlable. En revanche, la pathologie peut être responsable à court ou moyen terme d'une dégradation importante de l'état général pouvant contre-indiquer un geste chirurgical lourd ;
- ❖ Déformation rachidienne, évolutivité et retentissement fonctionnel justifient un traitement chirurgical. En revanche, l'état général du patient rend la stratégie chirurgicale envisagée périlleuse.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

Le bilan articulaire :

Aux membres inférieurs :

- ❖ Hanche : flessum/abductum/limitation rotations, origine infra pelvienne d'une hyperlordose lombaire péjorative pour la scoliose.
- ❖ Genou : recurvatum (marchants) ou flessum (non-marchants), • Pied : varus équin/griffe des orteils ou pied plat valgus.

L'abstention chirurgicale met certes à l'abri des complications mais est encore plus nuisible. Ne rien faire peut aboutir à des situations de douleurs paroxystiques, d'impossibilité de s'asseoir et mène à des états grabataires avec ulcères de décubitus. La qualité de vie du patient et de son entourage est alors fortement dégradée.

CONCLUSION

V. CONCLUSION :

Les DMC représentent un groupe de myopathies définies par leur précocité transmises selon un mode autosomique récessif, elles se traduisent par une hypotonie marquée dès les premiers jours ou mois de vie, un taux élevé de phosphocréatine kinase (CPK) dans le sang et un processus dystrophique mis en évidence par la biopsie musculaire.

La prise en charge des DMCA1 doit être pluridisciplinaire, préventive et précoce, une surveillance régulière et rapprochée pour améliorer le devenir et le confort de vie de ces enfants.

En effet, elles se caractérisent généralement par des atteintes orthopédique, respiratoire, cardiaque, nutritionnelle et digestive, à des degrés plus ou moins sévères. La prise en charge de ces enfants doit donc être pluridisciplinaire et précoce. Elle est coordonnée par un Neuropédiatre qui assure les liens entre les différents professionnels et la famille. Elle a pour principaux objectifs de préserver le plus longtemps possible l'autonomie, le confort et la qualité de vie des patients.

Notre étude nous permet d'affiner notre suivi afin d'améliorer nos pratiques et d'essayer d'optimiser au mieux notre prise en charge avec notamment la prise en compte des points suivants par la nécessité de matériels d'évaluation nouveaux ou plus adaptés et un suivi plus hiérarchisé avec l'élaboration d'une feuille de route servant de guide pour la surveillance de ces patients et la mise en place d'appareillages adaptés.

Il est important de savoir évoquer la possibilité d'une DMC devant les signes d'appel, certes classiques, mais souvent peu spécifiques, en particulier des troubles orthopédiques en apparence isolés au départ, un retard psychomoteur.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

La prise en charge rééducative de patients atteints de myopathie est différente d'une rééducation courante, dans le sens où il n'existe aucun traitement curatif à l'heure actuelle.

Le traitement est uniquement palliatif, et c'est là que la kinésithérapie prend toute son importance.

Le conseil génétique joue un rôle primordial pour prévenir la récurrence de cette maladie dans la famille, afin de connaître leurs risques de donner naissance à un enfant atteint. Aujourd'hui, des tests de dépistage permettent de déceler la maladie, avant la naissance ou même avant l'implantation (diagnostic prénatal ou pré implantatoire).

Afin de permettre une amélioration de la survie et de la qualité de vie de ces patients. Cela nécessite une relation de confiance et d'alliance thérapeutique entre le médecin et le patient ainsi que sa famille, afin de favoriser une bonne compliance thérapeutique.

RESUME

VI. Résumé :

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares d'origine génétique

La dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en mérosine est la forme de DMC la plus fréquente ; il s'agit d'un trouble neuromusculaire qui se transmet sur un mode autosomique récessif provoqué par des mutations du gène de la laminine α -2 (LAMA2) sur le chromosome 6q22-23 codant la chaîne laminine α -2, une composante du muscle squelettique de la matrice extracellulaire laminine-2, mérosine.

Elle peut se manifester dès la naissance ou les premiers mois de la vie par une hypotonie et une faiblesse musculaire des membres inférieurs et du tronc, associées parfois à une atteinte centrale (épilepsie, déficience intellectuelle).

Leur évolution est sévère avec apparition de contractures et de déformations articulaires.

