

Dystrophies musculaires congénitales : une percée

Michel Fardeau
Fernando M.S. Tomé

Les dystrophies musculaires congénitales figurent parmi les plus redoutables des dystrophies musculaires : responsables d'hypotonies néonatales, leur évolution est sévère avec apparition de contractures et de déformations articulaires ; elles conduisent souvent à la mort dans la première décennie. Ces dystrophies forment un groupe hétérogène. Au Japon (myopathie de Fukuyama) et en Finlande, elles sont souvent accompagnées d'anomalies du développement cérébral, alors que dans la plupart des pays occidentaux les fonctions mentales sont respectées, même si l'imagerie cérébrale révèle des altérations majeures de la substance blanche du cerveau. Une forme particulière a été très récemment individualisée, due à un déficit complet en mérosine, une protéine de la matrice extracellulaire isoforme de la laminine. Le gène de cette forme a été localisé en 6q2. Il existe, en outre, un modèle animal pour cette maladie, la souris *dy/dy*. Une variante de cette souche (*dy^{2j}/dy^{2j}*) a déjà fait l'objet de travaux expérimentaux, montrant une amélioration remarquable après greffe de cellules myogéniques.

Peu de chapitres, en pathologie musculaire, se sont présentés de façon aussi confuse et aussi intrigante que celui des dystrophies musculaires congénitales (DMC). Peu semblaient *a priori* aussi difficiles d'accès aux études de génétique moléculaire, tant les tableaux cliniques étaient différents, tant les critères d'identification étaient variables et peu spécifiques.

Certes, dès l'aube de la pathologie musculaire – au début de ce siècle –, on avait remarqué ces enfants sévèrement hypotoniques, aux muscles très atrophiés, porteurs de nombreuses rétractions, et dont l'éveil intellectuel était normal ; leur évolu-

tion était sévère, moins par l'évolutivité même des désordres musculaires que par l'importance des déformations rachidiennes, thoraciques, et l'insuffisance respiratoire qui en résultait. La première description par Batten [1], en 1903 à Londres, portait le titre de *myositis fibrosa*, car déjà le caractère très « fibreux » de ces myopathies avait attiré l'attention. Dès 1908, Howard proposait le terme de *dystrophia muscularis congenita* [2]. Les premières vérifications anatomiques confirmèrent l'intégrité du système nerveux central. Cependant, dans les descriptions qui suivirent, en Angleterre, en France, les dénominations varièrent, souvent incluses dans la « myotonie d'Oppen-

ADRESSE

M. Fardeau : professeur au Conservatoire national des arts et métiers, directeur de l'Unité 153 de l'Inserm. F.M.S. Tomé : directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 153, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France.

RÉFÉRENCES

1. Batten FE. Case of myositis fibrosa with pathological examination. *Trans Clin Soc Lond* 1903; 37: 12.
2. Howard R. A case of congenital defect of the muscular system (dystrophia muscularis congenita) and its association with congenital talipes equino-varus. *Proc R Soc Med* 1908; 1: 157-66.
3. Ullrich O. Kongenitale, atonisch-sclerotische Muskeldystrophie, ein weiterer Typus der heredodegenerativen Erkrankungen des neuromuskulären Systems. *Z Gesamte Neurol Psychiat* 1930; 126: 171-201.
4. Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. *Pediatr Univ Tokyo* 1960; 4: 5-8.
5. Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H. Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type: clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 1981; 3: 1-29.
6. Santavuori P, Leisti J, Kruus. Muscle, eye and brain disease: a new syndrome. *Neuropediatrics* 1977; 8 (suppl 8): 553.
7. 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.
8. Duance VC, Stephens HR, Dunn M, Bailey AJ, Dubowitz V. A role for collagen in the pathogenesis of muscular dystrophy? *Nature* 1980; 284: 470-2.
9. Hantaï 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 immunocytochemical study. *Connect Tissue Res* 1985; 13: 273-81.
10. 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.
11. Echenne B, Arthuis M, Billard C, Campos-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». *J Neurol Sci* 1986; 75: 7-22.

