

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs)

Myopathies reliées au collagène VI

Octobre 2022

Centre de Référence des maladies neuromusculaires

Synthèse à destination du médecin traitant

Les myopathies liées au déficit en collagène VI (COL6-related myopathies ou COL6-RM) représentent un groupe de myopathies dont l'expression clinique s'étend des formes sévères et précoces débutant dans l'enfance (dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich, UCMD) aux formes plus modérées (myopathie de Bethlem, BM), en passant par des formes « intermédiaires ». La prévalence précise n'est pas connue mais les myopathies COL6-RM comptent parmi les myopathies des ceintures les plus fréquentes. Ces myopathies sont dues à des anomalies de l'expression du collagène de type VI (COLVI), une protéine clé de la matrice extracellulaire (MEC) formée par l'assemblage de 3 chaînes ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$), codées par trois gènes différents : *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*. Chez l'homme, la chaîne $\alpha 3$ peut être remplacée par une chaîne $\alpha 5$ ou $\alpha 6$, codée par les gènes *COL6A5* et *COL6A6*. Ainsi les microfibrilles de COLVI peuvent être composées d'une combinaison de chaîne suivantes soit: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 6$ ou encore $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 5$ et ces combinaisons peuvent s'associer dans des microfibrilles mixtes. A ce jour, aucune mutation des gènes *COL6A5* et *COL6A6* n'a été rapportée associée aux myopathies COLVI, mais des variants ont été identifiés dans différents phénotypes (cancer du poumon, dermatite atopique, prurigo, rétinite pigmentaire...).

Transmises selon un mode autosomique récessif ou dominant, les mutations d'un de ces 3 gènes, *COL6A1*, *COL6A2* ou *COL6A3*, entraînent soit une perte de fonction, soit un effet dominant-négatif.

Les premiers symptômes sont parfois observés dès la naissance ou la petite enfance (hypotonie néonatale, retard du développement moteur) mais peuvent aussi n'apparaître qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte dans les formes moins sévères.

Le tableau clinique se caractérise par une faiblesse à prédominance proximale et axiale, des rétractions articulaires et du rachis, associées à une hyperlaxité distale et des anomalies cutanées caractéristiques (*i.e.* peau granuleuse, cicatrices chéloïdes). La présence et l'évolution des rétractions articulaires sont très caractéristiques. Les localisations des rétractions sont diffuses et très progressives pour la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (épaules, coudes, poignets, hanches, genoux et chevilles), tandis que dans les formes plus tardives (Bethlem, intermédiaires) elles peuvent parfois seulement être localisées aux fléchisseurs des doigts et des tendons d'Achille. Une hyperlaxité distale des articulations interphalangiennes proximales ou distales se mêlent aux rétractions notamment au début de la maladie.

D'autres manifestations orthopédiques sont la rigidité spinale, qui évolue chez les enfants les plus sévèrement atteints vers une scoliose (typiquement en cyphose), et les déformations des pieds (plats chez l'enfant, creux dans l'évolution chez l'adulte). Une insuffisance respiratoire de sévérité variable est également associée au tableau. Concernant l'évolution, dans les formes sévères infantiles, la progression de la faiblesse musculaire et des rétractions entraîne un arrêt de développement moteur (absence d'acquisition de la marche) ou une perte de la marche avant l'âge adulte. La marche est souvent préservée à l'âge adulte pour les patients ayant des formes moins sévères (phénotype Bethlem) mais à partir de l'âge de 40 ans, on assiste progressivement à un déclin de la fonction motrice et des capacités fonctionnelles. L'évolution respiratoire est parallèle à l'évolution motrice et orthopédique. Les rétractions intercostales conduisent à un enraidissement de la cage thoracique avec une insuffisance respiratoire restrictive progressive constante chez l'enfant. De plus, tous les patients

présentent une fatigabilité du diaphragme, avec un risque accru de défaillance respiratoire lors des infections ou des interventions nécessitant une sédation ou anesthésie.

