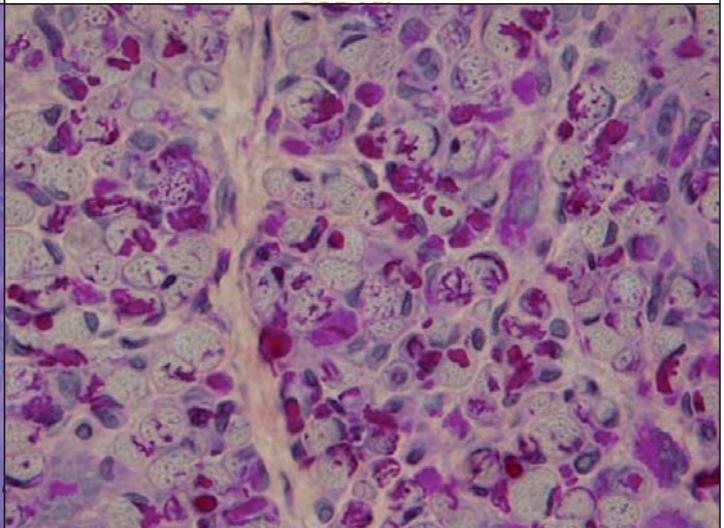
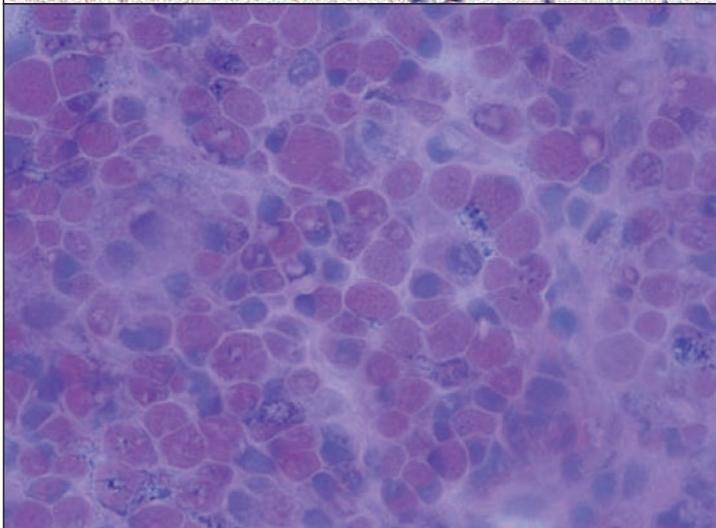
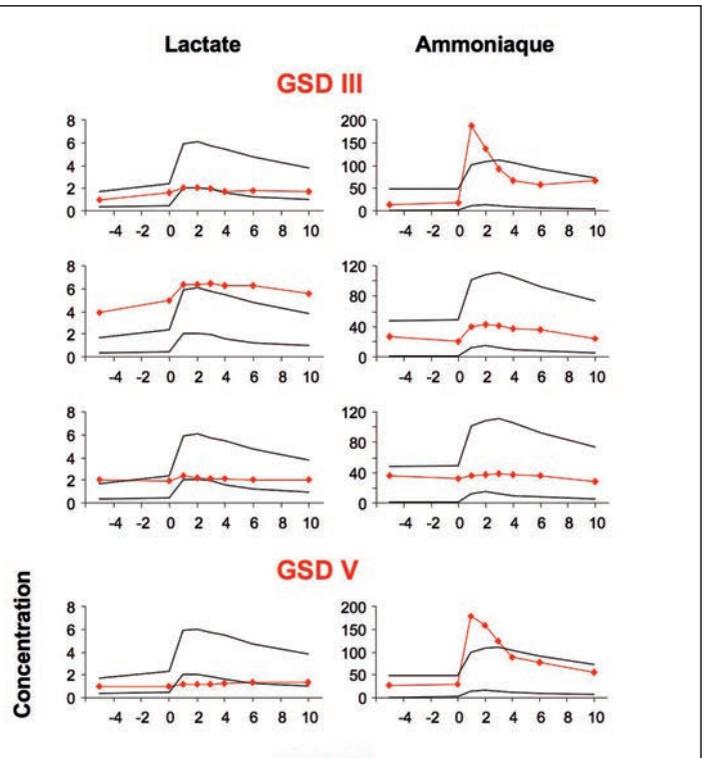
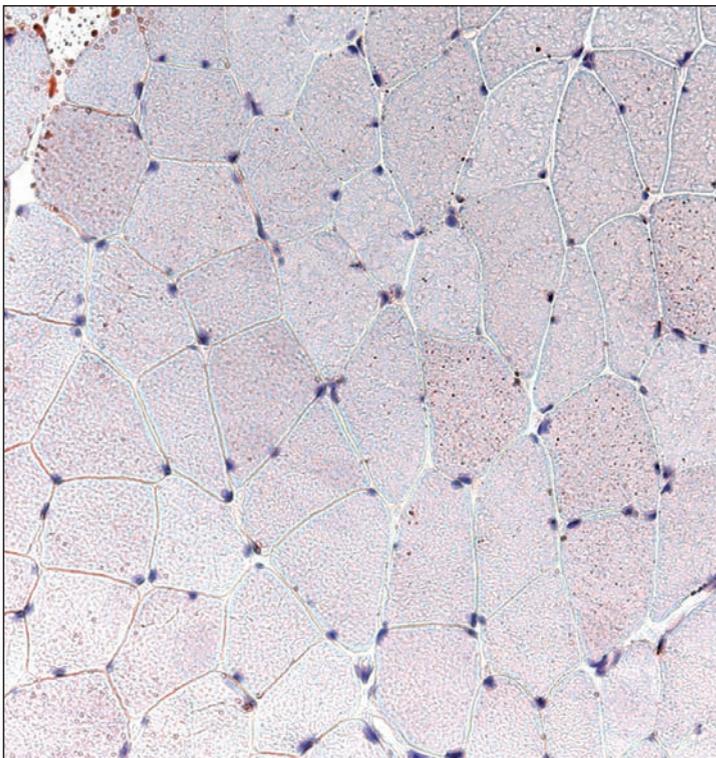


# Les cahiers de **myologie**

Mise au point :  
Rhabdomyolyses  
aiguës et  
environnement



N° 11 - octobre 2014



# Les cahiers de myologie

N° 11 OCTOBRE 2014

## Rédaction

### Directrices de publication

Laurence Tiennot-Herment  
Françoise Chapon

### Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau  
J. Andoni Urtizberea

### Directeurs adjoints de la rédaction

Jean-Claude Kaplan  
Guillaume Bassez

### Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol  
Edwige Biard

### Documentation

Christiane Bel

## Correspondance

### SFM

chapon-f@chu-caen.fr

### AFM-Téléthon

BP 59 - 91002 Evry cedex  
cahiersdemyologie@afm-telethon.fr

### Siège social

Institut de Myologie  
75651 Paris cedex 13

### Conception

Sequoia (Makheia Group)

### Mise en page et Impression

Kremlin-Lino - 01 46 63 18 36

### Parution

2 numéros/an

Prix du numéro : 18 €

ISSN 2108-2219

## Réseau des correspondants

*Algérie* : Meriem Tazir

*Allemagne* : Hans H. Goebel

*Argentine* : Alberto L. Rosa,

Ana Lia Taratuto

*Belgique* : Peter Van den Bergh

*Bénin* : Jules Alao

*Bésil* : Edmar Zanoteli

*Canada* : Jean-Pierre Bouchard

*Chili* : Jorge A. Bevilacqua

*Chypre* : Kyroula Christodoulou

*Costa-Rica* : Maria Quesada

*Croatie* : Nina Canki-Klein

*Espagne* : Carmen Navarro

*Etats-Unis* : Kevin Flanigan

*Finlande* : Carina Wallgren-

Pettersson

*Italie* : Corrado Angelini

*Japon* : Keiko Ishigaki

*Liban* : André Mégarbané

*Maroc* : Ilham Slassi

*Mexique* : Rosa-Elena Escobar

*Pérou* : Ricardo Fujita

*Royaume-Uni* : Kate Bushby

*Russie* : Valery Kazakov

*Suède* : Anders Oldfors

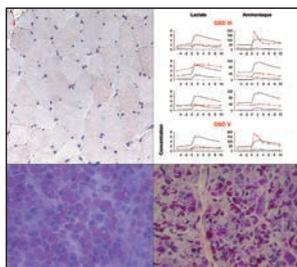
*Suisse* : Thierry Kuntzer

*Tunisie* : Fayçal Hentati

*Uruguay* : Mario Medici

## COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine  
Gisèle Bonne  
Serge Braun  
Gillian Butler-Browne  
Jamel Chelly  
Bernard Clair  
Jean-Marie Cuisset  
Isabelle Desguerre  
Claude Desnuelle  
Christian Devaux  
Denis Duboc  
Brigitte Estournet  
Bruno Eymard  
Léonard Féasson  
Xavier Ferrer  
Luis Garcia  
Marcela Gargiulo  
Romain Gherardi  
Frédéric Gottrand  
Emmanuelle Guiraud  
Jean-Yves Hogrel  
Nathalie Koulmann  
Martin Krahn  
Olivier Lantieri  
Leïla Lazaro  
France Leturcq  
Joël Lunardi  
Judith Melki  
Nadine Pellegrini  
Isabelle Pénisson-Besnier †  
Yann Péréon  
Jean Pouget  
Pascale Richard  
Hélène Rivière  
Norma Romero  
Emmanuelle Uro-Coste  
Jean-Thomas Vilquin  
Louis Viollet  
Karim Wahbi



En haut, à gauche : histologie du muscle (deltoïde) d'un patient avec un déficit en aldolase A. La coloration à l'huile rouge révèle l'accumulation de gouttelettes lipidiques principalement dans les fibres de type 1.

En haut, à droite : profils du Grip Test dans plusieurs glycogénoses (les concentrations sont données pour le lactate en mmol/l et pour l'ammoniaque en µmol/l).

En bas : biopsie musculaire : [congélation dans l'isopentane et HE x 20 ; à droite : PAS-diastase x 20] : accumulation de sucres non glycogéniques et vacuoles autophagiques.

Les Cahiers de Myologie et les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site internet de la Société Française de Myologie [www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



## Filière Nationale de Santé Neuromusculaire FILNEMUS : un Livre Blanc

**V**ingt-trois Filières Nationales de Santé Maladies Rares sont identifiées. C'est le bilan, à la date d'aujourd'hui, des réponses à l'appel à projet DGOS/PF2/2013/ 306

du 29 juillet 2013 relatif à la structuration des Filières de Santé Maladies Rares prévues par le deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014. Parmi celles-ci, le projet de Filière Nationale de Santé des Maladies Neuromusculaires, co-écrit par les représentants de CORNEMUS et de l'AFM-Téléthon, a été validé par le comité permanent du COS-PRO (comité de suivi et de prospective du Plan Maladies Rares) le 7 février dernier. C'est la date de naissance de FILNEMUS, dont Jean Pouget est le responsable de l'animation.

En réponse au cahier des charges, la Filière FILNEMUS a proposé une organisation en commissions et défini son plan d'action pour l'année « 1 » de son existence : mettre en place les commissions et le comité de coordination ; élaborer une charte de fonctionnement ; élaborer un programme d'actions pour les quatre années à venir ; réaliser un état des lieux de la Filière de Santé Maladies Neuromusculaires en vue de la publication d'un Livre Blanc ; définir des indicateurs de performance ; tenir la première Journée de la Filière Santé des Maladies Neuromusculaires ; rédiger les premiers PNDS des maladies neuromusculaires ; créer une *Newsletter* et un site *web* « Filière ».

Les objectifs sont ambitieux, d'autant que le circuit de financement mis en place par la DGOS pour l'année « 1 » est loin d'être simple et opérationnel. Ce financement doit transiter par l'ARS PACA avant de parvenir à la structure hospitalière d'appartenance du coordinateur de la Filière, en l'occurrence l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille. Ceci n'est pas encore fait. Il faudra ensuite que l'établissement hospitalier puisse être le gestionnaire *ad hoc* des activités de la Filière, ce qui n'est pas aisé car les

activités d'une Filière ne sont pas exactement celles d'une structure de soins.

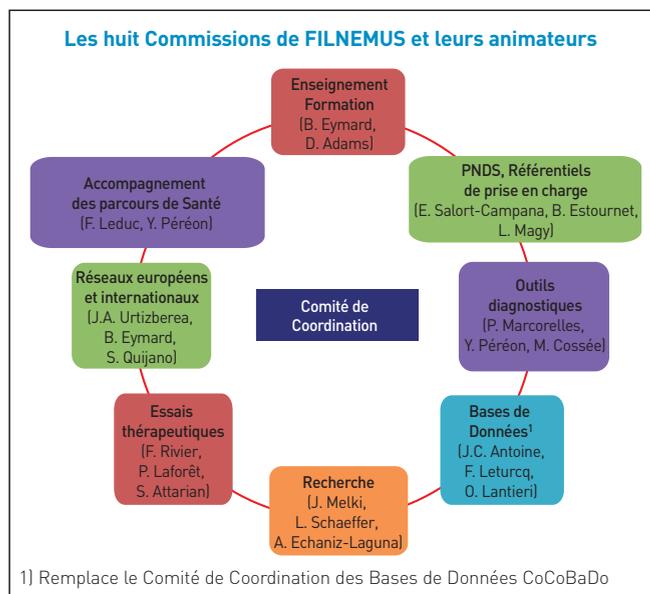
Les animateurs des huit Commissions de FILNEMUS se sont réunis le 17 septembre dernier à l'Institut de Myologie. La feuille de route a été partagée. La première tâche consiste à réaliser un état des lieux dans le périmètre de compétence de chacune des commissions, afin d'identifier les points forts et les points faibles de notre Filière. Cet état des lieux sera la base du Livre Blanc et le socle des objectifs des plans d'actions pour les années à venir.

Une dynamique est enclenchée, il faut maintenant faire vivre cette Filière avec volontarisme et la participation de tous. Rien n'est acquis, FILNEMUS ne sera que ce que nous

en ferons. Avec l'implication énergique de chacun, ce sera un bel outil au service des malades. Il contribuera à l'amélioration des diagnostics et de la prise en charge et assurera plus d'interactivité entre tous pour améliorer les réseaux d'essais cliniques et donc le progrès thérapeutique. La commission « Accompagnement » veillera à l'articulation nécessaire entre les centres experts et la prise en charge au quotidien des malades. Ce n'est finalement que la continuité et le renforcement des très nombreuses interactions historiquement développées entre nous.

Une remarque toutefois, les financements alloués sont limités et sont exclusivement destinés à des actions de coordinations, à des outils et à des projets transversaux à toutes les composantes de FILNEMUS. En 2014, les Filières Maladies Rares ont bénéficié de financements forfaitaires pour leur lancement. A l'avenir, ce seront des financements de projets. L'ambition de nos plans d'actions et la qualité de nos projets seront le meilleur garant de l'obtention de moyens à la hauteur de nos ambitions.

**Christian Cottet** - AFM-Téléthon  
**Jean Pouget** - CORNEMUS



3 **ÉDITORIAL**

4 **SOMMAIRE/CONTENTS**

**HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES**

- 5-8 **La renaissance de la pathologie musculaire à la Salpêtrière**  
*The revival of muscle pathology at the Salpetriere Hospital*  
 Jacqueline Mikol, Michel Fardeau

**PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY**

- 9-13 **Grip Test, test d'effort non ischémique de l'avant-bras : une aide au diagnostic**  
*Diagnostic power of the non-ischemic forearm grip strength test*  
 Jean-Yves Hogrel

**CAS CLINIQUE/CASE REPORT**

- 14-15 **Maladies à corps de polyglucosan : formes néonatales de la maladie d'Andersen**  
*Polyglucosan body disease: neonatal forms of Andersen disease*  
 Nathalie Streichenberger, Paulette Mézin, Catherine Clamadieu, Monique Piraud, Roseline Froissart

**PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT**

- 16-18 **La Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies est opérationnelle**  
*The International Database for Dysferlinopathies is operational*  
 Gaëlle Blandin, Cécile Guien, Emmanuelle Salort-Campana, Nicolas Lévy, Martin Krahn, Christophe Bérout
- 19-21 **L'annonce d'une MNM à l'enfant : un partage de questions, d'informations et d'émotions**  
*Announcing a neuromuscular disorder to a child : sharing questions, information and feelings*  
 Marcela Gargiulo, Ariane Herson, Nathalie Angeard
- 22-24 **Maladie de Pompe et ophtalmologie : une revue de la littérature**  
*Pompe disease and ophthalmology: a review of the literature*  
 Tuy Nga Brignol, J. Andoni Urtizbera

**FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES**

- 25-26 **L'apport du test d'effort maximal dans les myopathies métaboliques**  
*The contribution of maximal exercise test in metabolic myopathies*  
 Amèle Mouadil

**MISE AU POINT/REVIEW**

- 27-34 **Les rhabdomyolyses aiguës et l'environnement**  
*Acute rhabdomyolysis and environment*  
 Pascale de Lonlay, Asmaa Mamoune, Yamina Hamel, Michel Bahuaud, Sabrina Vergnaud, Monique Piraud, Lætitia Lallemand, Marie-Ange Nguyen Morel, Mai Thao Viou, Norma Beatriz Romero

**LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW**

- 35-36 **Génétique/Genetics**  
 Valérie Allamand, Tuy Nga Brignol
- 36-38 **Préclinique/Preclinical research**  
 Jean-Thomas Vilquin, Tuy Nga Brignol
- 38-40 **Clinique/Clinical research**  
 Françoise Chapon, Christian Réveillère, Tuy Nga Brignol

**MYOLOGIE DANS LE MONDE/ MYOLOGY AROUND THE WORLD**

- 41-43 **La Myologie au Brésil : une implantation déjà ancienne et une dynamique notable**  
*Myology in Brazil: an early settlement and a notable dynamic*  
 Edmar Zanoteli, Helga Christina Almeida da Silva, Marcela Machado Costa

**PARTENARIATS/PARTNERSHIPS**

- 44 **Réseau européen Help Lines : répondre aux questions sur les maladies rares**  
*The European Network of Help Lines: answering questions about rare diseases*  
 Tuy Nga Brignol, François Houjé

**INFOS/NEWS**

- 45 **Société Française de Myologie : le rôle du Bureau du Conseil d'Administration**  
*The French Society of Myology: role of the Board of Directors*  
 Françoise Chapon
- 46-48 **Le Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris Est**  
*The East-Paris Expert Center for Neuromuscular Diseases*  
 Bruno Eymard
- 49 **Naissance d'un portail informatique dédié aux maladies neuromusculaires**  
*Emergence of a web portal dedicated to neuromuscular disorders*  
 Hélène Moussu, Virginie Picard, Gilles Leclerc
- 50 **La Direction des Actions Médicales de l'AFM-Téléthon**  
*The Department of Medical Affairs at the AFM-Telethon*  
 Olivier Lantieri

51 **AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS**

## HISTORIQUE

# La renaissance de la pathologie neuromusculaire à la Salpêtrière

JACQUELINE MIKOL, MICHEL FARDEAU

A la fin des années cinquante et tout au long des années soixante, la pathologie neuromusculaire a connu une véritable renaissance au sein de la Clinique Neurologique du Professeur Raymond Garcin et du laboratoire de Neuropathologie dirigé par Jean Lapresle. A partir de 1962, ce laboratoire a été doublé par la création d'un Service de Microscopie Electronique dédié à cette pathologie et à l'étude des synapses cholinergiques. La présentation générale de cette période a été rédigée de façon aussi impersonnelle que possible...