heim», les «myopathies infantiles» ou «congénitales». En 1930, Ullrich insista sur le contraste entre les rétractions proximales des membres et l'hyperextensibilité des segments distaux, et certains enfants furent dès lors reconnus comme atteints de «syndrome d'Ullrich» [3]. Lorsque la pathologie musculaire prit un nouvel essor dans les années 1950, ce groupe mal identifié, mal limité, resta à l'écart, défini en quelque sorte par exclusion: demeureraient dans le groupe des «dystrophies musculaires congénitales» les observations d'enfants qui ne rentraient ni dans les dystrophies musculaires de type Duchenne, avec leur clinique très évocatrice, ni dans le groupe - qui naissait alors - des myopathies congénitales avec leur tableau clinique et leurs anomalies morphologiques caractéristiques à la biopsie musculaire.

Il fallut attendre encore quelques années pour que l'on prêtât attention à la description faite en 1960 par un neuro-pédiatre japonais, Y. Fukuyama, d'une affection singulière, fréquente dans son pays [4]: les enfants y étaient non seulement hypotoniques et paralysés, mais présentaient un retard mental très marqué. Le tissu musculaire se présentait comme dans les DMC mais, en outre, le cerveau présentait de graves malformations corticales, suggestives d'anomalies majeures du développement. Pour la plupart, ces enfants n'étaient pas capables de se mettre debout ni d'acquérir un langage, et leur vie ne dépassait guère la première décennie. Après quelques hésitations sur le caractère héréditaire de l'affection, les résultats des premières enquêtes épidémiologiques furent en faveur d'une hérédité autosomique récessive [5] et plusieurs centaines d'enfants ont aujourd'hui été reconnus comme atteints de cette dystrophie particulière, la seconde en fréquence chez l'enfant au Japon.

Quelques années plus tard, en 1978, en Finlande, une 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]. 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 endomyosial*. 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.

Les dystrophies musculaires congénitales se présentaient ainsi comme des affections musculaires graves, diffuses, rétractiles, sans grande singularité histologique, souvent associées à des atteintes cérébrales ou sensorielles de gravité variable. Il faut ajouter que l'on a souvent inclus dans ce groupe des formes «bénignes», n'entraînant qu'un déficit modéré et stable de la motricité, ou des formes très particulières comme le *rigid spine syndrome* décrit par V. Dubowitz [12]. L'ensemble «DMC» avait donc des limites très floues, une sévérité variable, une histologie, somme toute, assez banale. Ces conditions étaient *a priori* peu favorables pour constituer

* L'endomysium est la gaine conjonctive engainant chaque fibre musculaire striée, assurant le passage des capillaires et filets nerveux, et la transmission des contractions de chaque fibre au périmysium (qui englobe des faisceaux de fibres) et à l'épimysium (qui engaine l'ensemble du muscle).

