

La LGMD R21 liée au gène *POGLUT1* : une myopathie ultra-rare aisément reconnaissable grâce à la biopsie et à l'imagerie musculaires

Edoardo Malfatti

Résumé

Dans cet article [1], un consortium international de spécialistes de pathologie neuromusculaire coordonné par Carmen Paradás, neurologue à Séville (Espagne), rapporte une série de 15 patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD pour *limb girdle muscular dystrophy*) de type R21 (OMIM# 617232). Cette forme autosomique récessive de LGMD est liée à des mutations bi-alléliques du gène *POGLUT1* codant la protéine O-glucosyltransférase 1 [1].

La protéine O-glucosyltransférase 1 est l'une des principales enzymes responsables de la glycosylation du domaine extracellulaire des récepteurs Notch. Parmi eux, NOTCH1 antagonise la myogenèse et maintient les cellules satellites (SC) à l'état quiescent [2]. Les SC sont des cellules souches adultes du muscle et des contributeurs majeurs à la croissance, à la réparation et la régénération musculaire après une lésion [3].

Les quinze patients rapportés étaient issus de neuf familles, dont quatre consanguines, provenant d'Espagne, de Bulgarie, d'Italie, d'Allemagne, des États-Unis, d'Iran et des Émirats Arabes Unis. Ils étaient porteurs au total de dix variants pathogènes du gène *POGLUT1*, dont neuf faux-sens et un non-sens, à l'état homozygote ou hétérozygote composite, identifiés grâce à des techniques de séquençage à haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*).

Pour la plupart des patients, le début des symptômes survenait à l'âge adulte (58,3 % au cours de la deuxième décennie, 25 % au cours de la troisième et 16,6 % au cours de la 4-5^e). Un seul patient présentait une forme congénitale avec un début avant l'âge de trois ans.

En général, le tableau clinique était celui d'une myopathie des ceintures avec une nette prédominance de la faiblesse musculaire aux membres inférieurs et une progression lente. Sept patients (46,6 %) avaient perdu la marche entre 30 et 50 ans. Onze patients présentaient une *scapula alata*. Le patient avec un début très précoce avait présenté une hypotonie néonatale suivie d'une faiblesse proximale lentement progressive détectée après l'acquisition de la marche et accompagnée de rétractions musculo-tendineuses. Il présentait aussi une atteinte des muscles

faciaux, un palais ogival, un ptosis et une voix nasonnée.

Six patients avaient une atteinte respiratoire restrictive détectée à l'âge adulte, dont deux ont nécessité la mise en place d'une ventilation non-invasive nocturne. Aucune atteinte cardiaque, systémique ou des muscles d'innervation bulbaire n'a été détectée. Chez quatre sujets, le taux sérique de CPK était normal ou légèrement élevé (2 à 6 fois la normale). Des études en imagerie musculaire (IRM ou tomodensitométrie) des membres inférieurs réalisées chez 11 des 15 patients montraient constamment un profil très particulier d'involution fibro-adipeuse partielle des muscles de la cuisse, décrit comme « de l'intérieur vers l'extérieur » et touchant spécifiquement et principalement les muscles vaste externe, vaste interne et intermédiaire, ainsi que le compartiment postérieur de la cuisse et les muscles jumeaux des jambes.

L'analyse immunohistochimique (IHC) de neuf biopsies musculaires montrait une diminution de la glycosylation de l' α -dystroglycane membranaire. L'analyse des protéines en *western blot* a également mis en évidence une expression réduite du domaine intracellulaire de NOTCH1 (IDN1). L'IHC avait aussi révélé un appauvrissement en cellules PAX7⁺, un marqueur propre aux SC, en parfaite concordance avec le rôle capital de la voie de signalisation Notch dans la régulation de la maintenance des SC.

Les auteurs ont pu aussi montrer une diminution de la prolifération des myoblastes en culture qui présentaient aussi une différenciation prématurée. En outre, des études *in vivo* et *in vitro*, dans des modèles de mouche drosophile exprimant les mêmes mutations *POGLUT1* que celles rencontrées chez les patients, ont confirmé la diminution de l'activité myogénique des SC.

Commentaire

Cet article décrit de façon très complète les caractéristiques d'une cohorte internationale de 15 patients atteints d'une myopathie ultra-rare due à des mutations du gène *POGLUT1*.

D'un point de vue stratégique, on remarque l'importance de travailler en réseau afin de caractériser une cohorte de patients atteints d'une myopathie

Edoardo Malfatti
Centre de Référence
Maladies Neuromusculaire
Paris-Est-Île-de-France,
CHU Raymond-Poincaré
Paris Ouest, U1179
UVSQ-Inserm Handicap
Neuromusculaire :
Physiologie, Biothérapie
et Pharmacologie
appliquées, UFR des
sciences de la santé
Simone Veil, Université
Versailles-Saint-Quentin-
en-Yvelines, France

Contact
edoardo.malfatti@aphp.fr

ultra-rare et d'extrapoler des observations spécifiques. Réunir cliniciens et scientifiques de différents horizons (neurologues, généticiens, radiologues, anatomopathologistes spécialistes du muscle, et chercheurs) constitue un atout maître dans le domaine de la recherche translationnelle.