Le diagnostic repose sur le phénotype clinique, notamment l'examen neuromusculaire et cutané, et les examens complémentaires, tels que l'imagerie musculaire montrant une atrophie graisseuse siégeant à la périphérie des muscles, très évocatrice de la pathologie. Les études génétiques permettent de confirmer le diagnostic. Actuellement, les gènes *COL6A1-3* sont inclus dans différents panels de gènes, permettant le diagnostic moléculaire *via* le séquençage haut débit (SHD, ou NGS pour next-generation sequencing). Néanmoins, le diagnostic des COL6-RM reste un défi, notamment lorsque des variants de signification incertaine sont identifiés. Leur interprétation reste compliquée, même après une étude de la ségrégation familiale, et nécessite fréquemment une confrontation clinico-biologique, voire des analyses complémentaires réalisées en collaboration avec des équipes de recherche comme l'analyse de la sécrétion du collagène VI par des techniques d'immunomarquage sur cultures de fibroblastes primaires obtenus à partir d'une biopsie cutanée.

La prise en charge pluri-disciplinaire devrait être coordonnée par un neurologue ou neuropédiatre, spécialiste des maladies neuromusculaires, idéalement dans le cadre d'un centre de référence ou de compétence de la filière FILNEMUS, et comporte plusieurs objectifs :

- 1) Surveiller l'atteinte musculaire et orthopédique (flessum des hanches et des genoux, flessum des coudes, rétractions des poignets et des doigts, déformités des pieds, scoliose), afin de mettre en place une prise en charge rééducative (kinésithérapie, ergothérapie, balnéothérapie), orthopédique (attelles, corset) et éventuellement chirurgicale, qui permettra de prévenir, ralentir, stabiliser ou traiter les complications (scoliose, rétractions, difficultés manuelles). Ces traitements visent à optimiser les capacités fonctionnelles, tout en essayant de préserver l'autonomie du patient et de réduire au maximum l'impact sur la vie personnelle, scolaire et/ou professionnelle, améliorant ainsi la qualité de vie
- 2) Surveiller annuellement les capacités respiratoires diurnes (fonction respiratoire par spirométrie, gaz de sang si la fonction est diminuée) et nocturnes (oxycapnographie, polysomnographie) afin de détecter précocement le besoin d'un support ventilatoire. Chez l'enfant, l'enraidissement de la cage thoracique est traité par des appareils d'hyperinsufflation (alpha 300®) qui permettent d'optimiser la croissance thoraco-pulmonaire dans les premières années de la vie. En cas de décompensation respiratoire, les techniques de désencombrement pulmonaire (assistance de toux, percussionnaire) sont indispensables, ainsi que le traitement précoce des infections.
- 3) Surveillance et prise en charge nutritionnelle (dénutrition chez les patients avec atteinte respiratoire sévère, obésité après la perte de la marche)

Cette prise en charge s'effectue en lien avec les professionnels médicaux et paramédicaux impliqués dans le parcours de soins : médecin traitant, neurologue ou neuropédiatre, médecin rééducateur, ergothérapeute, pneumologue, chirurgien orthopédique, réanimateur, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, assistant social.

Informations utiles

Centre de Référence des maladies neuromusculaires:

Coordonnatrice: Dr Tanya STOJKOVIC.

Centre de Référence « Nord-Est-Ile de France ».

Service de neuromyologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP.

47-83 boulevard de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

Tel: +33 (0)1 421637 76

Fax: +33 (0)1 42 16 37 93

Email : tanya.stojkovic@aphp.fr

Filière maladie rare : FILNEMUS

<http://www.filnemus.fr>

Centre de coordination :

Pr Sharam Attarian

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Service de Neurologie

Hôpital de La Timone

264 rue Saint Pierre - 13005 Marseille

Téléphone: 04 91 38 73 68

Email : FiliereFILNEMUS@ap-hm.fr

Associations de patients

- Association Française des Myopathies (AFM) -Telethon : <https://www.afm-telethon.fr/>
- Association internationale CureCMD : <https://www.curecmd.org/collagen-vi-ullrich-bethlem>
- Muscular Dystrophy Association : MDA.org

Global Registry for COL6-related dystrophies : Home - Global COL6 Patient Registry (collagen6.org)