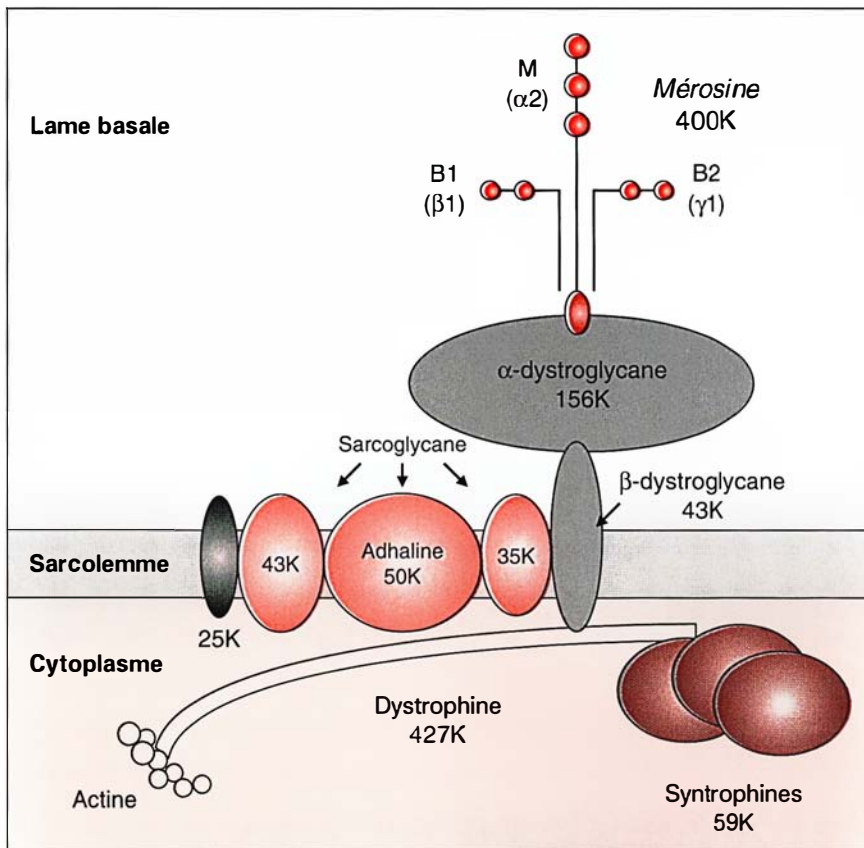


Figure 1. **Représentation schématique de la dystrophine, du complexe des protéines associées et de leurs liaisons avec la mérosine** (isoforme de la laminine présente dans la lame basale des fibres musculaires) élaborée essentiellement à partir des modèles proposés par les groupes de Kevin Campbell (Iowa City) [31] et de Eijiro Ozawa (Tokyo) [32].

Tableau I				
PRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES DONNÉES COMPARÉES DE TROIS GROUPES DE DYSTROPHIES MUSCULAIRES				
Protéine déficiente	Maladie	Localisation chromosomique	Identification du gène	Modèle animal
Dystrophine	DMD/BMD	Xp21	+	souris <i>mdx</i> chien <i>mdx</i>
Adhaline	SCARMD primaire SCARMD secondaire*	17q21 ?	+ -	- hamster?
Mérosine	DMC-M	6q2	+	souris <i>dy</i> et <i>dy^{2j}</i>
?	DMC-F	9q31-33	-	-

DMD/BMD: dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker.
 SCARMD: severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy (dystrophie musculaire de type « maghrébin »).
 DMC-M: dystrophie musculaire congénitale avec déficience en mérosine.
 DMC-F: dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama.
 * Deux nouvelles formes de SCARMD viennent d'être génétiquement caractérisées. Noguchi et al. (Science 1995; 270: 819-22) montrent que la forme liée au chromosome 13 (13q12) est due à un déficit en la protéine de 35 kDa représentée à côté de celle de l'adhaline sur la figure 1. Il s'agit d'une maladie relativement fréquente, notamment en Afrique du Nord. Lim et al., et Bonnemant et al. rapportent, quant à eux, que le déficit en protéine 43 kDa (figure 1) est la cause d'une myopathie des ceintures d'apparition plus tardive, liée au chromosome 4 (Nature Genet 1995; 11: 257-9 et 266-8). L'adhaline (m/s n° 12, vol. 10, p. 1326), la protéine de 43 kDa et celle de 35 kDa sont réunies aujourd'hui sous l'appellation sarcoglycane α , β et γ .

des groupes homogènes en vue d'une étude de génétique moléculaire. Cependant, deux facteurs ont été déterminants pour tenter cette épreuve: la gravité de la maladie – les familles demandaient la mise au point d'un conseil génétique – et sa relative fréquence: certaines études montraient en effet que près d'un tiers des hypotonies infantiles sévères d'origine neuromusculaire relevait des DMC [13]. Une coopération franco-anglaise, puis européenne fut mise sur pied en 1992, dans le cadre de l'ENMC* [14]. Elle fit rapidement apparaître que les DMC étaient particulièrement fréquentes dans des pays où l'index de consanguinité est très élevé, comme la Turquie ou la Tunisie. Des campagnes de repérage de familles informatives et de prélèvements furent mises en route dans ces pays et dans plusieurs pays occidentaux.