Objectif

Le but de cette étude est d'écrire les caractéristiques cliniques, génétiques concernant ce type de dystrophie musculaire congénitale.

Matériel et méthodes

C'est une étude rétrospective portant sur 5 patients suivis depuis 2012 dans le service de Neurologie pédiatrique au CHU Hassan II de Fès.

Discussion :

Nous avons colligé 5 cas d'enfants suivis pour DMC dont l'âge moyen est de 7 ans, âge moyen de diagnostic de 1 an.

Seul un cas est de sexe féminin. Ils sont tous issus d'un mariage consanguin avec un cas similaire dans la famille chez 4 patients.

Les circonstances de découverte sont représentées par une hypotonie et une

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

faiblesse musculaire des membres inférieurs et du tronc, associées parfois à une atteinte centrale (épilepsie, déficience intellectuelle)

4 patients ont présenté une forme précoce (déficit complet) dès la naissance, et seul un patient a eu une forme tardive (déficit partiel)

Les taux sériques de créatine kinase (CPK) des patients étaient élevés avec une valeur maximale de 6451 UI/ml.

L'EMG montre un tracé myogène chez tous les patients

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a révélé des anomalies d'hyper signal de la substance blanche caractéristiques (Le séquençage des 65 exons du LAMA2 a révélé une mutation non-sens homozygote dans l'exon 50: un échange C > T dans le nucléotide 7147 qui a abouti à un codon d'arrêt (arrêt Arg2383X), un résultat commun chez tous les patients.

La Biopsie musculaire est faite chez tous les patients et a permis de confirmer le déficit complet en laminine α 2.

Le test génétique moléculaire est une méthode fiable pour confirmer le diagnostic de MDC1A et a été fait chez 2 patients. Il est réalisé lorsqu'un patient présente une hypotonie congénitale sévère, une faiblesse musculaire, des taux élevés de créatine kinase sérique (CK) et des anomalies de la substance blanche.

Conclusion

La prise en charge est symptomatique et consiste en une approche multidisciplinaire, pouvant intéresser des kinésithérapeutes, des orthophonistes avec pour objectif l'optimisation des aptitudes de chaque patient. Les attaques et complications neurologiques nécessitent un traitement spécifique pouvant améliorer le pronostic.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

VII. BIBLIOGRAPHIE :

- [1]. Banker BQ and Engel AG: Basic reactions of muscle. Myology: Basic and Clinical. Engel AG and Franzini-Armstrong C: 3rd edition. McGraw-Hill; New York, NY: pp. 691-748. 200
- [2]. Tomé FM, Evangelista T, Leclerc A, et al: Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. C R Acad Sci III. 317:351-377. 1994.
- [3]. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A: A case report
- [4]. Authors: Zhanwen He ; Xiangyang Luo ; Liyang Liang ; Pinggan Li ; Dongfang Li ; Meng Zhe
- [5]. Dystrophie musculaire congénitale déficiente en mérosine de type 1
Elena Buteică¹, Eugenia Roşulescu , F Burada , B Stănoiu , Mihaela Zăvăleanu
- [6]. Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital rogressive muscular dystrophy. Pediatr Univ Tokyo 1960 ; 4: 5-8.
- [7]. Santavuori P, Leisti J, Kruus. Muscle, eye and brain disease : a new syndrome. Neuropediatrics 1977 ; 8 (suppl 8) : 553.
- [8]. Lichtig C, Ludatscher RM, Mandel H, Gershoni-Baruch R. Muscle involvement in Walker-Warburg syndrome. Clinicopathologic features of four cases. Am j Clin Pathol 1993 ; 100: 493-6.
- [9]. Duance VC, Stehens HR, Dunn M, Bailey AJ, Dubowitz V. A role for collagen in the pathogenesis of muscular dystrophy ? Nature 1 980 ; 284 : 4 70-2.
- [10]. Hantai D, Labat-Robert J, Grimaud JA, Fardeau M. Fibronectin, laminin, type I, II, III and IV collagen in Duchenne's muscular dystrophy, congenital muscular dystrophies and congenital myopathies : an immunoc tochemical study. Connect Tissue Res 1985 ; 13: 273-81.