D'un point de vue clinique, la myopathie liée à *POGLUT1* se traduit le plus souvent par une faiblesse musculaire des ceintures très évocatrice d'une LGMD classique sans spécificités phénotypiques permettant de la distinguer des autres au premier abord [4]. La présence, parmi les 15 patients étudiés, d'un individu avec un phénotype évoquant plutôt une myopathie congénitale renforce cette idée. Cependant, certains éléments sont atypiques pour une authentique LGMD : 1) les taux de CPK sont normaux chez la plupart des patients ; 2) les biopsies musculaires, tout au moins sur la base des images incluses dans l'article, ne montrent pas de signes typiques d'une dystrophie telle que définie par la triade nécrose/régénération, fibrose, et augmentation du tissu adipeux [5].

L'analyse en IHC de la biopsie musculaire a un rôle important dans la démarche diagnostique surtout si on a la possibilité de tester la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. La protéine codée par *POGLUT1* est une O-glucosyltransférase responsable de la glycosylation de nombreuses protéines dont l'alpha-dystroglycane. Les mutations de cette protéine provoquent une hypoglycosylation secondaire qui n'est pourtant pas tout à fait comparable à celle observée avec les 18 gènes connus associés aux dystroglycanopathies [6]. Pour autant, l'interprétation des résultats de ces études de glycosylation en IHC est loin d'être simple [5], ce d'autant que ces études sont peu répandues dans les laboratoires d'histopathologie musculaire de l'hexagone.

Les données d'imagerie musculaire sont plus frappantes et facilement reconnaissables. L'aspect de

dégénérescence graisseuse partielle des muscles décrit comme « de l'intérieur vers l'extérieur » est très spécifique, au moins dans les phases précoces de la maladie, et à condition de disposer d'un myo-radiologue entraîné. Les auteurs avertissent toutefois sur le risque de confusion avec les myopathies rétractiles de type « collagénopathie » liée au COLVI [7], celles-ci ayant, selon nous, un aspect plutôt dehors-dedans.

Au niveau physiopathologique, les biopsies de ces patients apportent d'autres indices intéressants en mettant en évidence un appauvrissement en cellules satellites PAX7⁺ et une réduction de l'expression du domaine intracellulaire de NOTCH1 (NICD). L'hypoglycosylation de NOTCH1 est, quant à elle, à l'origine d'une altération de la prolifération et de la différenciation des cellules souches, et de la dégénérescence musculaire liée à la mutation p.D233E de *POGLUT1* [1].

En conclusion, le défaut de la protéine O-glucosyltransférase 1 provoque une altération de la glycosylation de NOTCH, laquelle entraîne une déplétion des cellules satellites musculaires. Il reste cependant à identifier et à comprendre la séquence des événements conduisant de la mutation au déficit musculaire.

Une approche diagnostique intégrée comprenant analyse clinique détaillée, imagerie musculaire et biopsie musculaire devrait permettre de reconnaître aisément la myopathie, pourtant ultra-rare, liée au gène *POGLUT1*, et orienter les études génétiques en conséquence.

POGLUT1-linked LGMD, a megare rare myopathy easily recognizable on muscle biopsy and imaging

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Servian-Morilla E, Takeuchi H, Lee TV, Clarimon J, Mavillard F, Area-Gomez E, et al. A *POGLUT1* mutation causes a muscular dystrophy with reduced Notch signaling and satellite cell loss. *EMBO Mol Med* 2016 ; 8 : 1289-309.
2. Baghdadi MB, Castel D, Machado L, Fukada SI, Birk DE, Relaix F, Tajbakhsh S, Mourikis P. Notch/CollagenV/CalcR reciprocal signalling retains muscle stem cells in their niche. *Nature* 2018 ; 557 : 714-8.
3. Morgan J, Partridge T. Skeletal muscle in health and disease. *Dis Model Mech* 2020 ; 6 : 13.
4. Straub V, Murphy A, Udd B. 229th ENMC international workshop. *Limb girdle muscular dystrophies-nomenclature and reformed classification*. Naarden, The Netherlands, 17-19 March 2017. *NMD* 2018 ; 28 : 702-10.
5. Malfatti E, Romero NB. Pathology of muscular diseases. Handbook of clinical neuropathology. *Handb Clin Neurol* 2017 ; 145 : 429-51.
6. Muntoni F, Torelli S, Wells DJ, Brown SC. Muscular dystrophies due to glycosylation defects: diagnosis and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2011 ; 24 : 437-42.
7. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, Knight R, Pane M, Kinali M, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 303-10.