Mais l'histoire emprunta alors un raccourci saisissant, car la stratégie classique d'une étude de liaison par RFLP (*restriction fragments length polymorphism*) se vit « doubler », d'un côté par le hasard d'une observation clinique privilégiée au Japon et, de l'autre, par les résultats d'observations histologiques et immunocytochimiques dans notre pays. Au Japon, on releva en effet l'existence, chez un enfant atteint de DMC type Fukuyama, d'un xeroderma pigmentosum, affection dermatologique héréditaire dont la localisation génique avait été précédemment définie sur le chromosome 9 (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1023*). Une étude rapide de liaison dirigée vers ce *locus* montra qu'effectivement les DMC type Fukuyama (FCMD) étaient liées au *locus* 9q31-q33 (*m/s n° 6-7, vol. 9, p. 841; n° 1, vol. 10, p. 122*) [15].

En France, toujours dans la même logique visant à déceler au niveau de la matrice extracellulaire une anomalie caractéristique de ces dystrophies, on s'est attaché à l'étude des différentes protéines découvertes par Kevin Campbell et son équipe et formant un complexe oligomérique lié à la dystrophine (figure 1) [16]. Cette

* European Neuro-Muscular Center.

RÉFÉRENCES

12. Dubowitz V. Some unusual neuromuscular disorders. In: Walton JN, Canal N, Scarlato G, eds. *Muscle Diseases: Proceedings of an International Congress*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1970: 568-73.
13. Donner M, Rapola J, Somer H. Congenital muscular dystrophy: a clinico-pathological and follow up study of 15 patients. *Neuropædiatrie* 1975; 6: 239-58.
14. Dubowitz V. 22nd ENMC sponsored workshop on Congenital Muscular Dystrophy held in Baarn, the Netherlands, 14-16 May 1993. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 75-81.
15. Toda T, Segawa M, Nomura Y, Nonaka I, Masuda K, Ishihara T, Suzuki M, Tomita I, Origuchi Y, Ohno K, Misugi M, Sasaki Y, Takada K, Kawai M, Otani K, Murakami T, Saito K, Fukuyama Y, Shimizu T, Kanazawa I, Nakamura Y. Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nature Genet* 1993; 5: 283-6.
16. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Ervasti JM, Leveille CJ, Slaughter CA, Sernett SW, Campbell KP. Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to extracellular matrix. *Nature* 1992; 355: 696-702.
17. Matsumura K, Tomé FMS, Collin H, Azibi K, Chaouch M, Kaplan JC, Fardeau M, Campbell KP. Deficiency of the 50 K dystrophin-associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Nature* 1992; 359: 320-2.
18. Aumailley M, Verando P. Structure et pathologie des membranes basales. *médecine/sciences* 1993; 9: 926-33.
19. Hayashi YK, Engvall E, Arikawa-Hirasawa E, Goto K, Hoga R, Nonaka I, Sugita H, Arahata K. Abnormal localization of laminin subunits in muscular dystrophies. *J Neurol Sci* 1993; 119: 53-64.
20. Tomé FMS, Evangelista T, Leclerc A, Sunada Y, Manole E, Estournet B, Barois A, Campbell KP, Fardeau M. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *CR Acad Sci Paris Ser III* 1994; 317: 351-7.
21. Vuolteenaho R, Nissinen M, Sainio K, Byers M, Eddy R, Hirvonen H, Shows TB, Sariola H, Engvall E, Trygvason K. Human laminin M chain (merosin): complete primary structure, chromosomal assignment, and expression of the M and A chain in human fetal tissues. *J Cell Biol* 1994; 124: 381-94.
22. Hillaire D, Leclerc A, Fauré S, Topaloglu H, Chiannilkulchai N, Guicheney P, Grinas L, Legos P, Philpot J, Evangelista T, Routon MC, Mayer M, Pellissier JF, Estournet B, Barois A, Hentati F, Feingold N, Beckmann JS, Dubowitz V, Tomé FMS, Fardeau M. Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1657-61.
23. Fardeau M, Tomé FMS. Clinical and immunocytochemical evidence of heterogeneity in classical (occidental) congenital muscular dystrophies. *Brain Dev* 1996 (sous presse).
24. 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.
25. Topaloglu H, Evangelista T, Gögüs S, Yazlar K, Tomé FMS. Merosin and clinical characteristics of congenital muscular dystrophy in an unselected group of Turkish patients. *Brain Dev* 1996 (sous presse).
26. 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 models for muscular dystrophy: defect of laminin 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.
27. 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.
28. Xu, H, Christmas P, Wu XR, Wever UM, Engvall E. Defective muscle basement membrane and lack of M-laminin in the dystrophic *dy/dy* mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5572-6.
29. Bradley WG, Jenkinson M. Neural abnormalities in the dystrophic mouse. *J Neurol Sci* 1975; 25: 249-55.
30. Law PK, Goodwin TG, Li HJ, Ajamoghli G, Chen M. Myoblast transfer improves muscle genetics/structure/function and normalizes the behavior and life-span of dystrophic mice. *Adv Exp Med Biol* 1990; 280: 75-88.
31. Campbell KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 1995; 80: 675-9.
32. 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.