- [11]. Egger J, Kendall BE, Erdohazi M, Lake BD, Wilson J, Brett EM. Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophies. *Dev Med Child Neurol* 1983 ; 25 : 32-42
- [12]. Echenne B, Arthuis M, Billard C, Camos-Castello J, Castel Y, Dulac O, Fontan D, Gauthier A, Kulakowski S, De Meuron G, Moore JR, Nieto-Barrera M, Pages M, Parain D, Pavone L, Ponsot G. Congenital muscular dystrophy and cerebral CT scan anomalies. Results of a collaborative study of the « Société de Neurologie Infantile ». *Neurol Sci* 1986 ; 75 : 7-22.
- [13]. Xiong H, Yao S, Yuan Y, et al: Diagnosis of congenital muscular dystrophy and clinical significance of merosin expression. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 44:918-923. 2006.(In Chinese).
- [14]. Mostacciuolo ML, Miorin M, Martinello F, et al: Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from north-east Italy. *Hum Genet*. 97:277-279. 1996. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- [15]. Troubles neuromusculaires dans l'enfance: une étude épidémiologique descriptive de l'ouest de la Suède.
Darin N, Tulinius M. *Trouble neuromusculaire*. 2000 janvier; 10 (1): 1-9. doi: 10.1016 / s0960-8966 (99) 00055-3.PMID: 10677857
- [16]. Muscle et cerveau à égalité dans les dystrophies musculaires congénitales
Revue Neurologique Avril 2012... S. Quijano-Roy
- [17]. OP46 - 2969: Nouveaux phénotypes d'encéphalomyopathies infantiles avec déplétion ou délétion de l'ADN mitochondrial
MR Hautakangas T. Komulainen R. Hinttala S. Pakanen V. Vähäsaija P. Lehenkari P. Olsen P. Vieira O. Saarenpää-
Heikkilä J. Palmio H. Tuominen P. Kinnunen K. Majamaa H. Rantala J. Uusimaa
- [18]. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

- [19]. Philpot J, Muntoni F. Limitation of eye movement in merosindeficient congenital muscular dystrophy. *Lancet* 1999;353:297–8.
- [20]. Geranmayeh F, Clement E, Feng LH, Sewry C, Pagan J, Mein R, et al. Genotype–phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;20:241–50.
- [21]. . Philpot J, Bagnall A, King C, Dubowitz V, Muntoni F. Feeding problems in merosin deficient congenital muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1999;80:542–7
- [22]. Mercuri E, Poppe M, Quinlivan R, Messina S, Kinali M, Demay L, et al. Extreme variability of phenotype in patients with an identical missense mutation in the lamin A/C gene: from congenital onset with severe phenotype to milder classic Emery–Dreifuss variant. *Arch Neurol* 2004;61:6904. 2009;331:78795.
- [23]. Allamand V, Guicheney P. Merosin–deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM 156225, LAMA2 gen coding for alpha 2 chain of laminin). *Eur J Hum Genet* 2002 ; 10 :91–
- [24]. Fardeau M, Tomé FMS. Clinical and immunocytochemical evidence of heterogeneity in classical (occidental) congenital muscular dystrophies. *Brain Dev* 1996 (sous presse).
- [25]. Philpot J, Sewry C, Pennock J, Dubowitz V. Clinical phenotype in congenital muscular dystrophy : correlation with expression of merosin in skeletal muscle. *Neuromusc Disord* 1995 ; 5: 301–5.
- [26]. Topaloglu H, Evangelista T, Gögüs S, Yalaz K, Tomé FMS. Merosin and clinical characteristics of congenital muscular dystrophy in an unselected group of Turkish patients. *Brain Dev* 1996 (sous presse).
- [27]. Arahata K, Hayashi YK, Koga R, Goto K, Lee JH, Miyagoe Y, Ishii H, Tsukahara T, Takeda S, Woo M, Nonaka I, Matsuzaki T, Sugita H. Laminin in animal

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGENITALE PAR DEFICIT EN MEROSINE

models for muscular dystrophy : defect of laminin in M in skeletal and cardiac muscles and peripheral nerve of the homozygous dystrophic dy/dy mice. Proc Japan Acad 1993 ; 69 (series B) : 259–64.

[28]. Sunada Y, Bernier SM, Kozak CA, Yamada Y, Campbell KP. Deficiency of merosin in dystrophic dy mice and genetic linkage of the laminin M chain gene to dy locus. J Biol Chem 1994 ; 269 : 13729–32.

[29]. Xu, H, Christmas P, Wu XR, Wever UM, Engvall E. Defective muscle basement membrane and lack of M-laminin in the dystrophic dy mouse. Proc Natl Acad Sci USA 1994 91 : 5572–6.