### La pathologie neuromusculaire : le parent pauvre !

Vers la fin des années cinquante, la pathologie neuromusculaire n'occupe qu'une place très restreinte dans l'activité neurologique clinique. Certes, les dystrophies musculaires progressives décrites par Duchenne de Boulogne, Landouzy et Dejerine, Erb, Leyden et Moebius, les myotonies congénitales et paramyotonies décrites par Thomsen et Eulenburg, la myotonie atrophique de Steinert, les amyotrophies de Charcot-Marie-Tooth font partie de l'enseignement neurologique classique. Mais ces affections sont loin d'être l'activité principale des grands centres neurologiques, hormis peut-être la sclérose latérale amyotrophique et les atrophies musculaires liées à certaines atteintes neurodégénératives. Elles n'occupent que les derniers fascicules de la volumineuse Encyclopédie-Médico-Chirurgicale consacrée à la Neurologie. Ceux-ci, sous la signature de Lucien Rouquès, sont essentiellement consacrés à l'historique et à la sémiologie de ces affections d'évolution considérée comme inexorable, de mécanismes inconnus et donc au-delà de toute possibilité thérapeutique active.

Pourtant, dans le Service de Neurologie de la Division Mazarin dirigé depuis 1953 par le Professeur Raymond Garcin, on s'attache volontiers à la sémiologie de ces atteintes neuromusculaires. R. Garcin a déjà consacré quelques notes à ces affections, en particulier à un syndrome thomsenien associé à un syndrome myxoedémateux ; il a toujours privilégié dans son activité neurologique les liens avec la médecine interne. Et ces liens ont été réveillés par les possibilités thérapeutiques, liées à la découverte de la cortisone et de ses dérivés, dans certaines affections inflammatoires systémiques comportant des atteintes neurologiques ou musculaires, comme la péri-artérite noueuse de Kussmaul-Meier, la maladie de Horton (artérite temporale), le lupus

érythémateux et les « dermato-polymyosites ». Dans le Service, les patients atteints de ces maladies font volontiers l'objet de présentations aux étudiants et stagiaires étrangers, comme sont fréquentes les visites dans le Service de son ami Fred Siguier, chef du Service de Médecine interne à la Pitié. La possible détection de lésions musculaires et inflammatoires dans le tissu musculaire est déjà bien connue. La demande de biopsies fait l'objet, à l'occasion, de discussions avec les collègues chirurgiens, avant que les prélèvements ne soient confiés aux laboratoires d'anatomo-pathologie.



Pr Raymond Garcin.

### Etude des plaques motrices et biopsies musculaires

En 1958, un nouvel interne (M.F.) sollicite de Monsieur Garcin un sujet pour sa thèse, privilégiant un travail de laboratoire et peut être la pathologie musculaire. Il est sur le champ adressé au Professeur René Couteaux à la Faculté des Sciences. Celui-ci étant devenu l'ami de Monsieur Garcin pour avoir été mobilisés ensemble, en 1939, dans l'ambulance neurochirurgicale de Jean Guillaume et s'être promis d'échanger des élèves une fois la guerre terminée... Ce travail de thèse portera donc sur l'analyse des plaques motrices en pathologie humaine. La structure des plaques motrices a en effet été élucidée en 1943 par René Couteaux à l'aide de colorations « vitales » et de techniques d'imprégnation argentique sur différents matériels animaux, en particulier les muscles peauciers du cobaye. Ces découvertes ont conduit à une technique de mise en évidence de l'activité acétylcholinestérasique au niveau de l'appareil sous-neural de la synapse neuromusculaire. La méthode initialement proposée



**Jacqueline Mikol**  
Professeur Emérite,  
ancienne Présidente de la  
Société Européenne de  
Neuropathologie  
**Michel Fardeau**  
Professeur honoraire au  
CNAM, Fondateur de la  
Société Française de  
Myologie

par Koëlle et Friedenwald (1949) a été modifiée, rendue plus sensible et plus précise par les modifications introduites par René Couteaux et Jacques Taxi en 1951 et 1952 (Taxi, 2011).

Cette analyse de l'innervation motrice terminale a déjà suscité l'intérêt de deux chercheurs européens, l'un travaillant à l'Université libre de Bruxelles, Christian Coërs et l'autre, A.L. Woolf, au *Midland Centre for Neurosurgery* à Smethwick en Angleterre. Leurs études ont reposé sur la coloration post-vitale des terminaisons nerveuses par le Bleu de Méthylène, à laquelle a été adjointe la technique de Koëlle, qu'ils sont venus l'un et l'autre apprendre au cours de brefs séjours dans le laboratoire de René Couteaux. Leurs résultats ont fait l'objet de quelques notes, d'une thèse pour Christian Coërs et d'une monographie publiée, en janvier 1959, sous leurs deux noms (Coërs et Woolf). Christian Coërs aura l'obligeance de montrer ses préparations et de discuter de ses résultats avec Michel Fardeau.

Ce dernier a commencé ses travaux sur les muscles de rat et de souris avec la technicienne personnelle de Monsieur Couteaux, Mademoiselle Guittard. Puis à son tour, il a appliqué ces techniques aux fragments biopsiques prélevés chez des patients, d'abord au niveau du muscle jumeau interne, muscle dont les fibres sont courtes et où la disposition de la zone d'innervation est connue. Ensuite, lorsque l'indication en est posée, les biopsies se feront au niveau du muscle court péronier latéral, celui-ci ayant les mêmes propriétés morphologiques. De plus, sa proximité avec la branche terminale, purement sensitive, du nerf musculo-cutané laisse aussitôt imaginer la possibilité d'un prélèvement biopsique musculaire et d'un fragment de nerf sensitif dans le même temps opératoire. Cette technique connaîtra très vite une large diffusion, à une période où la pathologie nerveuse périphérique connaîtra elle-même de rapides progrès grâce à l'analyse morphologique des nerfs périphériques.

La pratique des biopsies musculaires devient ainsi régulière à la Clinique Neurologique de Monsieur Garcin. Les fragments prélevés pour l'étude histopathologique sont fixés au formaldéhyde, inclus en paraffine, avant d'être débités en série au Laboratoire de Neuropathologie et colorés par l'hématéine-éosine et le trichrome de Masson. Un fragment était étudié parallèlement pour la visualisation des plaques motrices et l'innervation terminale. L'interprétation des lames était faite sous la direction de Jean Lapresle. Il était parfois fait appel à l'expérience de Jean-Emmanuel Gruner, devenu Chef de laboratoire de Neuropathologie aux Hospices Civils de Strasbourg, qui avait été l'un des premiers, à cette époque, à manifester un grand intérêt pour la



Jean Lapresle.

pathologie du muscle squelettique.

Une matinée opératoire hebdomadaire est réservée pour les biopsies réalisées par M. F., d'abord dans le service d'Urgences du Pr Moulounguet, puis à partir de 1961 et 1962 dans le service de Neurochirurgie du Pr Lebeau, successeur de Jean Guillaume, dans la division Montyon. Quelques pathologistes vont très vite s'initier à ces techniques de prélèvement, comme Jean-Claude Gautier, Jacqueline Mikol ou Claude Vital.

### L'avènement de l'analyse en microscopie électronique

Entretemps, l'analyse histopathologique du tissu musculaire a connu un développement technologique de premier ordre : l'analyse en microscopie électronique. Les techniques de préparation (fixation osmiée, inclusion en résine polymérisable, coupes à l'ultramicrotome avec des rasoirs de verre) ont été mises au point rue Cuvier dans le laboratoire du Pr Couteaux. A partir de 1962, les techniques sont transférées dans un tout nouveau laboratoire implanté au 1<sup>er</sup> étage de la Division Risler à la Salpêtrière, avec l'aide précieuse de nouvelles techniciennes, Mesdemoiselles Violette (future Mme Chevallay) et Ducroux (future Mme Collin) et d'un ingénieur électronique merveilleusement polyvalent, Bernard Lesbats. L'étude ultrastructurale du tissu musculaire pathologique humain, puis du nerf périphérique, connaîtra alors un essor très rapide et fera l'objet de plusieurs notes à la Société de Biologie et à l'Académie des Sciences. La qualité et la nouveauté des résultats feront qu'ils seront présentés très vite dans les Congrès Internationaux, en 1965 à Zürich (Congrès International de Neuropathologie), puis à Vienne (Congrès International de Neurologie).



Martine Chevallay au microscope électronique.



Bernard Lesbats dans son laboratoire.

### Le développement de techniques cytochimiques et cytoenzymologiques

De plus, depuis la fin des années cinquante sont apparues à Londres (dans le laboratoire de A.G.E. Pearse), à Chicago (dans le laboratoire de Gomori), à

Boston (dans le laboratoire d'Helen Padykula), à Tokyo (dans le laboratoire de S. Takeuchi) de nouvelles techniques de mise en évidence, sur coupes à congélation, de substrats et d'activités enzymatiques par des techniques dérivées de leur mise en évidence biochimique. Ces techniques cytochimiques et cytoenzymologiques seront en particulier développées dans le laboratoire du NIH de Milton Shy sous la direction de W. King Engel. Leur diffusion sera très rapide, tant leurs résultats sont importants, ouvrant en pathologie neuromusculaire des champs entièrement nouveaux, en particulier dans les domaines jusque-là très confus des myopathies et des dystrophies dites congénitales (frappant surtout les tout-petits) et des myopathies dites métaboliques, notamment les myopathies avec atteinte mitochondriale (rencontrées à tout âge).

### L'essor de la Division Risler lié au travail de deux équipes

La confrontation entre les nouvelles données morphologiques en microscopie optique et les résultats



La Division Risler.

des analyses en microscopie électronique se révélera aussitôt extrêmement fructueuse. Elle donne lieu à de nombreuses publications originales et entraîne un renouveau des analyses biochimiques du tissu musculaire, en particulier sur fractions sub-cellulaires. Une ère nouvelle est ainsi ouverte au cours des années

soixante. Le Service de microscopie électronique de la Division Risler s'est considérablement développé avec l'arrivée, en 1964, d'une équipe de neurochimistes provenant également du laboratoire du Professeur Couteaux, autour de Maurice Israël et de Jean Gautron. Ces deux équipes, d'histopathologistes et de neurochimistes, ont en commun l'utilisation de la microscopie électronique. Financées par une action concertée de la DGRST (Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique), ces deux équipes « rislériennes » connaissent un développement remarquable. L'équipe de neurochimie aura, en particulier, à son actif la démonstration directe de la présence d'acétylcholine dans les vésicules synaptiques de l'organe électrique de Torpille. Quant à l'équipe d'histopathologistes, elle aura à son actif la reconnaissance d'entités nouvelles et la définition précise des altérations des fibres musculaires observées dans les dystrophies humaines.

Le nombre de chercheurs et d'ingénieurs s'accroît de façon remarquable, venant d'un peu partout dans

le monde. Dans l'équipe des neurochimistes arrivent Roger Marchbanks (Royaume Uni), Yves Dunant, Victor Gisiger (Suisse), Jordi Marsal (Espagne), Pierre Lhermitte, Patrick Dreyfus, Robert Manarache. Paule Frachon et Brigitte Blondet, ingénieures, en sont des actrices essentielles. Dans l'équipe de pathologistes, à côté de Jeanine Koenig, de Jean de Recondo, de Christiane Forestier-Ben Hamida et de Jean-François Pellissier, sont venus : d'Italie, Giulio Pellegrini, Marina Melone et Manlio Giacanelli ; d'Espagne, Carmen Navarro ; de Bulgarie, Stephan Manolov, etc.

### De l'importance du rôle de Madame Godet-Guillain

Madame Godet-Guillain y a joué un rôle essentiel.

Elle avait une longue expérience de neuropathologiste. Fille du Pr Guillain et sœur cadette de Mme Garcin, elle avait travaillé, après ses études secondaires, comme technicienne dans le laboratoire de la Clinique Neurologique (la Clinique Charcot) auprès d'Ivan Bertrand. Elle s'y était révélée



Mme Godet-Guillain.

comme une collaboratrice de qualité assez exceptionnelle, puisqu'après elle devait publier avec son maître Ivan Bertrand un manuel de techniques d'analyse histologique du système nerveux et qu'ensuite elle accompagnera Ivan Bertrand dans les premiers pas de l'électroencéphalographie en France (Bertrand, Delay et Goget-Guillain). Ivan Bertrand n'était pas une personne de caractère facile, c'est le moins que l'on puisse dire et peu de personnes avaient réussi à tenir auprès de lui, à bénéficier de son savoir et de la connaissance de la collection de documents neuropathologiques accumulés depuis Charcot. Madame Godet avait ainsi connu Mademoiselle Bourdet, la fidèle surveillante du laboratoire, Jean-Emmanuel Gruner, Edith Farkas-Bargeton et plus tard Raymond Escourrolle. Telle était la personne, au passé impressionnant, qui avait décidé de nous accompagner dans l'aventure rislérienne.

Au départ d'Ivan Bertrand, elle avait manifesté, auprès de Monsieur Garcin, son désir de continuer à travailler. La scène évoquée ci-après s'est sans doute déroulée en septembre ou octobre 1962 dans le couloir de la Division Mazarin, devant le bureau de Monsieur Garcin dont la porte était restée ouverte. Monsieur Garcin avait demandé à Michel Fardeau de venir le voir. Il était en grande conversation avec Mme Godet. Les yeux bleus de celle-ci fixèrent alors Michel Fardeau et elle dit simplement « c'est avec celui-là que je veux travailler maintenant ».



Jean-Emmanuel Gruner et Madame Godet-Guillain.

Monsieur Garcin sourit et acquiesça. C'est ainsi que Mme Godet arriva à Risler.

Madame Godet se mit sans peine à l'observation au microscope électronique. Elle y mit sa patience, sa régularité, sa finesse d'observation. Nous progressions ainsi dans l'analyse des lésions élémentaires du tissu musculaire pathologique.

Mme Godet rédigeait soigneusement ses comptes-rendus, souvent au dos des tirages photographiques. Elle n'était jamais dans l'à peu près. Elle fut ainsi associée à la description des anomalies observées dans la dystrophie myotonique de Steinert, à la description des bâtonnets observés dans la myopathie hypothyroïdienne, à la réduction des plis sous-neuraux dans les plaques motrices de myasthénies auto-immunes et un peu plus tard, à la description des amas granulo-filamentaires denses qui devaient caractériser les myopathies avec surcharge en desmine (Fardeau, Godet-Guillain, Tomé). Mais son rôle dans l'équipe de pathologistes du service de microscopie électronique de la Division Risler est allé très vite au-delà de sa simple compétence neuropathologique. D'une certaine façon, elle avait pris cette équipe sous son aile et en particulier les jeunes techniciennes qui nous entouraient alors, Martine Chevally et Huguette Collin. Elle avait su créer des relations pleines d'amitié avec Bernard Lesbats et avec tous ceux qui venaient travailler à Risler : Jacqueline Mikol tout particulièrement, Jean Lapresle, Jean de Recondo. Elle avait cette simplicité et cette autorité implicite des très grandes dames.

Dans la période un peu compliquée, au plan administratif, ayant marqué la fin de cette première partie de l'aventure rislérienne en 1978, elle a souvent joué un rôle de conseil décisif. Personne ne parlait d'elle autrement qu'avec un grand respect et en l'appelant « Mme Godet ». Ceci aussi bien du côté des pathologistes que des neurochimistes. Maurice Israël, Jean Gautron, comme Monsieur Couteaux et

tous ceux qui ont fréquenté le premier étage de la division Risler ont admiré la simplicité, la compétence de ses remarques et de ses vues.

Madame Godet était la discrétion même. Nous n'avons appris que beaucoup plus tard et indirectement, le rôle qu'elle avait eu pendant la Guerre dans le réseau de Résistance des médecins de l'Assistance Publique de Paris. Après la disparition de Monsieur Garcin, en 1971, elle continua son travail et sa tâche sans la moindre inflexion. Elle nous accompagna, en 1978, dans le transfert de notre Unité de Recherche au Fer à Moulin. Puis très silencieusement, alors que la maladie la frappait elle-même, elle s'est effacée, sans un mot, sans une remarque.

### Pour conclure

En 1971, Fernando Tomé a rejoint à son tour cette équipe, amenant toute l'expérience acquise en microscopie électronique du muscle humain, à Queen's Square, auprès de Bill Mair. Un Colloque International, sous l'égide de l'Inserm, a permis aux deux équipes « rislériennes » de faire connaître leurs résultats (Editions Inserm, 1973), avec l'aide précieuse et toute nouvelle de Véronique Ortega. Malheureusement, cette année 1971 a été également marquée par la disparition de Monsieur Garcin, après une brève et douloureuse maladie. Alors qu'il avait passé les premiers mois de sa retraite dans l'ambiance joyeuse, et il faut bien dire un peu désordonnée, de la Division Risler.

Mais la pathologie neuromusculaire était désormais relancée à la Salpêtrière sur des bases entièrement nouvelles, et ses avancées ne cesseront plus, jusqu'à aujourd'hui.

### REFERENCES

- Bertrand I., Delay J., Godet-Guillain J., l'électroencéphalogramme normal et pathologique, *Editions Masson*, 1939  
 Coërs C. et Woolf A.L., *The Innervation of Muscle. A biopsy study*, Blackwell, Oxford, 1959  
 Fardeau M., Godet-Guillain J., Tomé F. et al, *Revue Neurologique (Paris)*, 1978, 134(6-7) : 411-25  
 Taxi J., *Cahiers de Myologie*, 2011, 4 : 5-9  
 Editions Inserm, Paris, 1973 : Symposium sur la transmission cholinergique de l'excitation (Inserm 1972).

# Grip Test, test d'effort non ischémique de l'avant-bras : une aide au diagnostic

JEAN-YVES HOGREL

**Le test de préhension soutenue ou « Grip Test » est un test utilisé pour l'aide au diagnostic des pathologies musculaires métaboliques. Il consiste à évaluer la force de préhension maximale et à faire effectuer au patient un travail musculaire standardisé. Des prélèvements sanguins réguliers permettent l'analyse de plusieurs métabolites (notamment lactate et ammoniémie) dont la concentration sanguine doit changer du fait de l'effort effectué. L'analyse de l'évolution de ces concentrations permet ainsi d'orienter le diagnostic.**

## Bases physiologiques et conception du test

Depuis la description par McArdle (1951) d'un homme ne produisant pas d'acide lactique pendant un effort de préhension sous ischémie, le test dit "du garrot" (*ischemic forearm exercise test*) est souvent utilisé pour la détection de patients suspectés de présenter un défaut de la glycolyse ou de la glycogénolyse musculaire. Si le test de préhension avec garrot au bras est largement répandu, les protocoles d'effort restent très variés et encore non standardisés. De plus, ils comportent plusieurs inconvénients portant sur la durée du protocole, la quantification du travail musculaire et son contrôle, l'intervention des notions subjectives de fatigue et de douleur dans la réalisation de l'exercice, l'instant des prélèvements sanguins et les métabolites sanguins ou plasmatiques analysés.