étude a déjà permis la reconnaissance d'une déficience en adhaline (glycoprotéine de 50 kDa associée à la dystrophine) dans les dystrophies musculaires sévères de l'enfant, de transmission autosomique récessive (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1326*) (Tableau I) [17]. Dans les dystrophies type Fukuyama, Arahata *et al.* avaient constaté certaines anomalies du marquage sarcolemmique par les anticorps antidystrophine, et noté une diminution inconstante et variable du marquage de la mérosine, variant de la laminine spécifique du tissu musculaire (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1285*) [18, 19]. La mérosine (laminine-2) est formée de trois chaînes : M ($\alpha 2$), B1 ($\beta 1$) et B2 ($\gamma 1$). L'analyse systématique faite dans notre groupe avec les différents anticorps dirigés contre ces différentes chaînes a montré que, dans certaines DMC, le déficit en mérosine était en fait complet, alors que le marquage sarcolemmique par des anticorps dirigés contre la dystrophine, les DAG (*dystrophin-associated glycoproteins*) et les autres chaînes de la laminine était normal, à l'exception du marquage de la chaîne A de la laminine qui montrait que celle-ci était surexprimée par rapport aux contrôles (*figure 2*). La déficience en mérosine était confirmée par *Western blot* [20].

La localisation génique de la chaîne M de la mérosine étant connue au niveau du chromosome 6 [21], l'étude d'un ensemble de familles informatives constitué à partir de familles turques et françaises a pu être dirigée initialement vers ce *locus* candidat, en même temps que vers le *locus FCMD* sur le chromosome 9. Cet ensemble a été divisé en deux groupes selon la présence ou l'absence de mérosine étudiée par les techniques immunocytochimiques. La recherche de plages d'homozygotie a été positive chez les familles déficientes en mérosine. Par l'analyse de liaison, le groupe de ces familles a donné un *lod score* de 5,56 à $\theta = 0$ pour le *locus* situé sur le chromosome 6 en 6q2. Le groupe des familles non déficientes en mérosine a donné des *scores* d'exclusion, aussi bien pour ce *locus* que pour le *locus FCMD* du chromosome 9 [22]. Il est clair que l'attribution définitive de la responsabilité du gène de la mérosine dans ce type de DMC attendra la détection de muta-