[30]. Bradley WG, Jenkinson M. Neural abnormalities in the dystrophic mouse. J Neural Sci 1975 ; 25 : 249–55.

[31]. Sewry CA, Philpot J, Sorokin LM, Wilson LA, et al. Diagnosis of merosin (laminin 2) deficient congenital muscular dystrophy by skin biopsy. Lancet 1996 ; 347 : 582–

[32]. Naom I, D'Alessandro M, Sewry C, Ferlini A, et al...The role of immunocytochemistry and linkage analysis in the prenatal diagnosis of merosin-deficient congenital muscular dystrophy. Hum Genet 1997 ; 99 : 535–40

[33]. Guicheney P, Vignier N, Zhang X, et al. PCR based mutation screening of the laminin alpha 2 chain gene (LAMA2) : application to prenatal diagnosis and search for founder effect in congenital muscular dystrophy. J Med Genet 1998 ; 35 : 211–7

[34]. Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Suzuki A, Hagiwara Y, Hayashi YK, Arahata K, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E. Selective defect of sarcoglycan complex in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy muscle. Biochem Biophys Res Commun 1994 ; 203 : 979–83.

- [35]. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bonnemann CG, Jeannot PY, Colomer J, Clarke NF, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64:17786.
- [36]. Moll J, Barzaghi P, Lin S, Bezakova G, Lochmuller H, Engvall E, et al. An agrin minigene rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy. *Nature* 2001;413:3027.
- [37]. Erb M, Meinen S, Barzaghi P, Sumanovski LT, Courdier-Fruh I, Ruegg MA, et al. Omigapil ameliorates the pathology of muscle dystrophy caused by laminin- α 2 deficiency. *J Pharmacol Exp Ther*
- [38]. Girgenrath M, Beermann ML, Vishnudas VK, Homma S, Miller JB. Pathology is alleviated by doxycycline in a laminin- α 2-null model of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2009;65: 4756.
- [39]. Meinen S, Shuo L, Ruegg MA. Treatment approaches in laminin α 2-deficient congenital muscular dystrophy (MDC1A). *Neuromuscul Disord* 2009;19:543.
- [40]. Zhang X, Vuolteenaho R, Tryggvason K. 1996. Structure of the human laminin α 2-chain gene (LAMA2), which is affected
- [41]. Brignol T.N., & Urtizbera J.A. Principales maladies neuromusculaires. (2015) Evry: AFM-Téléthon.
- [42]. Petiot, P., & Urtizbera, J. A. Diagnostic des maladies musculaires. *EMC - Neurologie*, 2004.1(2), 137-155.
- [43]. Laforêt, P., Eymard, B., & Orlikowski, D. Principales maladies neuromusculaires et leur sémiologie. *Journal Européen des Urgences*, 2008. 21(3), 89-93.
- [44]. Dubousset J. Pelvicobliquity: a review. *Orthopedics* 1991;14:479-81.

- [45]. Dubousset J, Guillaumat M, Miladi L, Beurier J, Tassin JL, Cotrel Y. Correction and fusion to the sacrum of the oblique pelvis using C.D. instrumentation in children and adults. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1987;73(Suppl. 2):164-7.
- [46]. Olafsson Y, Saraste H, Al-Dabbagh Z. Brace treatment in neuromuscular spine deformity. *J Pediatr Orthop* 1999;19:376-9.
- [47]. Niethard FU, Heller KD. Neuromuscular scoliosis-current aspects. *J Pediatr Orthop B* 2000;9:215-6.
- [48]. McCarthy RE. Management of neuromuscular scoliosis. *Orthop Clin North Am* 1999;30:435-49
- [49]. Edwards BT, Zura R, Bertrand S, Leonard S, Pellett J. Treatment of neuromuscular scoliosis with posterior spinal fusion using the Galves ton technique: a retrospective review and results of 62 patients. *J Long Term Eff Med Implants* 2003;13:437-44.
- [50]. Mooney 3rd JF. Perioperative enteric nutritional supplementation in pediatric patients with neuromuscular scoliosis. *J South Orthop Assoc* 2000;9:202-
- [51]. Soudon P, Hody JL, Bellen P. Preoperative cardiopulmonary assessment in the child with neuromuscular scoliosis. *J Pediatr Orthop* 2000;9:229-33.