Une analyse bibliographique récente montre que plus de la moitié des auteurs préconisent toujours l'utilisation d'un brassard ischémique placé sur le bras. Celui-ci accroît de façon sévère la fatigue musculaire. Ce constat prouve que l'approvisionnement du muscle en oxygène et en carburant, et probablement la dissipation de métabolites générés dans le muscle, sont des facteurs critiques de la fatigue. Les fibres utilisant le métabolisme oxydatif sont les fibres lentes, leur efficacité dépend en grande partie de l'approvisionnement en oxygène du muscle. En condition aérobie, ces unités motrices sont grandement résistantes à la fatigue, mais en absence d'oxygène leur capacité à contribuer à la génération d'une force est sévèrement compromise. Par contre, les fibres dont la filière favorite est la filière anaérobie lactique ne sont pas affectées dans leur performance à court terme.

Il n'y a pas de compromis sur le régime de contraction à adopter lors des tests de fatigue sur l'avant-bras. Les exercices peuvent être soit isométriques ou anisométriques, intermittents (ou dynamiques) ou soutenus (ou statiques). Les intensités sont variables

(de 5 à 100% de la force maximale volontaire ou MVC soit *maximal voluntary contraction*) ainsi que les durées (de plusieurs secondes à l'épuisement complet). Rice *et al* (1991) ont montré que le déclin de force lors d'un exercice maximal intermittent avec un garrot est similaire à celui observé lors d'un exercice maximal soutenu. De fait, dès 10% de la MVC, une occlusion partielle est déjà provoquée par un exercice statique soutenu. Au-dessus de ce niveau d'effort, la pression intramusculaire moyenne étant plus élevée que la pression artérielle moyenne, la circulation est donc partiellement compromise. Murthy *et al* (1997) soulignent qu'un effort statique à 50% de la MVC pendant une minute réduit de plus de 50% l'oxygénation du groupe musculaire en exercice. Quoiqu'il en soit, la durée jusqu'à épuisement est toujours plus importante en situation d'exercice intermittent qu'en situation d'exercice soutenu.

Par ailleurs, la pose d'un brassard peut causer des lésions ou douleurs musculaires sévères (rhabdomyolise, syndrome des loges aigu) et peut produire des résultats erronés dus à un exercice insuffisant car arrêté par la douleur ou les crampes, comme le soulignait déjà McArdle (1951, 1956), générant aussi un nombre non négligeable de faux positifs. De ce fait, Griggs *et al* (1995) soulignent que le test de fatigue devrait être effectué sans l'utilisation de garrot. De plus, il est très probable que la réponse à l'ischémie provoquée soit dépendante du sujet, entraînant un facteur de variabilité supplémentaire dans les mesures métaboliques.

Dès 40 % de la MVC en régime isométrique soutenu, la production de lactate (de l'ordre de 4 mmol/l pour un effort d'une minute) est supérieure à celle observée en condition d'exercice intermittent (de l'ordre de 3 mmol/l) (Sjogaard *et al*, 1988). En fonction de ce qui a été avancé précédemment, en l'absence de brassard, il semble donc opportun de faire exécuter un effort isométrique soutenu afin de créer une ischémie localisée due à la contraction elle-même. Par

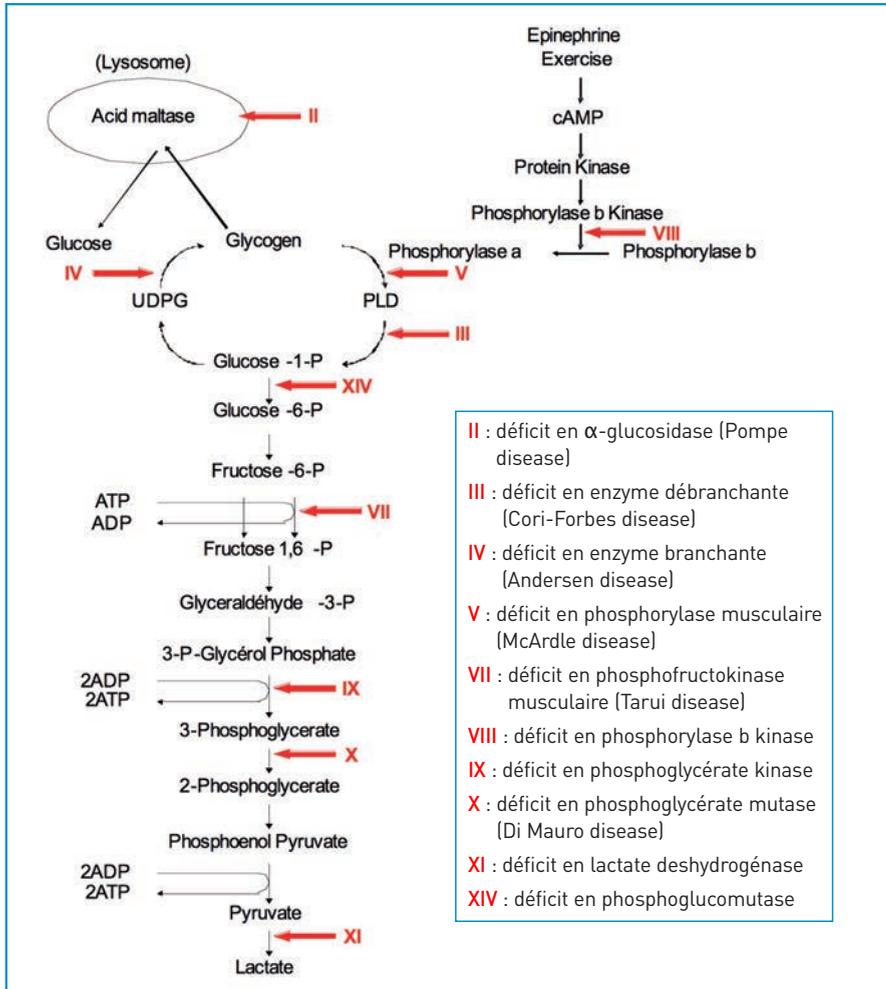


Figure 1  
Voies de synthèse et de dégradation du glycogène dans le muscle.

ailleurs, le niveau de recrutement des unités motrices dépend fortement de l'intensité de l'exercice à exécuter. Il est généralement accepté qu'au-delà de 60-70% de la MVC (en fonction du muscle), toutes les unités motrices d'un muscle sont recrutées, la force maximale volontaire étant ensuite atteinte grâce à une modulation des fréquences de recrutement des unités motrices. L'intensité de l'effort doit donc être suffisante pour permettre un recrutement complet des fibres musculaires.

La motivation des sujets est un facteur très important à prendre en compte lors de la réalisation d'une épreuve de fatigue. Pour des raisons de contrôle de l'exercice, il paraît difficile dans un milieu clinique de prolonger l'exercice jusqu'à épuisement. La fatigue ne serait non pas uniquement d'origine locale mais également d'origine centrale (motivation, estime de soi, niveau de compétitivité...). Une consigne de maintien de l'exercice pendant une durée brève est par contre beaucoup plus maîtrisable et d'autant plus

motivante pour le sujet que le but à atteindre est proche dans le temps et visualisable en temps réel. Griggs *et al* (1995) proposent une durée d'une minute pour des efforts intermittents maximaux.

A la lumière de toutes ces données, il a donc été nécessaire de trouver un compromis judicieux entre l'intensité de l'effort et sa durée (en terme de travail musculaire relatif). Et ce, pour permettre un recrutement maximal des fibres musculaires, garantir la motivation du sujet, réaliser un travail musculaire relatif identique pour tous les sujets (permettant la comparaison des données individuelles) et donner la possibilité d'observer une surproduction métabolique.

La quantification du travail musculaire nécessite la détermination de la MVC. Quand la consigne de travail est quantifiée et relative à la MVC, la plupart des auteurs font réaliser trois essais de MVC avec une période de repos entre chaque essai. Un compromis peut donc facilement être adopté à ce niveau. Par contre, après le dernier essai de MVC, il convient de faire respecter une consigne de repos plus importante afin de minimiser l'effet de cette évaluation sur la production de métabolites musculaires pendant l'effort fatigant.

Il n'existe pas non plus de consensus sur les temps de prélèvement sanguin. Le pic de lactate après une épreuve d'effort est généralement observé entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> minute. Il est donc important de pouvoir

suivre finement l'évolution des lactates dans les minutes qui suivent l'épreuve de fatigue. Cette remarque est également applicable au suivi de l'ammoniémie.

Si le test a été initialement développé pour la détection de la glycogénose (GSD pour *glycogen storage disease*) de type V, il est attendu que la production de lactate soit possiblement affectée dans d'autres glycogénoses, puisque elles sont toutes causées par des anomalies héréditaires des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. La figure 1 reprend schématiquement les niveaux où interviennent ces enzymes dans la synthèse ou dégradation du glycogène dans le muscle.

Bien que le test n'ait pas été conçu pour mobiliser le métabolisme oxydatif, la question de la détection des mitochondriopathies était également ouverte. Le Grip Test a été décrit pour la première fois en 2001 et testé chez une trentaine de patients dont le diagnostic était connu (Hogrel *et al*, 2001).

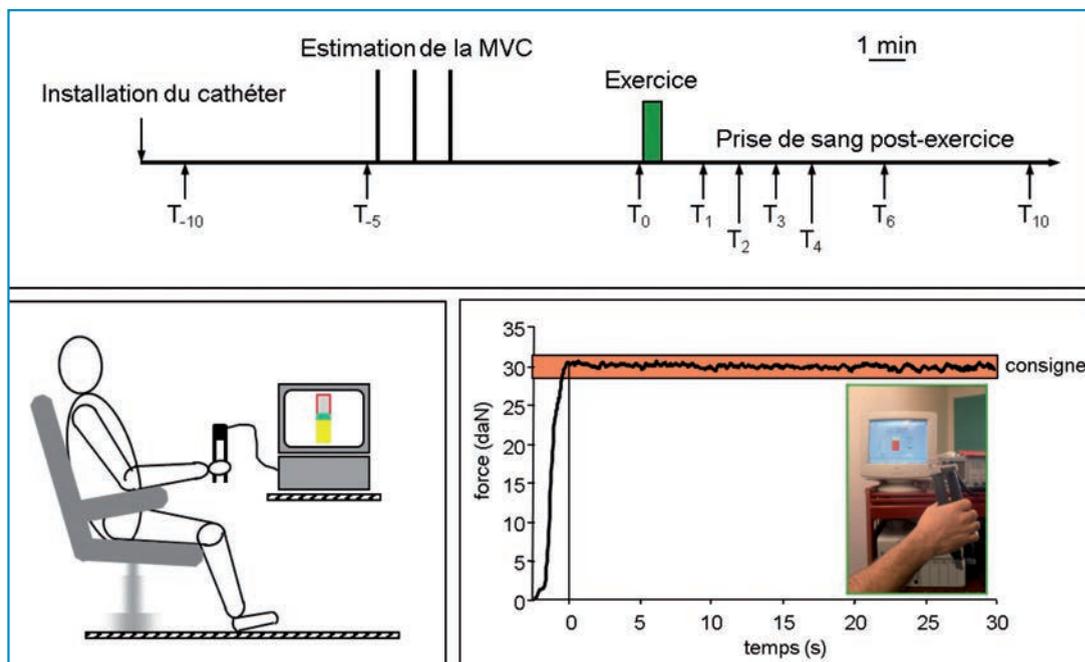


Figure 2  
**Description du Grip Test.**  
 A - Déroulé du test ;  
 B - Positionnement du patient ;  
 C - Courbe de force obtenue au cours d'une contraction à 70% de la MVC pendant 30 secondes.

### Le principe du Grip Test

Le Grip Test (fig. 2) nécessite une poignée dynamométrique électronique connectée à un ordinateur via un port série (RS232 ou USB) ou une carte d'acquisition et un logiciel spécifique permettant de gérer le *timing* du test (efforts, repos, prélèvements), le *feedback* au patient ou la génération du compte-rendu. Ce test a été développé pour être le plus standardisé possible et le moins contraignant pour le patient, tout en étant d'un coût modique. L'objectif est une production provoquée et contrôlée du lactate sanguin. Il est préférable que le patient soit à jeun deux heures avant le test ou au moins qu'il n'ait pas ingéré de sucres rapides deux heures avant le test. Il est également important que le patient soit au repos pendant une demi-heure avant le début du test afin de ne pas biaiser la mesure du lactate de repos.

Le patient est installé confortablement dans un fauteuil de prélèvement en léger décubitus arrière (angle cuisses-tronc de  $110^\circ$  environ). Le siège et l'accoudoir sont réglés pour que le patient pose son coude sur l'accoudoir sans élévation de l'épaule (fig. 2). Un garrot est posé le temps de l'installation d'un cathéter dans la veine basilique au niveau du pli du coude. Si celle-ci n'est pas accessible, préférer les veines proches (veine médiane basilique ou céphalique, puis veine céphalique). Le test est d'autant plus sensible que le sang est prélevé dans la veine irriguant les muscles fléchisseurs des doigts. Une fois le cathéter installé, le garrot doit être déposé et le premier prélèvement peut être effectué. Un deuxième prélèvement est effectué 5 minutes après le premier. Cette première période de repos est mise à profit

pour expliquer au patient ce que l'on attend de lui et pour réaliser une démonstration sur logiciel. Une fois le second prélèvement effectué, le patient doit réaliser trois essais de MVC pendant 3-5 secondes environ avec une minute de repos entre chaque essai. Pendant l'effort, l'inclinaison de l'accoudoir du fauteuil est réglée afin de respecter un angle du coude compris entre  $110$  et  $130^\circ$ . Les encouragements et compliments sont indispensables pour s'assurer que le patient produise sa « vraie » MVC. Le troisième essai est suivi d'une période de repos de 5 minutes. Le patient doit ensuite produire une contraction stable et continue de 30 secondes à 70% de la MVC. Le chronomètre est déclenché lorsque le patient atteint la zone de travail. Il est également essentiel de motiver le patient à se concentrer sur l'intensité de son effort (*feedback*) et de l'encourager dans les dernières secondes car ce test, bien que court, est très intense. Les prélèvements sanguins sont ensuite effectués à 1, 2, 3, 4, 6 et 10 minutes après la fin de l'effort. La durée totale du test est de l'ordre de 30 minutes.

Le lactate et l'ammoniaque sont dosés sur tous les tubes, les créatines kinases (CPK) uniquement sur le premier et le dernier tube. La déprotéinisation des prélèvements est réalisée sur place (1 ml d'acide perchlorique (HClO<sub>4</sub>) 1M, 1 ml de sang) afin de bloquer la réaction de production du lactate. Tous les tubes sont mis dans la glace pour analyse dans les deux heures suivantes au maximum. Enfin, il est demandé au patient un prélèvement 24 heures après le Grip Test pour une analyse de contrôle des CPK.

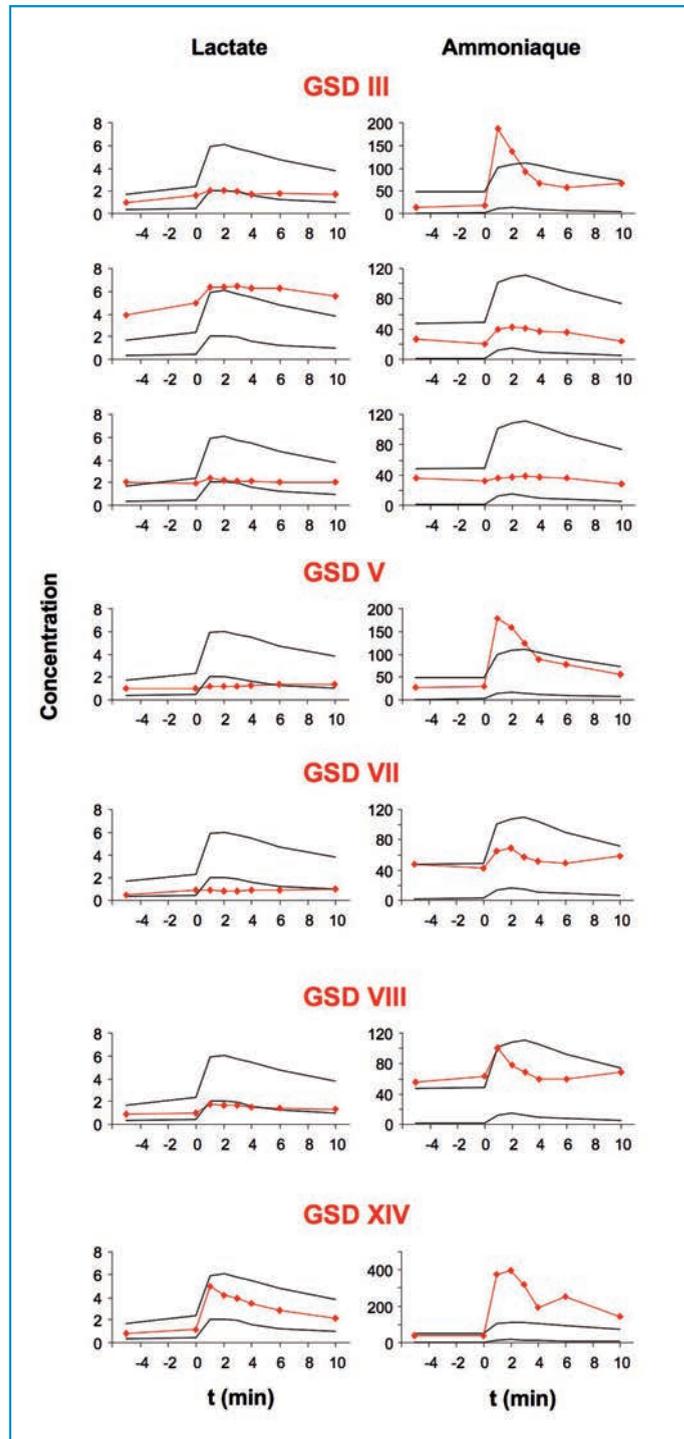


Figure 3  
**Profils du Grip Test dans plusieurs glycogénoses**  
 (les concentrations sont données pour le lactate en mmol/l et pour l'ammoniaque en µmol/l).

### Les profils rencontrés

Il n'est pas question de décrire tous les profils rencontrés, certains profils étant toujours inexpliqués et/ou toujours en cours d'investigation. La figure 3 reprend les profils observés pour certaines

glycogénoses et détectés à l'Institut de Myologie.