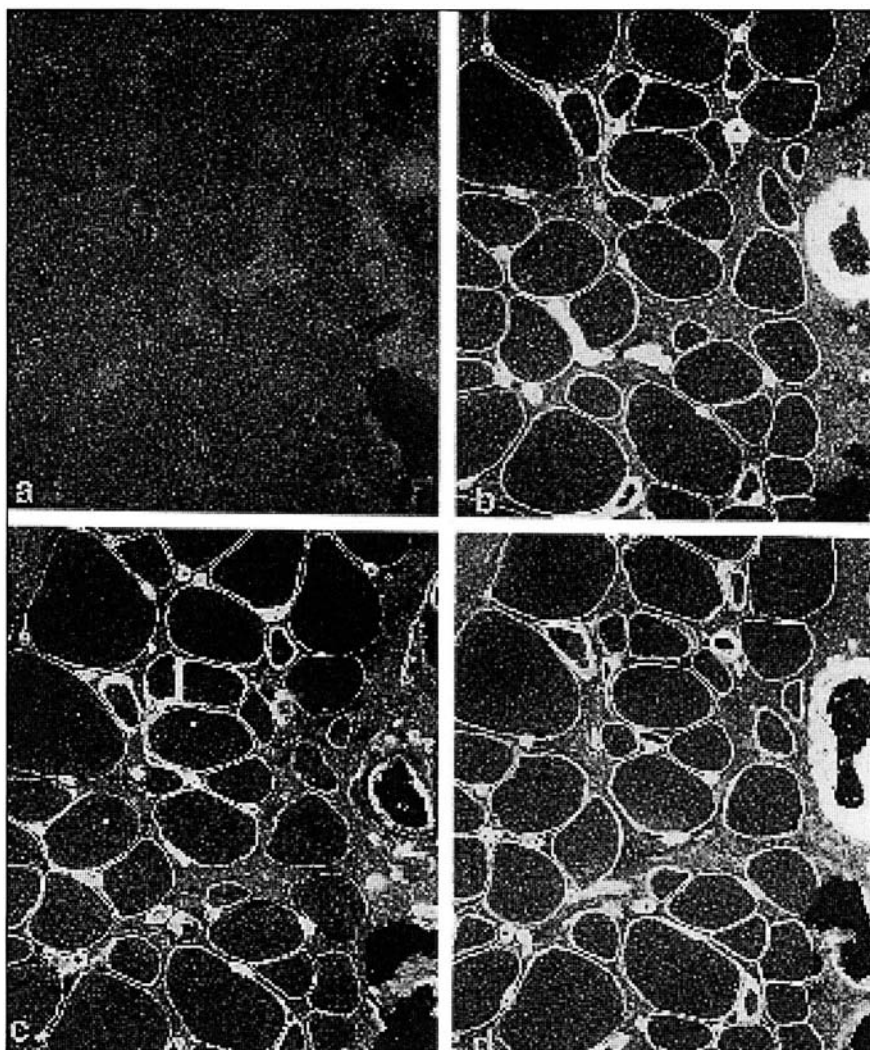


Figure 2. **Analyse immunocytochimique des chaînes M ($\alpha 2$), A ($\alpha 1$), B1 ($\beta 1$) et B2 ($\gamma 1$) de la laminine dans le muscle d'un enfant atteint de dystrophie musculaire congénitale. Déficience complète en mérosine (chaîne M) et surexpression de la chaîne A de la laminine au pourtour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

tions de ce gène dans les familles décrites*.