Pour la glycogénose de type V (n=40), glycogénose la plus courante, le profil est jusqu'à ce jour très caractéristique avec une absence d'élévation de lactate et de façon quasi systématique une hyperammoniémie. Les profils des patients souffrant de glycogénose de type III (n=16) sont très hétérogènes. Plusieurs types de profil peuvent être identifiés à partir des critères suivants : lactate de repos normal ou élevé, augmentation de lactate inexistante ou normale, augmentation d'ammoniaque normale ou exagérée. Les glycogénoses de type VII (n=2) semblent se caractériser par une absence d'élévation de lactate avec une production normale d'ammoniaque. Les glycogénoses de type VIII (n=2) ne sont pas spécifiques : soit l'augmentation de lactate est très faible, soit elle est franche ; dans les deux cas, il y a tendance à une hyperammoniémie. Enfin les glycogénoses de type XIV (n=2) sont caractérisées par une hyperammoniémie avec une production de lactate normale. Une glycogénose ne s'accompagne donc pas toujours d'une absence totale d'élévation de lactate, ce qui est compatible avec un déficit enzymatique partiel. D'ailleurs, la production des métabolites dans les glycogénoses fait toujours l'objet de recherches. Par exemple, il n'est toujours pas bien compris pourquoi une hyperproduction d'ammoniaque est observée dans la glycogénose de type V. Il a été suggéré depuis longtemps qu'elle est due à une activation accrue de l'AMP désaminase (Mineo *et al*, 1985). Cependant, des travaux très récents ont montré qu'elle n'est pas due à la catalyse de l'AMP désaminase ou de l'adénylate kinase, mais à d'autres mécanismes (comme par exemple

une réaction catalytique exacerbée ou des voies alternatives comme celle du métabolisme protéique) (Joshi *et al*, 2014). L'hétérogénéité dans la glycogénose de type III peut être en partie expliquée par le statut glycémique des patients au moment du test. Dans les mitochondriopathies (une centaine de patients), les profils sont également très variables.

Un tiers des patients avec une mitochondriopathie présente des lactates de repos élevés (>1,8 mmol/l). Mais cet élément n'est pas spécifique, car il existe des cas de glycoséoses pour lesquelles il peut être augmenté. Un autre tiers de patients est ensuite détecté grâce à une hyperlactatémie quand la production de lactate est normalisée par le travail mécanique généré. L'ammoniémie est souvent peu contributive.

Il est à noter que les CPK à 24 heures ne sont pas significativement augmentées chez les patients atteints de glycoséose, ce qui prouve l'innocuité du test pour eux. Par contre, chez les patients souffrant de dystrophie pseudo-métabolique (n=18), le Grip Test est normal avec une élévation substantielle des CPK à 24 heures (x2 au moins).

Un certain nombre de patients présentant un profil anormal au Grip Test sont toujours sans diagnostic. Des analyses génétiques et biopsiques sont toujours en cours chez nombre d'entre eux (environ 30 patients).

### Le bilan diagnostique

Le nombre de patients venant consulter chaque année pour intolérance à l'effort est important (entre 200 et 300 à l'Institut de Myologie). Parmi ces patients, il n'est pas simple de discriminer ceux souffrant d'une réelle myopathie métabolique. Depuis son initiation en 1999 et jusqu'en début 2014, le Grip Test a été prescrit à 1 226 patients. En fonction des pathologies, les critères diagnostiques ne sont pas les mêmes. Sont utilisés principalement comme critères diagnostiques : lactate et ammoniac de repos, augmentation de lactate et d'ammoniac exprimée en valeurs absolues ou relatives, aire sous la courbe normalisée par l'énergie mécanique produite (elle-même exprimée en pourcentage de valeurs normales), CPK, CPK à 24 heures.

Une analyse récente exhaustive sur la base de données a permis de mettre en évidence sa puissance diagnostique pour la détection des patients atteints de glycoséose de type V (GSD V), ce pourquoi le test avait été initialement conçu. Quarante patients ont été diagnostiqués avec une GSD V, soit un peu plus de 3% des patients examinés. Pour ce faire, les élévations absolues de lactate et d'ammoniémie ont été utilisées comme critères diagnostiques. Quand l'augmentation de lactate est inférieure à 0,8 mmol/l et celle de l'ammoniac est supérieure à 40 µmol/l, tous les patients atteints de GSD V sont détectés

(sensibilité=100%). Seulement quatre autres patients sont également détectés selon ces critères : ce sont tous des patients atteints de glycoséose de type III pouvant donc présenter des profils McArdle-like (spécificité=99,7%). Contrairement à l'ancien test du garrot, le Grip Test ne génère aucun faux positif pour la GSD V. Pour les autres glycoséoses, les patients sont généralement détectés, même s'il arrive que certains profils ne soient pas contributifs au diagnostic. Quant aux mitochondriopathies, leur détection n'est que partielle, mais cela est dû en grande partie au type d'effort proposé.

Un travail est en cours sur le diagnostic des patients présentant des profils d'ammoniémie atypique. Un résultat inattendu concerne la détection des myopathies pseudo-métaboliques. Chez plusieurs patients pour lesquels le Grip Test était jugé normal, une franche augmentation (au moins un doublement) des CPK à 24 heures pouvait être observée. L'augmentation des CPK étant souvent signe d'un processus dystrophique, il s'est avéré que ces patients souffraient de dystrophie pseudo-métabolique.

### Conclusions et perspectives

Etant donné son *design*, le Grip Test explore principalement la production énergétique musculaire par la glycolyse anaérobie (production de lactate) et l'activation du cycle nucléotidique des purines (désamination de l'AMP en IMP avec production d'ammoniac). C'est un outil efficace de *screening* des patients souffrant d'intolérance à l'effort. Il est simple à mettre en œuvre, peu coûteux et peu contraignant pour le patient. La sensibilité de ce test pour la détection de la glycoséose la plus courante (maladie de McArdle) est de 100% avec une spécificité de 99,7%. Pour les autres glycoséoses, les profils sont moins systématiques mais le Grip Test présente souvent des anomalies. Pour les myopathies mitochondriales, le Grip Test n'est pas toujours contributif; il ne permet d'aider au diagnostic que pour moins d'un patient sur trois environ, un autre tiers présentant un lactate de repos élevé. Enfin, le contrôle des CPK 24 heures après le Grip Test permet de détecter efficacement les patients souffrant d'une myopathie pseudo-métabolique.

Le recours à une épreuve d'effort standardisée est un élément déterminant dans la démarche diagnostique pour ces patients, de façon à discriminer ceux qui sont susceptibles de présenter une myopathie métabolique.

### REFERENCES

Griggs *et al*, *FA Davis Company, Philadelphia*, 1995, 247-93  
Hogrel *et al*, *Neurology*, 2001, 56 : 1733-38  
Joshi *et al*, *Neuromusc Disord*, 2014, 24 : 873  
McArdle, *Clin Sci*, 1951, 10 : 13-35

McArdle et Vere, *Clin Sci*, 1956, 15 : 302-18  
Mineo *et al*, *J Clin Invest*, 1985, 76 : 556-60  
Murthy *et al*, *J Orthop Res*, 1997, 15 : 507-11  
Rice *et al*, *Med Sci Sport Exer*, 1991, 23 : S126  
Sjogaard *et al*, *Eur J Appl Physiol*, 1988, 57 : 327-35

# Maladies à corps de polyglucosan : formes néonatales de maladie d'Andersen

NATHALIE STREICHENBERGER ET AL

Les maladies à corps de polyglucosan sont en plein remembrement génétique et des tableaux cliniques très variés sont observés. La glycogénose de type IV ou maladie d'Andersen est probablement la mieux connue. Il s'agit d'une myopathie métabolique autosomique récessive due à un déficit en enzyme branchante impliquée dans la synthèse du glycogène. Il n'y a pas d'augmentation de la teneur en glycogène tissulaire, mais une accumulation de polysaccharides de structure anormale, peu ramifiés : les corps de polyglucosan, sorte d'amylopectine ayant une affinité tinctoriale pour le PAS et résistant, contrairement au glycogène, à la dégradation par la diastase ou l'amylase. L'accumulation des corps de polyglucosan est responsable des symptômes de la maladie : ictère, insuffisance hépatique et hypotonie, plus rarement cardiomyopathie. Les formes anténatales et néonatales de la maladie restent exceptionnelles.

## Observations

Les deux enfants présentés sont issus de familles consanguines au 1<sup>er</sup> degré.

L'enfant HIN (14EH00511), fille de gens du voyage sédentarisés depuis quelques générations en France, est née prématurément à 32 semaines d'aménorrhée (SA) dans un contexte d'hydramnios après drainage (1,5 litre). A la naissance, elle présente un *flexum* modéré des genoux, un front large, un rétrognatisme et un faciès figé. Elle n'a aucun mouvement spontané, est aréactive aux stimulations et ne respire pas. Les tentatives de déventilation se soldent par un échec. Il existe une cardiomyopathie avec une fraction de raccourcissement à 32% et un ventricule gauche dilaté mais normo-contractile, associé à une hypertension pulmonaire (HTAP) isosystémique. Le tracé électroencéphalographique est discontinu et hypovolté. L'IRM cérébrale montre, en diffusion, des anomalies de signaux dans le corps calleux et les centres semi-ovales. Les CPK sont environ à 7 000 UI/L. Le bilan métabolique large met uniquement en évidence des anomalies liées à la prématurité.

L'enfant TUR (14EH05230), garçon d'origine turque, est né après terme à la suite d'une grossesse normale et bien suivie, la mère n'ayant signalé une diminution des mouvements fœtaux qu'à la fin du troisième trimestre. A l'échographie, il existe un immobilisme fœtal et un hydramnios. L'accouchement est spontané à 41 SA plus 5 jours : l'enfant présente un gigantisme (57 cm) avec hypotrophie et périmètre crânien normal. Il a un hirsutisme, un palais ogival, un *pectus excavatum*, des syndactylies des orteils et une limitation de toutes les articulations. Il existe une hypotonie axiale majeure, une amyotrophie, une absence de mouvement spontané. Les réflexes ostéotendineux ne sont pas retrouvés. Les mouvements respiratoires sont de très faible amplitude et il n'y a pas de réflexe de toux, les

tentatives d'extubation se soldent par un échec. Une cardiomyopathie modérée avec une fraction de raccourcissement à 25%, sans hypertrophie ni dilatation, est observée. L'EEG montre des tracés discontinus. L'IRM cérébrale objective une dilatation ventriculaire mineure et un corps calleux fin. L'EMG est myogène sans argument pour une myasthénie. Les CPK oscillent entre 720 et 1 400 UI/L. Le bilan métabolique large est normal.

Dans ces deux observations, les biopsies musculaires réalisées à une semaine de vie montrent le même type de lésion : une atrophie musculaire majeure. Les fibres atrophiques sont arrondies et comportent volontiers des centralisations nucléaires. La grande majorité d'entre elles sont le siège d'une accumulation d'un matériel finement granuleux, réhaussé parfois d'une vacuole de substance hyaline à l'hématoxyline-éosine (HE). Il existe de très nombreuses vacuoles autophagiques. Il n'y a pas de réaction inflammatoire. La fibrose interstitielle est modérée. Le matériel accumulé dans les fibres est fortement PAS positif, résistant à la diastase (fig. 1, 2, p. 15). L'activité phosphatase acide est fortement augmentée. L'étude en microscopie électronique met en évidence des accumulations granulo-filamentaires, la présence de vacuoles autophagiques et des inclusions paracrystallines dispersées dans la plupart des fibres musculaires (fig. 3, 4, 5, p. 15).

L'examen neuropathologique, fortement suspect d'une glycogénose avec accumulation de corps de polyglucosan, conduit à mesurer l'activité de l'enzyme branchante, effondrée dans les deux cas. Pour l'enfant HIN (14EH00511), la mutation p.R565Q homozygote dans le gène *GBE1* est mise en évidence ; chez l'enfant TUR (14EH05230), il s'agit d'une délétion dans l'exon 7 à l'état homozygote dans le gène *GBE1* : dans les deux cas, le diagnostic de glycogénose de type IV ou maladie d'Andersen est confirmé.

**Nathalie Streichenberger**  
Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron  
Université Claude Bernard Lyon 1 - CNRS UMR5239, LBMC, ENS Lyon

**Paulette Mézin**  
Service de Pathologie Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

**Catherine Clamadieu**  
Service de Réanimation néonatale HFME, Hospices Civils de Lyon, Bron

**Monique Piraud**  
**Roseline Froissart**  
Service des Maladies Hérititaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron

**Contact**  
nathalie.streichenberger@chu-lyon.fr

## Commentaire

Les glycogénoses sont des maladies métaboliques rares, autosomiques récessives, dues à des déficits en enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène. L'accumulation de glycogène dans les tissus est inconstante et lorsqu'elle est constatée, c'est dans les tissus où le métabolisme énergétique glycolytique est important : foie, cœur et muscles. Parmi ces glycogénoses, on distingue un sous-groupe où le type de sucre

giques ou dans les fibroblastes cultivés, inconstamment dans les leucocytes et confirmé par la mise en évidence de mutations dans le gène *GBE1* (Magoulas et El-Hattab).

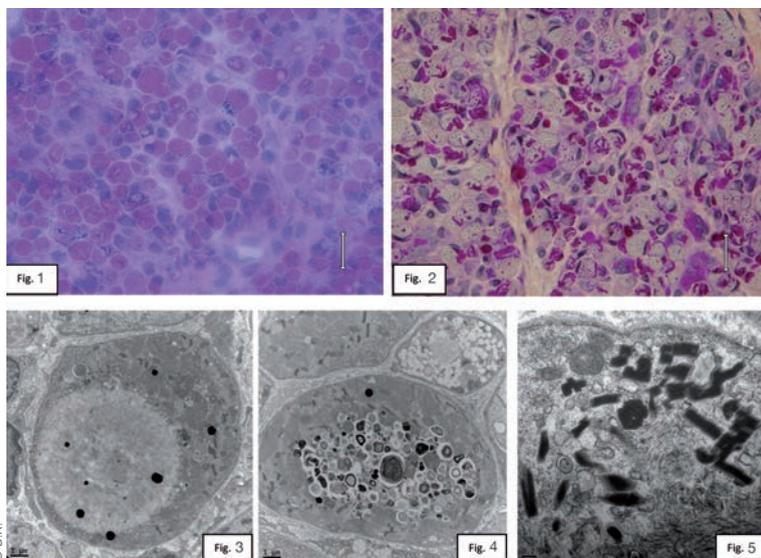
**La maladie de Tarui** ou glycogénose de type VII ou déficit en phosphofruktokinase (PFK) : les symptômes sont ceux d'une intolérance à l'exercice avec rhabdomyolyse, vomissements, parfois ictère et goutte. Des formes néonatales sévères ou multisystémiques (avec encéphalopathie) ont été décrites. La biopsie musculaire révèle à la fois une surcharge en glycogène libre et la présence de corps de polyglucosan. La PFK est une enzyme tétramérique sous le contrôle de trois *loci* situés dans les chromosomes 1, 10 et 21 codant respectivement les sous-unités M (musculaire), P (plaquette) et L (hépatique). Le diagnostic des formes musculaires peut se faire par la mesure de l'activité enzymatique de la PFK dans le muscle et parfois dans les globules rouges, puis par la mise en évidence de mutations dans le gène *PFKM* (Tonin *et al* ; Serratrice *et al*). **La maladie de Lafora** est caractérisée par l'association de crises d'épilepsie, de myoclonies et d'une démence débutant dans l'adolescence, évoluant vers un décès avant l'âge de 25 ans. Les corps de Lafora (polyglucosan), mis en évidence dans les neurones et leurs prolongements situés dans le cortex et les noyaux gris centraux, sont aussi retrouvés dans les nerfs périphériques, le muscle (souvent asymptomatique), le foie et la peau. L'activité de l'enzyme branchante est normale. Parmi les gènes mis en cause, une mutation dans le gène *NHLRC1* (chromosome 6), codant la tyrosine kinase, *E3 ubiquitin ligase malin*, contrôlant la synthèse du glycogène et sa dégradation, a été identifiée (Sharma *et al*).

Plus récemment a été décrite une série de cardiomyopathies avec corps de polyglucosan, pour lesquelles l'analyse de l'exome a mis en évidence des mutations dans le gène *RBCK1* codant une *E3 ubiquitin ligase*. Selon leur localisation dans le gène, ces mutations peuvent être responsables de myopathie/cardiomyopathie avec ou sans syndromes dysimmunitaires (Nilsson *et al*).

Une mutation dans le gène *PRKAG2* responsable d'un déficit en AMPK a été rapportée dans un contexte de cardiomyopathie hypertrophique avec corps de polyglucosan (Zhang *et al*).

## REFERENCES

- Gazzerro E. *et al*, *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(3) : 333  
 Magoulas P.L. et El-Hattab A.W., "Glycogen Storage Disease Type IV", in Pagon R.A. *et al*, *GeneReviews*®, Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 1993-2014  
 McCue M.E. *et al*, *Genomics*, 2008, 91 : 458-66  
 Nilsson J. *et al*, *Ann Neurol*, 2013, 74 : 914-9  
 Oldfors A. et DiMauro S., *Curr Opin Neurol*, 2013, 26 : 544-53  
 Raben N. *et al*, *Neurology*, 2001, 56 : 1739-45  
 Roach P.J. *et al*, *Biochem J*, 2012, 441(3) : 763-87  
 Serratrice G. *et al*, *Revue neurol*, 1969, 34 : 271-7  
 Sharma J. *et al*, *Neurobiol disease*, 2011, 44 : 133-41  
 Tonin P. *et al*, *Ann Neurol*, 1990, 27 : 181-5  
 Zhang Bi-li *et al*, *Journal of Cardiology*, 2013, 62(4) : 241-8



### Biopsie musculaire.

Figures 1, 2 [congélation dans l'isopentane et HE x 20 ; fig. 2 : PAS-diastase x 20] : accumulation de sucres non glycogéniques et vacuoles autophagiques.

Figures 3, 4, 5 [étude en microscopie électronique] : accumulations granulo-filamenteuses, vacuoles autophagiques et inclusions paramyelin dispersées dans la plupart des fibres musculaires.

accumulé, différent du glycogène, correspond à des polyglucosans, structure PAS (acide périodique de Schiff) positive mais résistant à l'amylase (ou diastase). La formation du polyglucosan serait due au dérèglement de la balance glycogène synthase et enzyme branchante (McCue *et al* ; Raben *et al*). Les corps de polyglucosan peuvent être retrouvés dans plusieurs maladies chez l'homme (Oldfors et DiMauro ; Roach *et al* ; Gazzero *et al*).

**La maladie d'Andersen** ou glycogénose de type IV est due à un déficit en enzyme branchante codée par un gène unique, mais dont le type de mutation est très variable et pourrait être à l'origine des variations phénotypiques importantes. La forme la plus classique est caractérisée par une hépatosplénomégalie rapidement évolutive dans l'enfance avant l'âge de 4 ans, évoluant vers une cirrhose. Elle est plus ou moins associée à une myopathie, la cardiomyopathie étant inconstante et surtout observée dans des formes neurologiques à révélation plus tardive. Il existe des formes anténatales et néonatales avec anasarque ainsi que des formes à révélation tardive à l'âge adulte, appelées maladies à corps de polyglucosan de l'adulte (APBD ou *adult polyglucosan body disease*). Dans ces formes de la cinquantaine, une atteinte motoneuronale avec troubles sphinctériens et démence (50% des cas) peut être observée. Le diagnostic est fait par la mesure de l'activité de l'enzyme branchante dans les tissus patholo-

# La Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies est opérationnelle

GAËLLE BLANDIN ET AL

Des mutations dans le gène *DYSF* conduisent à l'absence complète ou partielle de la dysferline dans les muscles squelettiques. Elles sont à l'origine des dysferlinopathies primaires, un groupe clinique très hétérogène de maladies neuromusculaires rares à transmission autosomique récessive. Le diagnostic clinique de ces pathologies nécessite une confirmation moléculaire. Compte-tenu de la rareté des dysferlinopathies (prévalence estimée à 2-5/1 000 000), de leur variabilité clinique et du spectre mutationnel très large (plus de 350 variants pathogènes différents détectés à ce jour), le recrutement d'un nombre suffisant de patients éligibles à des études scientifiques ou à des essais cliniques constitue un frein à la planification de ces études. De ce fait, la Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies a été développée. L'objectif est de faciliter, à l'échelle mondiale, l'identification et le recrutement des patients, de constituer des cohortes précisément caractérisées, notamment afin d'accélérer la mise en place de futurs essais thérapeutiques.

### Une Base à utiliser par les patients et les cliniciens

Lancée en mars 2013, la Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies, [www.dysferlinregistry.org](http://www.dysferlinregistry.org), s'adresse à tous les patients atteints de cette pathologie, incluant les deux présentations cliniques les plus fréquentes (dystrophie musculaire des ceintures de type 2B et myopathie de Miyoshi). Elle inclut également les autres présentations cliniques dues à des variants pathogènes du gène *DYSF*. L'inscription est initiée par le patient, mais nécessite aussi la participation de son(s) médecin(s) pour confirmer son éligibilité (diagnostic clinique confirmé au niveau moléculaire indiquant que le patient est porteur d'un ou plusieurs variant(s) pathogène(s) identifié(s) dans le gène *DYSF*) et valider son inscription. Pour mobiliser des patients du monde entier, la Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies offre un système d'enregistrement en ligne multilingue, disponible à ce jour en sept langues (anglais, français, espagnol, italien, allemand, japonais et catalan).

### Inscription à l'initiative du patient

Pour initier son inscription, le patient est invité à suivre la procédure en ligne sur [www.dysferlinregistry.org](http://www.dysferlinregistry.org) afin de créer son compte utilisateur. Après avoir lu attentivement la « Notice d'Information pour les Patients Adultes » ou « celle pour les patients Enfants » et muni d'une adresse électronique valide, le patient peut signer son consentement en ligne. Il doit fournir ses coordonnées ainsi que celles des médecins impliqués dans le diagnostic et le suivi de sa maladie. Pendant que le curateur de la Base de Données contacte ses médecins pour obtenir certaines

données génétiques et biologiques, le patient est invité à se connecter à son compte utilisateur afin de compléter de façon sécurisée son questionnaire médical. Ce questionnaire (destiné au patient) consiste en une trentaine de questions en rapport avec son diagnostic, l'apparition de sa maladie, son histoire familiale, ses fonctions motrice, cardiaque et respiratoire, ses traitements médicaux et sa participation éventuelle à des études de recherche observationnelles ou à des essais cliniques. Pour assurer la mise à jour du contenu de la Base de Données, il lui est demandé de l'actualiser chaque année. En retour, chaque utilisateur inscrit sera informé quant à son éligibilité pour un nouvel essai clinique ou une étude de recherche. Un contrôle qualité des données saisies par l'utilisateur et la validation des questionnaires sont assurés automatiquement, en temps réel, par le système informatique reliant l'interface *web* de saisie des questionnaires et la base de données.

### Participation des cliniciens et généticiens

Afin d'encourager et de faciliter l'inscription des patients, les médecins des Centres de Référence et des consultations neuromusculaires impliqués dans le diagnostic clinique ou génétique ou dans la prise en charge des dysferlinopathies sont invités à s'enregistrer auprès de la Base de Données Internationale en complétant et renvoyant le formulaire de « Consentement pour les Médecins ». Une brochure d'information à distribuer aux patients est disponible en ligne ou sur simple demande. En s'inscrivant, le patient autorise la Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies à :

Gaëlle Blandin  
Céline Guien

Aix-Marseille Université,  
Inserm, GMGF UMR\_S910,  
Marseille

Emmanuelle Salort-  
Campana

Centre de Référence des  
Maladies Neuromuscu-  
laires et de la SLA, Service  
du Pr Pouget, Hôpital de la  
Timone, Marseille

Nicolas Lévy

Martin Krahn

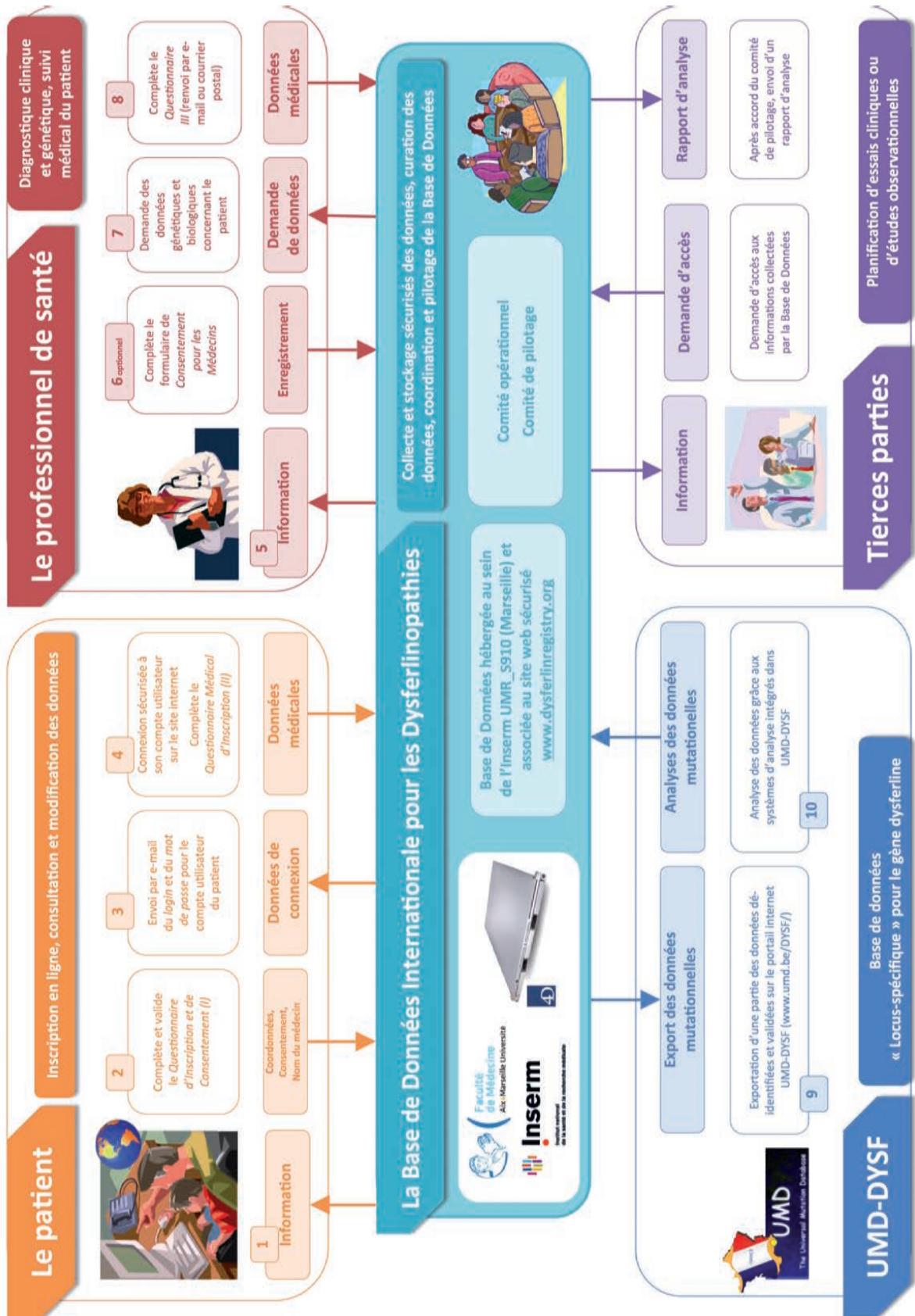
Christophe Bérout

Aix-Marseille Université,  
Inserm, GMGF UMR\_S910,  
APHM, Hôpital d'Enfants  
de la Timone, Département  
de Génétique Médicale  
et de Biologie Cellulaire,  
Marseille

Contact

gaelle.blandin@univ-amu.fr

# ORGANISATION DE LA BASE DE DONNEES INTERNATIONALE POUR LES DYSFERLINOPATHIES



PRISE EN CHARGE

- contacter les médecins qu'il aura mentionné dans son questionnaire et qui sont impliqués dans le diagnostic et le suivi de sa maladie afin d'obtenir les données génétiques et médicales relatives à sa dysferlinopathie et nécessaires à la Base de Données ;
- stocker ses données médicales fournies par ces médecins afin qu'elles puissent être utilisées pour la recherche et la mise en place d'essais cliniques ou d'études scientifiques.

Les données médicales demandées aux médecins comprennent une copie du compte-rendu génétique et des résultats d'analyses biologiques concernant la dysferline et la créatine kinase. L'inscription du patient est confirmée après qu'il ait validé son questionnaire médical et que le curateur ait entériné son éligibilité (au moins une mutation pathogène identifiée dans le gène *DYSF*).

Les données médicales demandées aux médecins comprennent une copie du compte-rendu génétique et des résultats d'analyses biologiques concernant la dysferline et la créatine kinase. L'inscription du patient est confirmée après qu'il ait validé son questionnaire médical et que le curateur ait entériné son éligibilité (au moins une mutation pathogène identifiée dans le gène *DYSF*).

#### Accessibilité des données

Le patient peut accéder de façon sécurisée à ses données et les mettre à jour à partir de son compte utilisateur sur le site internet de la Base de Données. Parmi les données collectées, les données dé-identifiées du patient relatives à son diagnostic clinique et à ses résultats d'analyses mutationnelles et biologiques pour la dysferline seront copiées sur le portail *web* de la base de données locus-spécifique UMD-DYSF ([www.umd.be/DYSF/](http://www.umd.be/DYSF/)) (Blandin *et al*). Ces données sont consultables par toute personne intéressée par les variations génétiques du gène *DYSF* et par les conséquences cliniques et biologiques de ces variations. Des analyses synthétiques illustrant la couverture du recrutement de la Base de Données et son évolution sont disponibles sur le site internet [www.dysferlinregistry.org](http://www.dysferlinregistry.org).

Des tiers autorisés, sous réserve de l'approbation du Comité de Pilotage, pourront avoir accès aux données médicales dé-identifiées, présentées sous forme d'un rapport d'analyse confidentiel. Ils pourront les utiliser dans le cadre de leur recherche ou pour aider au recrutement de patients. Les candidats à l'Etude Internationale de l'Évolution Clinique des Dysferlinopathies

(recrutement initié fin 2012, [www.jain-foundation.org/dysferlinoutcomestudy](http://www.jain-foundation.org/dysferlinoutcomestudy)) ont dû préalablement s'inscrire auprès de la Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies.

#### Pour conclure

La Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies représente un nouveau modèle impliquant l'ensemble des acteurs pour la collecte des données : patients, cliniciens, généticiens. En effet, ce système est utilisable par la majorité des patients qui s'inscrivent et répondent aux questionnaires dans leur langue maternelle (disponible en sept langues à ce jour). Cette Base offre avant tout un dispositif d'identification rapide des patients répondant aux critères requis pour participer à une étude scientifique ou à un essai clinique pouvant se mettre en place. Les données collectées permettront également de mieux comprendre les dysferlinopathies et leur origine génétique. La Base de Données peut aussi apporter son soutien à d'autres activités visant à améliorer la prise en charge des patients, telles que l'évaluation et la dissémination de protocoles de soin homogènes. Dans le contexte plus large des recherches sur les maladies rares, une collaboration avec l'IRDRC (*International Rare Diseases Research Consortium*) via le projet européen RD-Connect (*Integrated Research Platform for Rare Diseases*) est en cours et vise à implémenter un « identifiant patient unique » ainsi que des ontologies et des systèmes de codage standardisés.

L'ensemble des documents relatifs à la Base de Données sont librement téléchargeables sur le site internet [www.dysferlinregistry.org](http://www.dysferlinregistry.org) (des brochures d'information papier peuvent être envoyées sur demande : [contact@dysferlinregistry.org](mailto:contact@dysferlinregistry.org)).

#### REFERENCE

Blandin G., Beroud C., Labelle V., Nguyen K., Wein N., Hamroun D., Williams B., Monnier N., Rufibach L.E., Urtizberea J.A. *et al*, *UMD-DYSF, a novel locus specific database for the compilation and interactive analysis of mutations in the dysferlin gene*, *Hum Mutat*, 2012, 33 : E2317-E2331.

# L'annonce d'une MNM à l'enfant : un partage de questions, d'informations et d'émotions

MARCELA GARGIULO, ARIANE HERSON, NATHALIE ANGEARD

**Un des enjeux fondamentaux de l'annonce à l'enfant d'une maladie neuromusculaire est de l'accompagner dans sa quête de savoir et dans une mise en sens de ce qui lui arrive. L'envie de savoir et de comprendre chez l'enfant ne devrait pas être étouffée par une volonté de lui épargner quelques supposées souffrances qu'une parole pourrait au contraire libérer. Dans l'annonce à l'enfant, il ne s'agit pas d'informer l'enfant à tout prix, mais de pouvoir établir un dialogue avec lui, rythmé par ses interrogations.**

L'annonce du diagnostic à l'enfant lui-même reste un problème complexe sur lequel il n'existe pas de consensus (Gargiulo, 2001). En pratique, l'annonce à l'enfant d'une maladie génétique, pour laquelle il n'existe pas encore de traitement, interroge parents et médecins dans leur volonté commune de ne pas nuire à l'enfant avec un savoir potentiellement violent et la crainte qu'il ne puisse pas l'assumer *a posteriori*. Beaucoup de parents décident de ne rien dire à leur enfant sur sa maladie, préférant attendre un « plus tard », lorsque l'enfant sera jugé plus apte à comprendre ce qui lui arrive. C'est ainsi qu'une zone de flou apparaît à l'endroit de l'enfant, de sa « capacité » intellectuelle et psychique à entendre et recevoir une annonce qui pourtant le concerne directement.

### L'annonce à l'enfant en pratique

S'agissant des maladies neuromusculaires (MNM), il existe une très grande diversité dans la manière d'annoncer un diagnostic à un enfant. L'expérience clinique démontre que chaque enfant est un monde en soi et en conséquence la réponse n'est pas univoque. Elle se structure en fonction de multiples facteurs : l'âge de l'enfant, sa maturité, la manière dont le couple parental conçoit d'aborder ou non la question de la maladie et de son origine génétique avec lui, mais aussi la personnalité du médecin annonceur, notamment sa capacité à accueillir ce qui émerge de l'enfant, de ses parents et de dialoguer avec eux. Une étude concernant le point de vue du médecin sur l'annonce (Aubert Godard *et al*, 2008), montre que certains médecins déclarent ne pas avoir réfléchi à la manière d'organiser la consultation d'annonce par rapport à l'enfant lui-même. Ils disent s'y prendre en fonction de la situation sans avoir eu, ni la formation universitaire, ni le temps suffisant pour y réfléchir dans leur pratique quotidienne.

Ces difficultés à parler avec l'enfant de sa maladie méritent d'être abordées, comprises et dépassées. En effet, la parole dite à l'enfant au sujet de ce qui lui arrive peut avoir une valeur constructive. Elle est sans doute libératrice pour un enfant qui perçoit dans son corps

des transformations l'affaiblissant sur le plan moteur, l'obligeant à renoncer à ses envies et à ses besoins de mouvement. La plupart du temps, l'enfant atteint d'un handicap n'entend pas de paroles pour nommer ce qu'il est ou ce qu'il a (Korff Sausse, 1996). En absence de mots et de partage d'interrogations, comment l'enfant comprend-t-il le ralentissement de son corps, ses chutes fréquentes, sa fatigue et ses difficultés concrètes à faire certaines choses ? Comment se représente-t-il ce qui lui arrive alors qu'il perçoit à l'égard de la maladie une gêne chez l'adulte ? Sans mot, l'enfant est seul devant des interrogations et « sidéré » dans sa capacité à verbaliser ces expériences particulières que sont la maladie et le handicap (Korff Sausse, 1996). Même si les adultes persistent à ne pas vouloir « nuire » à l'enfant avec des mots ressentis comme potentiellement trop difficiles, l'enfant n'est pas dupe de ce qui se passe dans son corps, des réactions de son entourage et il attend une explication. Le silence, le non-dit et le « malaise » de l'adulte concernant ces sujets graves a des conséquences directes sur la manière dont l'enfant va vivre les contraintes imposées par la maladie et va accepter la rééducation, les appareillages et l'aide d'autrui pour réaliser des gestes simples de la vie quotidienne. La parole ou l'absence de parole influera également sur la construction d'une représentation de ce qui lui arrive, de sa maladie et sur la compréhension de son origine.

Dans ce contexte, le gel de la pensée constitue un risque d'inhibition et un obstacle à la pulsion épistémologique, force impulsant aux apprentissages et aux connaissances. « Le maillon essentiel de la dynamique des apprentissages apparaît être l'identification de l'enfant aux rapports que les adultes entretiennent eux-mêmes avec leur propre psychisme, leur désir de savoir et leur capacité d'apprendre » (Golse, 2003). Dans bien des cas, l'enfant perçoit ce que sa maladie produit chez ses parents et il veut leur épargner d'autres souffrances. Le désir de savoir ne peut se consolider que s'il est investi positivement par l'entourage (Beillerot *et al*, 1996), à la fois parental et soignant.

#### Marcela Gargiulo

Psychologue clinicienne,  
Institut de Myologie

#### Ariane Herson

Psychologue clinicienne,  
Département de Génétique  
et de Cytogénétique

#### Nathalie Angeard

Psychologue, neuropsychologue,  
Institut de Myologie

Centre de Référence

de Pathologie

Neuromusculaire

Paris-Est, Groupe

Hospitalier

Pitié-Salpêtrière, Paris

#### Contact

marcela.gargiulo@  
psl.aphp.fr

### Difficultés des parents à parler aux enfants

Bien souvent la non-annonce à l'enfant est le résultat de mécanismes multiples, conscients et inconscients, dont les parents pourront prendre conscience seuls ou bien avec l'aide d'un psychologue clinicien lors d'une consultation spécialisée. La proposition de rencontrer un psychologue est une invitation aux parents

#### Ce que disent les enfants

Une étude réalisée chez des enfants atteints de MNM (âge moyen 10 ans ½) s'est intéressée à l'annonce faite à l'enfant : qu'ont pu en dire ces enfants ? (Herson, 2007). Tout d'abord, ils n'ont pas exprimé le désir de parler spontanément de leur maladie, mais plutôt un désir de normalité, dans un besoin de protéger l'image qu'ils ont d'eux-mêmes et qu'ils donnent à voir à autrui. Quant à l'annonce, tous disent avoir reçu des explications sur leur maladie, mais aucun n'a pu reconstituer la scène de l'annonce faite par le médecin. Elle n'est pas définissable comme un évènement unique : ni unité de lieu, ni de temps, alors que selon les parents, ils étaient présents lors de l'annonce. L'annonce de la maladie pour l'enfant est marquée par une temporalité particulière. Elle apparaît comme un processus dynamique qui est encore en cours. L'absence de récit sur l'annonce chez les enfants rencontrés amène à constater que l'acte de nomination de la maladie par le médecin ne suffit pas à permettre chez l'enfant un travail de mise en récit.