La déficience en mérosine, retrouvée aujourd'hui par nous dans une quinzaine d'observations, ne concerne qu'environ la moitié des cas étudiés de DMC [23]. Cependant, de façon

remarquable, les DMC avec déficience en mérosine forment un ensemble cliniquement assez homogène au milieu du groupe confus des DMC. Elles sont en effet caractérisées par une révélation clinique très précoce, des rétractions très intenses, un retard marqué des acquisitions motrices, un éveil intellectuel satisfaisant, des concentrations sériques de créatine kinase élevées dans la période initiale de la maladie, une évolution relativement stable, et par la présence pratiquement constante d'anomalies de la substance blanche

cérébrale en IRM. Au contraire, les DMC sans déficit en mérosine sont beaucoup plus hétérogènes dans leur sémiologie et leur pronostic; les quelques cas examinés en IRM ne présentent pas d'altérations cérébrales décelables. Des différences identiques entre ces deux groupes ont été relevées dans les séries anglaise et turque [24, 25]. Les DMC avec déficit en mérosine paraissent donc bien former un sous-groupe défini cliniquement, biologiquement et génétiquement par rapport aux différentes entités encore rassemblées sous le sigle DMC.

La recherche d'un modèle animal a été également couronnée de succès. La souche de souris dystrophique 129 *dy/dy* était connue depuis 1955. L'étude de différents modèles animaux de dystrophie musculaire a permis de reconnaître que cette souris était déficiente en mérosine (*m/s n° 8/9, vol. 10, p. 919*) [26-28]. Il est intéressant de noter que cette souris avait été récusée comme modèle de dystrophie musculaire lorsqu'on avait découvert qu'elle présentait également une anomalie de myélinisation des racines rachidiennes [29]. Or cette anomalie se comprend mieux aujourd'hui si l'on sait que la mérosine est normalement exprimée au niveau de ces racines; de même, elle a été détectée dans la substance blanche cérébrale. Une variante de cette souche, la souris *dy²¹/dy²¹*, ayant une déficience partielle en mérosine, a déjà fait l'objet de travaux expérimentaux, et montré en particulier une amélioration remarquable après greffe de cellules myogéniques [30]. La confirmation de ce résultat s'impose aujourd'hui.

Ainsi, d'un champ confus, aux limites incertaines, intrigant par la fréquence de l'association à des anomalies du développement cérébral, est née une nouvelle entité, aux contours cliniques bien définis, avec une définition moléculaire – l'absence d'une isoforme de la laminine, la mérosine – une localisation génique et un modèle animal. Qui, il y a seulement deux ans, aurait mis en *pen-ny* sur un tel dénouement? ■

* Une telle démonstration vient d'être apportée par Helbing-Leclerc et al., dans le cadre d'une étude coopérative réunissant des chercheurs français (Inserm U. 153, hôpital Pitié-Salpêtrière, Généthron), finlandais (Oulu) et turcs (Ankara) [Nature Genet 1995; 11 : 216-8.] Michel Fardeau, co-auteur de cet article, dirige l'U. 153 de l'Inserm.

Summary

Congenital muscular dystrophies: a breakthrough

Congenital muscular dystrophies (CMD) are amongst the most disabling muscular dystrophies; they are characterized by neo-natal hypotonia, diffuse muscular atrophy, multiple contractures and joint difformities, and generally have a severe evolution. About one-third of neonatal hypotonias of neuromuscular origin are due to CMDs. They form a heterogeneous group, frequently associated with marked brain developmental abnormalities, particularly in the entities described in Japan by Fukuyama and in Finland by Santavuori. In patients from Western countries, intellectual functions are usually preserved, and limited to white matter changes detected with brain imaging technics. The marked increase of endomysial collagen on the muscle biopsies led to investigate the different components of the extracellular matrix. A complete deficiency in merosin (laminin-2, made of $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ laminin chains) was discovered in an important proportion of cases of Western «classical» CMD. In general, these cases had a more severe clinical presentation and evolution than the merosin non-deficient cases; moreover almost all cases had white matter brain abnormalities. The merosin-deficient CMD was found to map on the chromosome 6q2, in a 16 cM interval where the M (or α_2) chain gene was localized. Merosin non-deficient CMD did not map on this region, neither on the 9q31-33 where the Fukuyama's CMD was previously localized. An animal model of merosin deficiency has been rediscovered, the *dy/dy* mouse, allowing to develop future therapeutic strategies.

TIRÉS À PART

M. Fardeau.