Concernant l'origine génétique de leur maladie, aucun des enfants ne l'a évoquée dans les entretiens. Les termes « gène », « génétique » « hérédité » ou « familial » n'apparaissent pas dans le discours des enfants. Pourtant, à travers les tests projectifs proposés (Corman, 1964), il est observé l'existence d'un savoir inconscient sur la maladie et sur son origine, malgré les défenses mises en place dans le discours manifeste.

Deux hypothèses peuvent expliquer la difficulté de l'enfant à évoquer sa maladie et son origine génétique. L'enfant peut ne pas vouloir trahir la loyauté familiale en ne cherchant pas à savoir ce que les adultes cachent, s'assurant ainsi la pérennisation de l'amour parental. Par ailleurs, il existerait pour l'enfant la crainte d'effondrement dépressif par la reconnaissance de la perte. A travers la parole des enfants sur leur maladie et leur handicap, il paraît important de mesurer l'effet de ce savoir sur leur adhésion à la rééducation, toujours contraignante et difficile à supporter. L'enjeu est qu'il puisse participer à la prise en charge décidée et imposée par les adultes.

vers la parole de sa mère, que la maladie de Thomas était une maladie génétique dont elle-même était porteuse. Cette explication a permis une nouvelle compréhension de l'histoire et a ouvert pour le frère de Thomas de nouvelles perspectives d'avenir. En effet, ses troubles de comportement ont cédé immédiatement. Il est donc important d'annoncer la mala-

die et l'origine génétique à la fratrie ce qui souvent n'est pas fait. Ce non-dit aux frères et sœurs entraîne des conséquences à chacune des étapes de leur vie : entrée à l'école, adolescence, début de la vie amoureuse, choix du conjoint, premier enfant (Scelles, 1998).

Souvent, les parents argumentent le fait de ne pas vouloir parler avec l'enfant de sa maladie par la peur de lui nuire. La première fonction de la mère est de parler le corps de l'enfant, ce qu'elle suppose qu'il ressent ou a besoin (Aulagnier, 1975). Ainsi, elle affirme un savoir sur le corps de son enfant qui se nourrit de ses mots et va, à travers les interprétations de la mère, trouver de quoi se forger une identité propre. La mère est une voix apportant du sens, symbolisant ce qui n'est encore que chaos. En situation de maladie et lorsqu'il existe une impossibilité pour la mère à parler le corps de l'enfant, en particulier lorsqu'elle pense que cette parole peut comporter une certaine violence, c'est toute la fonction d'anticipation de la mère qui est mise en défaut, alors qu'elle est vitale pour la construction de l'enfant. Pour la mère, il est difficile de parler car la maladie de l'enfant, son handicap et leur origine génétique peuvent vouloir dire qu'il existe une faille en elle. D'où l'importance d'une attention particulière à donner aux parents, au moment de la découverte de la maladie de leur enfant.

Les parents disent fréquemment qu'ils ne savent pas où la discussion pourrait aboutir s'ils commençaient à parler avec l'enfant. La révélation à l'enfant de l'origine génétique de la maladie est redoutée par les parents. Pourtant dans certains cas, elle peut représenter un soulagement pour l'enfant, sachant que dans d'autres situations, il peut redouter la confirmation génétique de la maladie.

Certains parents disent que tant que l'enfant ne sait pas que ses troubles sont dus à une maladie incurable, ils peuvent continuer à fonctionner devant lui « comme si » ils ne le savaient pas. Cela leur permet de se donner une contenance pour faire face à l'évènement maladie. Dans ce cas, il ne s'agit pas seulement d'un déni de la réalité conduisant les parents à soutenir l'idée que leur enfant « ne sait rien », mais il s'agit aussi d'une stratégie « volontaire » et consciente. Comme si les parents se disaient : « je sais parfaitement que, tant que tu ne sais pas, une partie de moi peut continuer à faire avec toi comme si elle ne savait pas ». Le prix à payer est une forme de clivage du moi : tout se passe « comme si » il s'agissait de deux mères et deux enfants. Ce clivage est émotionnellement très coûteux pour les parents, ainsi que pour l'enfant qui perçoit bien la difficulté à intégrer ses véritables difficultés.

#### La croyance de l'enfant « transparent »

Lors de la consultation, les parents, par peur de ne pas avoir assez de temps pour poser toutes leurs ques-

tions au médecin, ont parfois tendance à « oublier » que l'enfant est présent. De ce fait, beaucoup de

#### Pour conclure

L'annonce de la maladie à l'enfant (Gargiulo *et al*, 2005) peut être imaginée comme une interaction faite de questions et de réponses, tout en respectant les questions n'appelant pas de réponse immédiate et en évitant d'asséner des affirmations fermant le dialogue. Elle serait alors moins un acte cruel qu'une possibilité de libérer une pensée, de la partager, de la cocréer. Si la soif de savoir est immense chez l'enfant, le médecin peut se reconnaître comme se questionnant aussi et capable de dire « je ne sais pas ». Partir des représentations de l'enfant pour lui ouvrir l'espace pour s'interroger est une façon de reconnaître sa subjectivité, ce qui lui est nécessaire. Dans la rencontre entre l'enfant et le médecin, le but premier n'est pas de livrer une information neutre, uniquement médicale ou scientifique, mais de se livrer à un partage de questions, d'informations, d'émotions aussi. Priver un enfant d'informations peut inhiber sa curiosité, son envie de comprendre, en imprimant sur la maladie un aspect honteux. L'enfant peut croire que l'évènement « ma maladie » est une affaire dont on ne peut pas parler, à laquelle il ne faut pas penser. Cette attitude peut susciter honte et culpabilité chez le « petit chercheur » en quête de savoir, mais aussi entraîner une méfiance à l'égard des adultes.

paroles peuvent être dites devant l'enfant comme s'il n'était pas là. Or, il écoute, ressent et perçoit tout ce qui se passe, même s'il n'a pas l'air de s'intéresser. Ces échanges entre médecin et parents peuvent être d'une grande violence pour l'enfant, qui non seulement entend dire des choses qu'il n'a pas demandé de savoir, mais surtout voit l'impact que certains mots peuvent avoir sur ses parents. L'enfant, dans ce type de situation, perd son statut de sujet, de celui qui reçoit une parole et la comprend. Dans ce cas, pour l'adulte, il devient « transparent » : il est

là en chair et en os, mais absent dans son esprit ou encore « inconscient » à ce qui est en train de se dire.

#### Le rapport au savoir de l'enfant

« Qu'elle soit rejetée ou acceptée, la maladie déclenche chez l'enfant une quête étiologique » (Rimbault et Royer, 1967). Pour ces auteurs, la quête étiologique désigne le questionnement concernant sa maladie à travers le filtre fantasmatique propre à l'enfant. Elle a pour but de découvrir et de nommer ce qui est à l'origine du manque corporel. Tout se passe comme si le repérage et l'inscription de la maladie réelle, par une recherche fantasmatique d'une origine ou d'un coupable, donnaient au sujet le fantasme d'une maîtrise de ce non-sens qu'est la maladie.

En effet, face à la maladie et aux pertes successives dues à son aggravation, l'enfant tente de donner du

sens à ce qui lui arrive à travers une quête étiologique, ce qui peut le conduire à l'élaboration d'une « théorie personnelle » sur sa maladie, appelée « la maladie-du-malade » (Pedielli, 1999). Les « théories personnelles » ont pour fonction une prise de distance à la maladie et sont un moyen de protection psychique en permettant une fonction d'appropriation de l'évènement maladie, ce qui sera nécessaire à son intégration à l'histoire du sujet. Ces théories peuvent avoir un contenu douloureux, mais « elles sont préférables au non-sens et au chaos (...), elles protègent le psychisme de la chose non représentable » (Bruno-Goldberger, 1996).

Il existe un « travail de la maladie » se faisant chez l'enfant (Pedielli *et al*, 1996). Celui-ci est réalisé au prix d'importants remaniements, nécessaires à l'élaboration de l'atteinte narcissique : comme réponse à l'énigme pourquoi moi ? Qu'ai-je fait pour être malade ? Suis-je toujours moi malgré ma maladie ? Suis-je méritant de l'amour de mes parents malgré la peine que je peux leur infliger avec ma maladie ? Rien ne permet d'envisager des étapes systématiques pour effectuer ce travail. Le « travail de la maladie » a pour enjeu final l'intégration à sa vie de la maladie par l'enfant et de rester ainsi sujet de son corps et de son histoire, quels qu'en soient le déroulement et l'issue. Lorsque la personne malade est au travail avec sa maladie, elle est psychologiquement active et quitte un positionnement qui serait uniquement passif. Des indices de ce travail sont retrouvés à travers différents phénomènes psychiques comme : la représentation du symptôme et de l'organe malade, les théories étiopathogéniques individuelles de la maladie, l'inscription de la maladie dans l'histoire et enfin, l'investissement des objets de la maladie et du traitement lorsqu'il existe.

Il paraît indispensable que l'enfant trouve un espace et une écoute pour l'aider à penser ses questionnements, que sa soif de savoir ne soit pas entravée et qu'il soit satisfait dans son besoin de comprendre. Car, même si le diagnostic ne lui a pas été communiqué directement, ce qui arrive fréquemment, d'autres évènements peuvent faire fonction d'annonce pour l'enfant.

#### REFERENCES

Aubert-Godard A. *et al*, *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2008, 56(8) : 524-9  
 Aulagnier P., "La violence de l'interprétation", Paris, PUF, coll. "Le fil rouge", 1975  
 Beillerot J., Blanchard-Laville C., Mosconi N. "Pour une clinique du rapport au savoir", Paris, L'Harmattan, 1996, 7-159  
 Bruno-Goldberger Y., *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence-Enfance et cancer*, 1996, 44(6-7) : 225-35  
 Corman L., "Le test du dessin de famille dans la pratique médico-pédagogique", Paris, PUF, 1964  
 Gargiulo M., "Maladies neuromusculaires : l'annonce faite à l'enfant", in Denormandie P, Hirsch E.C., "L'annonce anténatale et postnatale du handicap", Paris, Ed. Lamarre et Doin, 2001, 114-20  
 Gargiulo M., Mazet P., Frischmann M., "L'annonce du diagnostic à l'enfant : à propos de sa quête de savoir", in "Violence du savoir, violence du dire", *Etudes freudiennes*, 2005, 237-40

Golse B., "Apprentissages et échecs scolaires : aspects psychodynamiques", in "Que nous apprennent les enfants qui n'apprennent pas", *Ères*, coll. *Les dossiers du Journal Français de Psychiatrie*, 2003, 17-25  
 Herson A., "Enfant atteint d'une maladie neuromusculaire : annonce, savoir et vécu du handicap", in "Cliniques du sujet handicapé. Actualité des pratiques et des recherches", *Eres*, 2007, 119-35  
 Korff Sausse S., "Le miroir Brisé. L'enfant handicapé, sa famille et le psychanalyste", Paris, Calmann Levy, 1996  
 Marciano P., "L'accession de l'enfant à la connaissance, compréhension et prise en charge des difficultés scolaires", Paris, L'Harmattan, 2010  
 Pedielli J.L. *et al*, *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 1996, 44(1-2) : 22-31  
 Pedielli J.L., *Pratiques Psychologiques*, Paris, PUF, coll. « L'Esprit du Temps », 1999, 4 : 53-62  
 Rimbault G., Royer P., *Arch Française de Pédiatrie*, 1967, 24 : 445-62  
 Scelles R., *Pratiques Psychologiques*, 1998, 2 : 83-91

# Maladie de Pompe et ophtalmologie : une revue de la littérature

TUY NGA BRIGNOL, J. ANDONI URTIZBEREA

Un large éventail de manifestations oculaires est retrouvé chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe ou glycosidase de type II. Le suivi ophtalmologique dans la forme infantile de la maladie de Pompe est devenu d'autant plus impératif avec l'avènement de l'enzymothérapie substitutive (ERT) et l'amélioration de la survie des patients. Cet article résume les données trouvées à partir d'une recherche bibliographique dans PubMed.

La maladie de Pompe (OMIM 232300 – ORPHA 365) ou glycosidase de type II (GSD II) est une maladie de surcharge lysosomale liée à un déficit enzymatique en  $\alpha$ -glucosidase (GAA). C'est une maladie rare à transmission autosomique récessive, pour laquelle une thérapie enzymatique substitutive par enzyme recombinante (ERT pour *enzyme replacement therapy*) est disponible. L'alpha-glucosidase recombinante a obtenu, en mars 2006, une autorisation de mise sur le marché européenne en tant que médicament orphelin pour le traitement des patients atteints de maladie de Pompe.

Une revue de la littérature (PubMed) est réalisée pour identifier les données cliniques et histologiques relatives à ce type d'atteinte. Les mots-clés ci-après, et des combinaisons de ceux-ci ont été utilisés pour effectuer la recherche : *ptosis - strabismus - optic neuropathy - retina - Pompe disease - acid maltase deficiency*.

## Signes cliniques ophtalmologiques

Cliniquement, les manifestations oculaires de la maladie de Pompe rapportées dans la littérature sont essentiellement le strabisme et le ptosis, vraisemblablement en rapport avec la faiblesse musculaire des muscles oculomoteurs et le muscle releveur de la paupière supérieure.

### • Ptosis

Le ptosis myogène provient d'une anomalie musculaire diffuse ou localisée. La qualité de la fonction du muscle releveur de la paupière supérieure est une bonne indication de la proportion de fibres musculaires normales.

Dans la maladie de Pompe, le ptosis a une prévalence plus élevée et est plus sévère chez les enfants que chez les adultes. Tous les cas publiés ont rapporté un ptosis bilatéral chez les enfants, tandis que le ptosis bilatéral n'a été décrit que chez un seul adulte.

Les données cliniques sont cohérentes avec les analyses génétiques. Les mutations détectées chez les

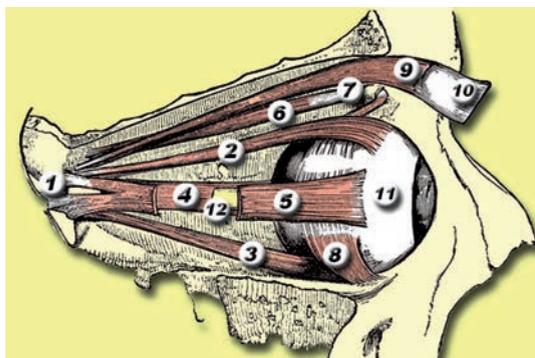
patients adultes ayant présenté un ptosis (mutation 525delT, en dehors de la mutation IVS13T-G) sont celles qui sont généralement retrouvées dans la forme infantile.

Dans la forme infantile, le ptosis a été méconnu avant l'ère de l'enzymothérapie substitutive (ERT) en raison de la durée de vie raccourcie de ces enfants. L'ERT a modifié l'histoire naturelle de la forme infantile, conduisant à l'apparition de nouvelles complications de la maladie, telles que le ptosis, la perte d'audition, les troubles de la déglutition et le dysfonctionnement cognitif.

Le département de Pédiatrie de *Duke University* (USA) a suivi une trentaine d'enfants atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe et traités par ERT depuis de nombreuses années. Dans cette série, quatre enfants ont présenté un ptosis (distance entre le centre de la pupille et la paupière supérieure < 2 mm). Un ptosis bilatéral (plus important du côté gauche) s'est développé progressivement malgré un traitement par ERT. De même, le ptosis a été observé dans une petite cohorte d'enfants atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe et traités par ERT (Yanovitch *et al*, 2010a).

Dans une récente étude comportant 13 enfants atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe et traités par ERT, 6 sur 13 (46%) présentaient un ptosis bilatéral (Prakalapakorn *et al*, 2014).

Un cas de ptosis amélioré par augmentation de la dose d'ERT a été rapporté chez un garçon de 17 ans atteint d'une forme non classique de maladie de Pompe infantile, forme diagnostiquée à l'âge de 9 mois. En dehors de la faiblesse des muscles squelettiques et respiratoires, il présentait un ptosis bilatéral variable, à évolution lente. La recherche d'anticorps anti-RAch était négative. La motilité oculaire et le réflexe pupillaire étaient normaux. A l'âge de 13 ans et 4 mois, un traitement par ERT a été entrepris à la dose de 20mg/kg toutes les 2 semaines. Ce dosage a permis de stabiliser (et non pas d'améliorer) la



**Muscles extra-oculaires de l'orbite droit.**

2, 3, 4, 5, 6, 8 : muscles oculo-moteurs ;  
 9 : muscle releveur de la paupière supérieure.  
 Iconographie réalisée par Edelhart Kempeneers (Gray's Anatomy) via Wikimedia Commons disponible : <http://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AEyemuscles.png>

faiblesse musculaire squelettique et respiratoire. Le ptosis reste inchangé. Son statut musculaire s'est aggravé au bout de deux ans. La dose d'ERT a alors été doublée et au bout de 6 mois, la fonction musculaire s'est améliorée et le ptosis a régressé partiellement

(Yanovitch *et al*, 2010b).

Dans la forme à début tardif, le ptosis est un signe sentinelle d'un génotype plus sévère, pouvant ainsi refléter une forme plus grave de la maladie de Pompe.

Un ptosis unilatéral associé à une grave paralysie bulbaire chez une femme de 45 ans atteinte de la maladie de Pompe a été rapportée (Barnes *et al*, 1993). Une résection du muscle releveur de la paupière supérieure a été effectuée pour ptosis unilatéral chez une femme de 33 ans atteinte de la maladie de Pompe (De Wilde *et al*, 1995). D'autres cas de ptosis unilatéral chez des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe ont été documentés (Groen *et al*, 2006 et Ravaglia *et al*, 2007).

Un ptosis associé à une ophtalmoplégie a aussi été observé chez des adultes atteints de la forme à début tardif de la maladie de Pompe.

Indépendamment de l'âge du patient et contrairement à d'autres manifestations de la maladie (atteinte de la force musculaire squelettique et atteinte respiratoire), le ptosis semble ne pas répondre à l'ERT à des doses « standard » (Yanovich *et al*, 2010a) ; Ravaglia *et al*, 2010).

Cette absence d'amélioration du ptosis pourrait être due à la différence de structure des fibres des muscles releveurs de paupière par rapport à celles des muscles squelettiques. Le ptosis pourrait aussi être causé par un dysfonctionnement surajouté du système nerveux central lié à la glycogénose, touchant par exemple le troisième noyau des nerfs crâniens dans le mésencéphale (Ravaglia *et al*, 2010).

• **Strabisme**

Bien que l'accumulation de glycogène et la myopathie vacuolaire soient observées à la fois dans le muscle releveur de la paupière supérieure (MRPS) et les muscles extra-oculaires (MEO), les publications rapportent davantage de cas de ptosis que de cas de strabisme dans la maladie de Pompe. Les MEO sont des muscles striés comme les muscles squelettiques. Ils sont constitués de fibres de plus petit diamètre, avec un plus petit quotient nerf-muscle par fibre muscu-

laire. Leurs contractions sont plus rapides que celles du muscle squelettique. Ces différences structurelles et fonctionnelles pourraient expliquer la différence d'incidence entre le ptosis et le strabisme chez les patients atteints de la maladie de Pompe (Yanovitch *et al*, 2010). Dans l'étude comportant 13 enfants atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe et traités par ERT, 3 sur 13 (23%) présentent un strabisme (Prakalapakorn *et al*, 2014).

• **Autres symptômes oculaires**

**Myopie et astigmatisme**

Dans la même étude sur 13 enfants atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe et traités par ERT, 8 enfants sur 13 (62%) présentent une myopie, et 9 sur 13 (69%) ont un astigmatisme (Prakalapakorn *et al*, 2014).

**Saccades oculaires**

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides et précis provoquant un changement de la fixation du regard sur le stimulus. La dynamique des saccades oculaires a été étudiée chez 5 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe et elle a été comparée à des sujets sains appariés en âge. Aucune différence dans l'amplitude, les vitesses ou les durées maximales des saccades n'a été observée entre les patients et les contrôles (Anagnostou *et al*, 2014).

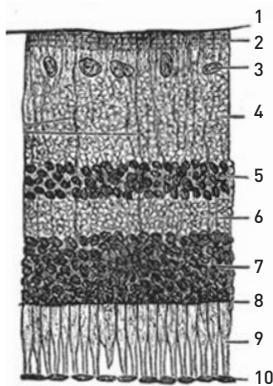
**Données histopathologiques oculaires**

Les données histologiques oculaires dans la maladie de Pompe (MP) sont obtenues à partir : d'observations en microscopie optique et électronique de fœtus provenant d'avortements spontanés ou thérapeutiques liés à la MP ; d'autopsies réalisées chez des enfants ou des adultes atteints de la MP et également de muscles oculaires réséqués lors de la chirurgie du strabisme chez des enfants atteints de la MP. Dans certains cas, ces patients ont pu bénéficier de l'enzymothérapie substitutive.

• **Forme infantile**

Dans la forme infantile, les dépôts de glycogène lysosomal ont été observés dans pratiquement tous les tissus oculaires, à l'exception de l'épithélium pigmentaire rétinien.

La première étude histopathologique en microscopie optique a été réalisée, en 1965, chez une enfant de 5 mois atteinte de la forme infantile de la MP classique, décédée après une décompensation cardiaque et une bronchopneumonie. L'examen histologique a montré une vacuolisation et un excès de glycogène dans les muscles extra-oculaires, le muscle lisse du corps ciliaire et de l'iris, les cellules endothéliales de la cornée, les cellules ganglionnaires et les cellules de Müller de la rétine, ainsi que dans les péricytes des capillaires rétiens (Toussaint et Danis, 1965).



#### Structure de la rétine.

1. Membrane limitante interne
  2. Couche des fibres optiques
  3. Couche des cellules ganglionnaires
  4. Couche plexiforme interne
  5. Couche nucléaire interne
  6. Couche plexiforme externe
  7. Couche nucléaire externe
  8. Membrane limitante externe
  9. Couche des photorécepteurs (cônes et bâtonnets)
  10. Épithélium pigmentaire.
- Iconographie : <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray881>

#### NOTES

[1] OPHTARA s'articule autour de huit sites hospitaliers parisiens [mro.phtal@nck.aphp.fr](mailto:mro.phtal@nck.aphp.fr) [www.hopital-necker.fr](http://www.hopital-necker.fr)

Des yeux de fœtus atteints de la maladie de Pompe, à l'âge gestationnel respectivement de 22 et 16 semaines, ont été examinés (Libert *et al*, 1977 ; Pokorny *et al*, 1982) au microscope électronique. De vastes dépôts de glycogène dans les lysosomes ont également été retrouvés dans toutes les structures oculaires à l'exception de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

La rétine d'un garçon de 9 mois atteint de la forme infantile de la maladie de Pompe a été étudiée (Goebel *et al*, 1978). Les auteurs ont noté une accumulation de glycogène lysosomal dans les cellules ganglionnaires, les cellules de la couche nucléaire interne et le segment interne des photorécepteurs de la rétine. Il n'y a pas de dépôt de glycogène au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien.

L'observation en microscopie optique des yeux d'un enfant de 1 an décédé de la maladie de Pompe et ayant été traité pendant 4 mois par ERT (Yanovitch *et al*, 2010a) a montré une myopathie vacuolaire dans les muscles lisses de l'iris, du corps ciliaire et dans les vaisseaux sanguins de la sclère. Une vacuolisation de l'épithélium pigmentaire de l'iris, une importante vacuolisation des cellules épithéliales du cristallin et une myopathie vacuolaire des muscles extra-oculaires (muscles droits supérieurs et muscles obliques) sont notées.

#### • Forme à début tardif

Le degré d'accumulation de glycogène et de myopathie vacuolaire dans les structures oculaires semble varier en fonction du degré de sévérité de la maladie. Cette variabilité dans les résultats histologiques pourrait expliquer pourquoi le ptosis n'est présent que chez certains patients (Yanovitch *et al*, 2010a).

L'observation au microscope optique des muscles extra-oculaires d'un homme de 61 ans atteint de la MP a montré d'importantes vacuolisations. La microscopie électronique a mis en évidence le remplacement des myofibrilles de ces muscles par de nombreuses vacuoles bordées contenant du glycogène et

d'autres matériaux non structurés (van der Walt *et al*, 1987). Par contre, aucune anomalie dans l'ensemble des structures oculaires n'a été observée en microscopie optique chez une autre personne adulte décédée, atteinte de la forme à début tardif de la MP.

#### Conclusion

Avec l'introduction de l'enzymothérapie substitutive, la survie à long terme dans la forme infantile de la maladie de Pompe est devenue une réalité. Une éventuelle atteinte ophtalmologique au cours d'un traitement à long terme de la forme infantile doit être recherchée. La prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe, en particulier chez les enfants, devrait inclure des bilans ophtalmologiques complets (Kishnani *et al*, 2006).

Il est important que les ophtalmologistes soient conscients de la forte prévalence du ptosis, de la myopie et de l'astigmatisme chez les enfants atteints de la maladie de Pompe infantile et traités par ERT. Ce sont des facteurs potentiellement amblyogènes mais qui peuvent être traités (Prakalapakorn *et al*, 2014) pour limiter le handicap visuel.

Par ailleurs, les manifestations ophtalmologiques dans la forme tardive de la maladie de Pompe méritent également d'être clarifiées. Elles peuvent même être révélatrices de la maladie avant même que s'installe un déficit des muscles squelettiques (Groen *et al*, 2006 ; Ravaglia *et al*, 2010). Le glycogène étant ubiquitaire, son accumulation dans le cristallin et dans la rétine pourrait éventuellement entraîner une cataracte ou une dysfonction rétinienne. De nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre les manifestations oculaires dans la maladie de Pompe, ainsi que les améliorations possibles liées à l'ERT et autres thérapies émergentes. Une collaboration étroite entre les Centres de Référence/Compétence des Maladies Neuromusculaires et le Centre de Référence multi-sites des maladies rares en Ophtalmologie (OPHTARA<sup>1</sup>) serait justifiée.

#### REFERENCES

- Anagnostou E. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.08.004>  
 Barnes D. *et al*, *J R Soc Med*, 1993, 86(1) : 50  
 Chien Y.H. *et al*, *Muscle Nerve*, 2014, 50(2) : 301-2  
 doi:10.1002/mus.24257. Epub 2014 Jul 14  
 De Wilde F. *et al*, *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 1995, 255 : 139-46  
 Goebel H.H. *et al*, *Ophthalmologica*, 1978, 176(2) : 61-8  
 Groen W.B. *et al*, *Neurology*, 2006, 26;67(12) : 2261-2  
 Kishnani *et al*, *Genet Med*, 2006; 8 : 267-88  
 Libert J. *et al*, *Br J Ophthalmol*, 1977, 61(7) : 476-82  
 Pokorny K.S. *et al*, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1982, 22(1) : 25-31  
 Prakalapakorn S.G. *et al*, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2014,

- 20 : 1-8. doi : 10.3928/01913913-20140813-01  
 Ravaglia S. *et al*, *Neurology*, 2007, 69(1) : 116; author reply 116  
 Ravaglia S. *et al*, *J Neuro-Ophthalmol*, 2010, 30 : 386-90  
 Slingerland N.W. *et al*, *Orbit*, 2011, 30(2) : 111-3. doi : 10.3109/01676830.2010.544932  
 Smith R.S. *et al*, *Am J Ophthalmol*, 1972, 73(6) : 965-70  
 Tousaint D., Danis P., *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 1964, 37 : 313-25  
 Toussaint D., Danis P., *Arch Ophthalmol*, 1965, 73 : 342-9  
 van der Walt J.D. *et al*, *Muscle Nerve*, 1987, 10(3) : 272-81  
 Yanovitch T.L. *et al*, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2010, 47(1):34-40. doi : 10.3928/01913913-20100106-08  
 Yanovitch T.L. *et al*, *J Neuroophthalmol*, 2010, 30 : 165-6

# L'apport du test d'effort maximal dans les myopathies métaboliques

AMÈLE MOUADIL

L'intolérance à l'effort, symptôme caractéristique des myopathies métaboliques, peut être liée à l'anomalie du muscle squelettique, à un déconditionnement musculaire associé à la myopathie, à une myocardiopathie ou à une autre cause. Le test d'effort maximal présente plusieurs intérêts. En effet, il permet d'objectiver la limitation de l'effort et sa cause ainsi que l'effet des traitements ; d'évaluer la contribution de la myopathie dans l'intolérance d'effort ; d'apporter une aide au diagnostic et de prescrire une réadaptation.

## Réalisation du test d'effort maximal

Le test d'effort maximal avec mesure des échanges gazeux est un examen simple très standardisé mesurant les capacités d'effort. La plupart du temps, il met en évidence le mécanisme de l'intolérance d'effort. La mesure du taux de lactate, du rapport lactate/pyruvate et du taux d'ammonium au cours du test d'effort caractérise le métabolisme musculaire. Les contre-indications sont les mêmes que celles d'un test d'effort maximal classique auxquelles il faut rajouter les antécédents d'épisodes de rhabdomyolyse. Avant l'examen, une échographie cardiaque doit éliminer une cardiomyopathie.

## Méthode

L'effort est réalisé à jeun sur bicyclette ergométrique. Un régime pauvre en féculents est prescrit la veille au soir. Après un enregistrement au repos, le sujet pédale contre une charge augmentée progressivement pour obtenir un effort maximal en 8 à 12 minutes. Au cours du test, sont mesurés la consommation d'oxygène en ml/min ( $VO_2$ ), la production de gaz carbonique en ml/min ( $VCO_2$ ), le quotient respiratoire (QR), QR étant égal à  $VCO_2/VO_2$ . Le lactate, le pyruvate et l'ammonium sont dosés dans le sang veineux obtenu par des prélèvements effectués au repos, au cours de l'effort, au maximum de l'effort, à 5 et à 15 minutes de récupération.

## Interprétation

Il existe des limites à l'interprétation du test. Les résultats ne permettent pas toujours d'affirmer ni d'infirmier le diagnostic. En effet, les anomalies des échanges gazeux lors de l'effort ne sont pas constamment observées dans une myopathie métabolique. La  $VO_2$ max peut être normale dans une myopathie. Le lactate, le rapport lactate/pyru-

vate et l'ammonium peuvent être normaux dans une myopathie mitochondriale.

Par ailleurs, un test d'effort sous-maximal n'est pas interprétable, mais peut apporter des renseignements utiles au clinicien (patient peu motivé, pathologie orthopédique limitant l'effort...).

## Résultats

### • Chez le sujet sain

La diminution des capacités d'effort est objectivée par une diminution de la valeur maximale de  $VO_2$  au cours du test ( $VO_2$ max ou pic) par rapport à la valeur de référence. Il est indispensable que le test d'effort soit maximal pour pouvoir conclure à une diminution de la  $VO_2$ max. Le QR est de 0,7 au repos. Il augmente au cours de l'effort jusqu'à une valeur comprise entre 1,12 et 1,3. L'évolution normale du lactate (L), du rapport lactate/pyruvate (L/P) et de l'ammonium (A) est biphasique : L, L/P et A augmentent au cours de l'effort et diminuent entre les 5<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> minutes de récupération chez 98% des sujets sains (graphique 1, p. 26).

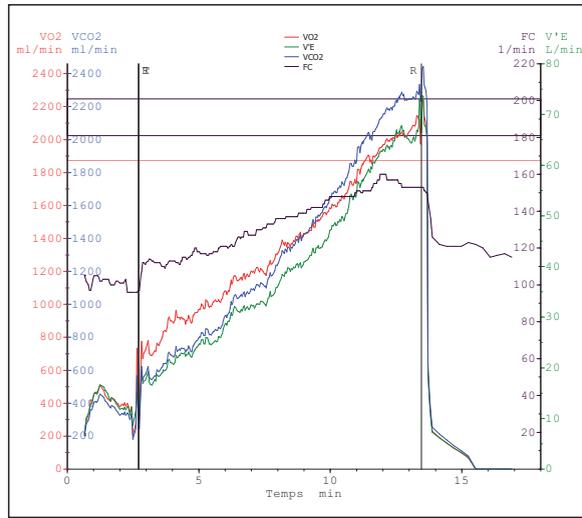
### • Chez les patients atteints de myopathies métaboliques

L'importance de l'altération de  $VO_2$ max renseigne sur l'intensité de la limitation de l'effort.

**Une glycogénose** est évoquée devant un QR bas au maximum de l'effort, une augmentation peu importante ou absente du lactate et du rapport lactate/pyruvate pendant l'effort et une augmentation normale ou importante de l'ammonium à l'effort (graphique 2, p. 26).

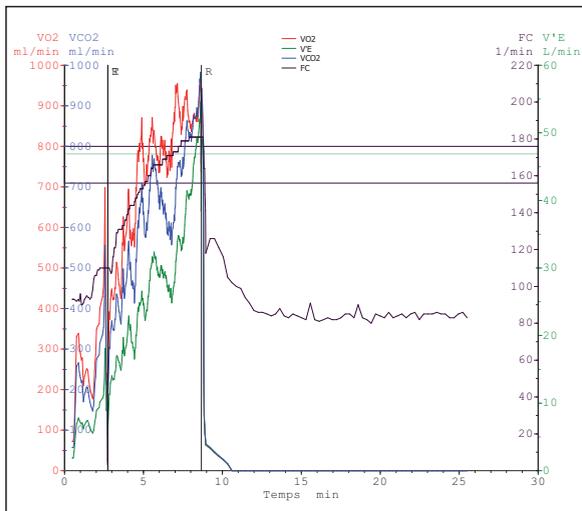
**Une myopathie mitochondriale** est suspectée devant un QR élevé au maximum de l'effort, l'absence de diminution du lactate, du rapport lactate/pyruvate et de l'ammonium entre les 5<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> minutes de récupération (graphique 3, p. 26).

(VO<sub>2</sub> en rouge ; VCO<sub>2</sub> en bleu ; début de l'effort après le premier trait vertical R ; FC en noir = fréquence cardiaque ; VE en vert = ventilation).



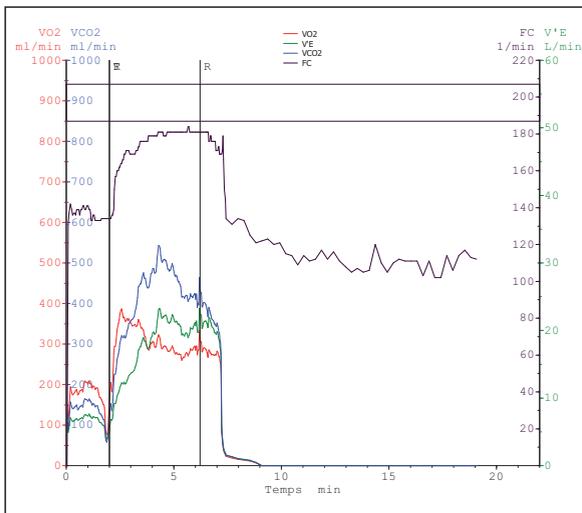
Graphique 1  
**Test d'effort normal.**

- La VO<sub>2</sub> est supérieure à la VCO<sub>2</sub> en début d'effort, le quotient respiratoire est de 0,8 en début d'effort et augmente jusqu'à la fin de l'effort (en général valeur maximale inférieure à 1,3). La VCO<sub>2</sub> est supérieure à la VO<sub>2</sub> en fin d'effort.
- Le lactate, le rapport lactate/pyruvate et l'ammonium augmentent au cours de l'effort, puis diminuent entre les 5<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> minutes de récupération.
- La valeur maximale de VO<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>max) atteinte est normale.



Graphique 2  
**Glycogénose.**

- La VO<sub>2</sub>max est à 73% de la valeur de référence (pour un effort maximal) correspondant à une diminution réelle mais modérée des capacités d'effort.
- Le QR est inférieur à 1 jusqu'au maximum de l'effort.
- Absence d'augmentation du lactate, du rapport lactate/pyruvate et augmentation normale de l'ammonium à l'effort.



Graphique 3  
**Myopathie mitochondriale avec acidose lactique de repos.**

**Importante intolérance à l'effort.**

- La VO<sub>2</sub>max est très diminuée à 23% de la valeur de référence (pour un effort maximal).
- Le QR est très élevé (1,7).
- Augmentation du lactate, du rapport lactate/pyruvate et de l'ammonium entre les 5<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> minutes de récupération.
- Diminution de la ventilation (VE) en fin d'effort liée à une atteinte des muscles respiratoires due à la myopathie.

# Les rhabdomyolyses aiguës et l'environnement

PASCALE DE LONLAY ET AL

La thermolabilité est l'une des explications proposées concernant la fièvre comme facteur déclenchant des rhabdomyolyses. Le déficit en aldolase A en est un exemple. Cette thermolabilité est variable d'un tissu à l'autre, expliquant l'absence d'anémie hémolytique observée dans certains cas. Un traitement par arginine pourrait traiter les patients. Les gouttelettes lipidiques majorées par la présence de cytokines pro-inflammatoires, également présentes en cas d'infection virale, sont potentiellement lipotoxiques pour les cellules musculaires. Pour d'autres maladies impliquées dans les rhabdomyolyses, les cytokines pro-inflammatoires pourraient être l'acteur principal de la décompensation.

## Rhabdomyolyses génétiques : diagnostic

Les rhabdomyolyses aiguës correspondent à la destruction brutale des fibres musculaires squelettiques (Sauret *et al*, 2002). Elles sont caractérisées par une augmentation des CPK au moment de l'accès aigu. Approximativement 26 000 cas de rhabdomyolyse sont rapportés chaque année aux Etats-Unis (Sauret *et al*, 2002 ; Brown *et al*, 2004). Cependant, il n'existe pas d'étude prospective sur l'incidence des rhabdomyolyses et beaucoup d'entre elles sont probablement sous-diagnostiquées. De la même façon, les récurrences de rhabdomyolyse sont peu connues, 5 à 11% selon certaines études (Alpers et Jones ; Perreault ; Mackay ; Zutt).

Une cause virale est assez fréquemment retrouvée et l'on compte environ 230 publications dans Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) en croisant les mots-clés *rhabdomyolysis and virus*, le virus de la grippe étant impliqué dans la moitié des cas. Les virus ou la fièvre pouvant être des facteurs déclenchants et/ou des causes de rhabdomyolyse, la difficulté est de reconnaître une cause génétique sous-jacente rendant compte de la récurrence des accès.

Les principales causes génétiques sont : **métaboliques** (Zutt ; Tein ; Tonin ; Berardo ; DiMauro ; Laforêt) avec essentiellement les déficits de l'oxydation des acides gras (Tein *et al*, 1990 ; Di Mauro *et al*, 2010 ; Laforêt et Vianey-Saban, 2010), les déficits en lipin-1 (Zeharia *et al*, 2008 ; Michot *et al*, 2010 ; Michot *et al*, 2012), les erreurs de métabolisme du glycogène et de la glycolyse (Tein *et al*, 1990 ; Tonin *et al*, 1990), plus rarement les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale et en dihydroliipoamide déshydrogénase (Berardo *et al*, 2010), le déficit péroxysomal en  $\alpha$ -méthyl-acyl-CoA-racémase

(AMACR) (Kapina *et al*, 2010) et des déficits en purine (Darras et Friedman, 2000) ; **structurelles** avec les dystrophinopathies et les myopathies (Quinlivan et Jungbluth, 2012) ; **calciques** avec des mutations dans le gène *RYR1* (Rosenberg *et al*, 2007) ; **inflammatoires** avec les myosites.

Quelle que soit la cause mécanique ou génétique, le déficit en ATP dans la cellule musculaire entraîne une augmentation du calcium intracellulaire par anomalie des pompes Na/K-ATPase, Ca<sup>++</sup>-ATPase et une nécrose des fibres musculaires (Sauret *et al*, 2002 ; Shapiro *et al*, 2012) (fig. 1, p. 28).

La rhabdomyolyse se traduit par des myalgies, une fatigabilité musculaire et une myoglobinurie. La présentation clinique et biologique aide au diagnostic étiologique (fig. 2, p. 28) :

- **le caractère aigu ou chronique de la myolyse** : lorsque les enzymes musculaires (CPK) sont élevées en permanence, elles orientent vers une myopathie/dystrophinopathie, une anomalie de la glyco-génolyse/glycolyse ou une myosite ;
- **la sévérité de l'épisode aigu, évaluée par le taux de CPK dans le sang** : un taux très élevé, supérieur à 10 000 U/L mais en pratique supérieur à 50 000 U/L, doit faire évoquer un déficit en lipin-1, surtout si le 1<sup>er</sup> épisode a débuté dans l'enfance ;
- **l'âge d'apparition du 1<sup>er</sup> épisode de rhabdomyolyse** : lorsque la rhabdomyolyse aiguë est sévère (CPK >10 000 U/L) et précoce (1<sup>er</sup> épisode avant l'âge de 6 ans), elle oriente vers un déficit en lipin-1. Lorsqu'elle est plus tardive chez l'adolescent ou le jeune adulte, une anomalie du canal calcique doit être évoquée avec deux modes de transmission possibles, autosomique dominant ou récessif ;
- **des signes associés orientent également vers une étiologie** : une atteinte multi-viscérale pour un

**Pascale de Lonlay**  
**Asmaa Mamoune**  
**Yamina Hamel**  
Inserm U781, Institut Imagine des Maladies Génétiques, Université Paris Descartes, Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital Necker, AP-HP, Paris

**Michel Bahuuu**  
Département de Génétique, CHU Henri-Mondor, AP-HP, Créteil  
**Sabrina Vergnaud**  
Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie, CHU de Grenoble, Centre de Référence Rhône-Alpes des Maladies Neuromusculaires, Grenoble

**Monique Piraud**  
**Lætitia Lallemand**  
Laboratoire Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon  
**Marie-Ange Nguyen Morel**  
Clinique Universitaire de Pédiatrie, Hôpital couple enfant, CHU de Grenoble

**Mai Thao Viou**  
**Norma Beatriz Romero**  
Université Pierre et Marie Curie, UM 76, Inserm U974, CNRS UMR 7215, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Paris

**Contact**  
pascale.delonlay@nck.aphp.fr

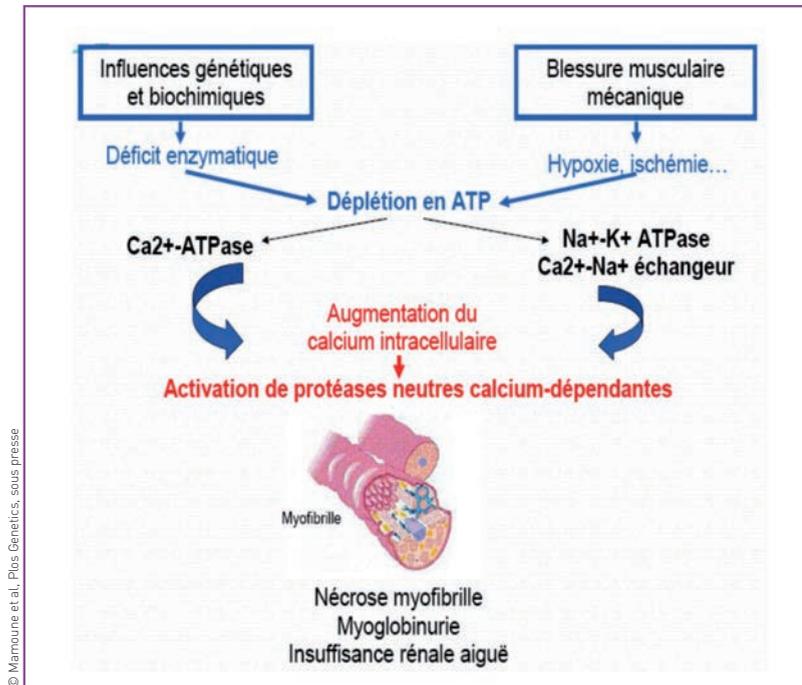


Figure 1  
Mécanisme des rhabdomyolyses.

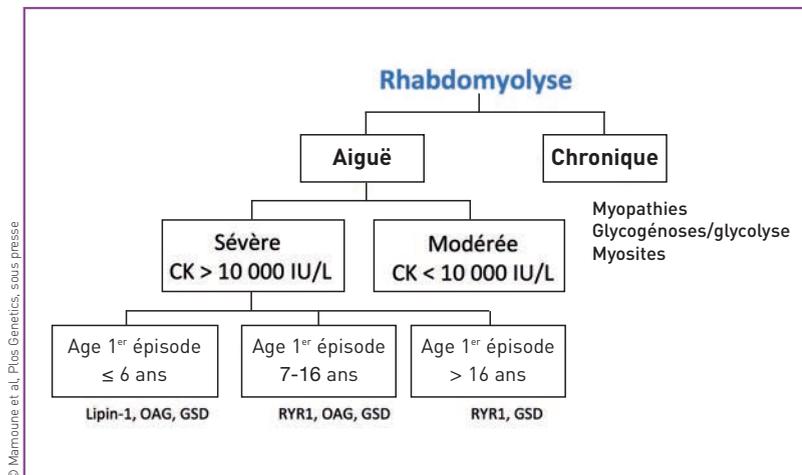


Figure 2  
**Arbre décisionnel des rhabdomyolyses d'origine génétique par la présentation clinique.**  
Cette liste n'est pas exhaustive, en particulier les causes rares ne sont pas citées : déficits en purines, déficits de la chaîne respiratoire, déficit en racémase, OAG : déficit de l'oxydation des acides gras; GSD : glycogénose.

déficit de la chaîne respiratoire ; une hypoglycémie, une hyperammoniémie et/ou une atteinte myocardique pour un déficit de l'oxydation des acides gras ; un déficit musculaire ou une hypertrophie des mollets pour une myopathie ou une dystrophie musculaire ; une hyperuricémie et une anémie hémolytique pour les déficits de la glycogénolyse/glycolyse ; un retard mental et une neuropathie dans le déficit péroxyosomal en  $\alpha$ -méthyl-acyl-CoA-racémase (AMACR). Dans ce dernier cas, un dosage des acides gras à très longue chaîne doit être réalisé.

Le taux de mortalité est d'environ 10%, significativement plus élevé lorsque la rhabdomyolyse se complique d'insuffisance rénale (Cervellin *et al*, 2010). La cause du décès est le plus souvent un trouble du rythme cardiaque liée à l'hyperkaliémie (Luck et Verbin, 2008).

### Rhabdomyolyses et facteurs déclenchants

Un facteur déclenchant est souvent à l'origine de la survenue de l'accès de rhabdomyolyse (fig. 3, p. 29). L'exercice musculaire est retrouvé dans toutes les causes de rhabdomyolyse. La fièvre ou une infection virale banale est cependant l'élément déclenchant le plus fréquemment noté dans les rhabdomyolyses d'origine métabolique (Hotamisligil *et al*, 1993 ; Xu *et al*, 2003 ; Weisberg *et al*, 2003). La fièvre décompense aussi les myolyses liées à des mutations du gène *RYR1* (Molenaar *et al*, 2014). Le jeûne est un élément de décompensation des déficits de l'oxydation des acides gras et des déficits en lipin-1. Enfin certains médicaments sont classiquement cités comme les statines (East *et al*, 1988 ; Santos, 1999), les anesthésiants (Rosenberg *et al*, 2007 ; Hopkins, 2000) et la succinylcholine (Rosenberg *et al*). Cette liste de causes acquises ou de *triggers* n'est pas exhaustive.

Lors d'un accès de fièvre, deux phénomènes sont à considérer : l'élévation de la température et la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces deux éléments peuvent aussi être retrouvés lors d'un exercice musculaire. En effet, le muscle sécrète des cytokines et des chémokines (Spate et Schulze, 2004; Ostrowski *et al*, 2001) lesquelles participent à la mobilisation de substrats énergétiques à partir de glucose et de lipides (Chen *et al*, 2009 ; Feingold et Grunfeld ; Grunfeld *et al* ; Vallerie et Hotamisligil).

Un exemple de rhabdomyolyse liée à l'hyperthermie dans une famille de trois enfants porteurs d'un déficit en aldolase A (enzyme connue pour être thermolabile) est rapporté.

Ce déficit, décrit à ce jour chez uniquement cinq patients, entraîne une anémie hémolytique associée

### Facteurs déclenchants

- **Fièvre**
  - Causes métaboliques, RYR1
- **Virus**
  - Le virus est-il seul responsable de la myolyse ?
- **Exercice physique**
  - Myopathies, RYR1, causes métaboliques
- **Jeûne**
  - Causes métaboliques (défaut d'oxydation des acides gras, déficit en lipin-1)
- **Anesthésiants, succinylcholine**
  - Dystrophies, RYR1
- **Statines, autres**

© Marmoune et al., Plus Genetics, sous presse

Figure 3

Liste des principaux facteurs déclenchants des rhabdomyolyses d'origine génétique.

dans deux cas à une rhabdomyolyse. La thermolabilité, présente dès 25°C dans les myoblastes du patient testé et dès 40°C dans les myoblastes du contrôle, n'est retrouvée que dans les myoblastes et non dans les érythrocytes. Cette thermolabilité semblant être tissu-spécifique explique probablement le phénotype dans cette famille. L'arginine *in vitro* restaure l'activité enzymatique dans les myoblastes du patient. D'autres rhabdomyolyses, comme le déficit en lipin-1, pourraient impliquer des cytokines pro-inflammatoires et s'avérer être des maladies pro-inflammatoires.

### Rhabdomyolyse liée en partie à la thermolabilité : exemple du déficit en aldolase A

#### • Présentation clinique

Trois frères et sœurs d'origine marocaine, nés de parents consanguins, souffrent d'épisodes récurrents de rhabdomyolyse depuis l'âge de 2 mois. Pendant les épisodes aigus, les CPK augmentent jusqu'à des valeurs de 180 000 à 450 000 U/L (N<150). Le reste des bilans biologiques est normal, en particulier l'hémoglobine, l'hématocrite, les plaquettes, les réticulocytes, la bilirubine, l'haptoglobine, la ferritine, le test de Coombs, l'urée, la créatinine, le lactate, la carnitine, le profil sanguin des acylcarnitines et le profil urinaire des acides organiques. L'électromyogramme est normal ainsi que l'échocardiographie. Les CPK sont normales ou légèrement augmentées à l'état basal (150–1 800 U/L) chez les trois patients. L'examen clinique et les tests d'effort sont normaux en dehors des épisodes de rhabdomyolyse chez les trois patients âgés respectivement de 9, 10 et 11 ans. L'histoire familiale ne révèle pas d'antécédents d'anémie hémolytique, d'épisodes de cholestase ou de transfusions sanguines. Deux patients ont des difficultés scolaires.

#### • Etude moléculaire

Une étude par exome a été réalisée dans cette famille, car aucune des causes classiques de rhabdomyolyse n'avait été identifiée après les différents bilans effectués (sanguin, urinaire et biopsie musculaire). Un seul gène a été retenu, *ALDOA*, les patients présentant une mutation homozygote c.839 C>T (p.Ala279Val, NM\_000034) que les parents et un frère sain portent à l'état hétérozygote. De plus, ce gène est localisé dans une région d'homozygotie chez les patients. Des logiciels informatiques prédisent que cette mutation entraîne une instabilité de l'enzyme [Chen *et al*, 2013 ; Yao *et al*, 2004].

#### • Etudes morphologiques

Une biopsie de muscle a été réalisée chez l'un des patients âgé de 10 ans avec mise en culture de myoblastes (patient 3).

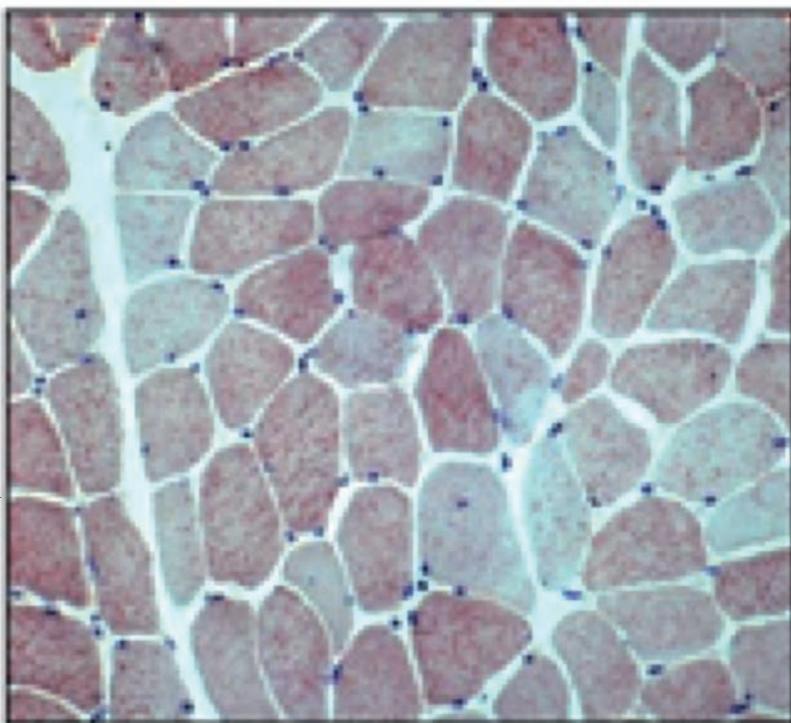
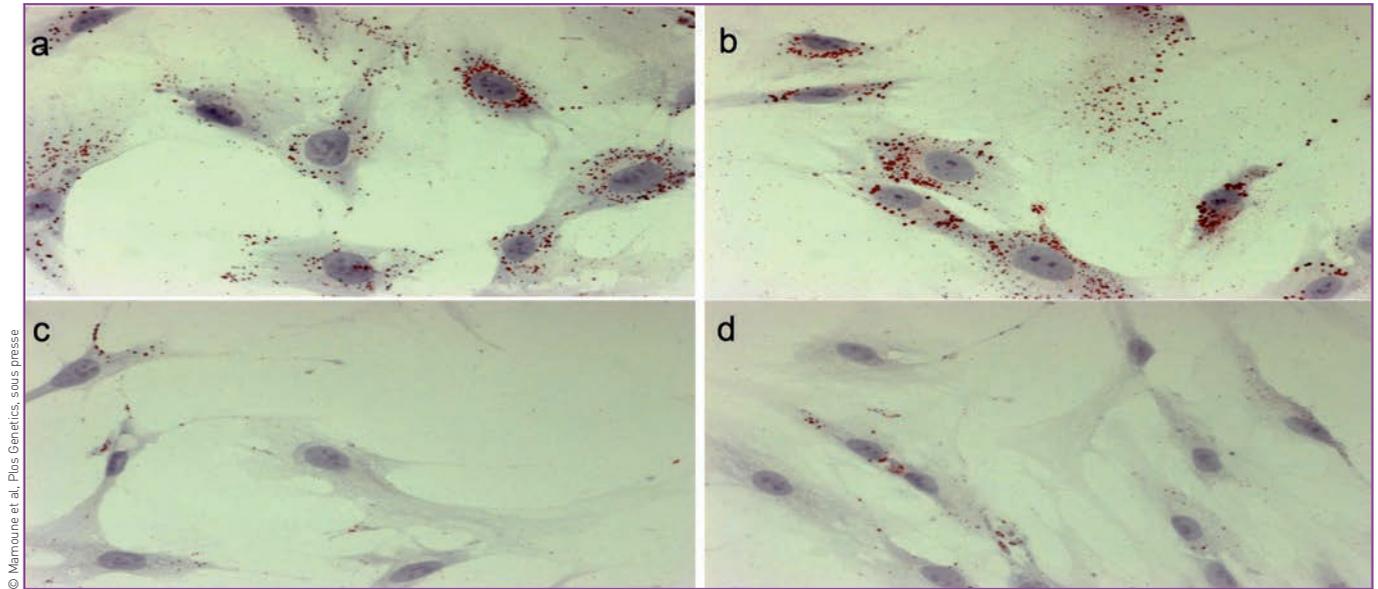


Figure 4

Histologie du muscle (deltôïde) d'un patient avec un déficit en aldolase A.

La coloration à l'huile rouge révèle l'accumulation de gouttelettes lipidiques principalement dans les fibres de type 1.



© Mamoune et al., PloS Genetics, sous presse

Figure 5

**Coloration huile rouge des myoblastes du patient et d'un contrôle.**

Myoblastes du patient cultivés en conditions de base (a) ou pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ +IL-1 $\beta$ ) (b). Les gouttelettes lipidiques sont nombreuses. Un traitement par dexaméthasone seul (c) ou combiné aux cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$ +IL-1 $\beta$  (d) revertent le phénotype de gouttelettes lipidiques.

La microscopie optique montre une accumulation de gouttelettes lipidiques (GL), visualisées par une coloration à l'huile rouge, dans la biopsie de muscle du patient (fig. 4, p. 29) comparée à celle du contrôle. L'architecture du muscle est normale avec des fibres de types 1 et 2 de taille homogène. Les immunohistochimies sont normales (cytochrome c-oxidase et phosphorylase).

Les myoblastes du patient et du contrôle ont été cultivés à l'état basal (fig. 5a, p. 30) et à l'état pro-inflammatoire avec adjonction, dans le milieu de culture, de cytokines pro-inflammatoires (fig. 5b, p. 30) (Michot *et al*, 2013). Une accumulation massive de GL a été mise en évidence par la coloration huile rouge dans les myoblastes du patient, 24 heures après stimulation par TNF $\alpha$ +IL-1 $\beta$ , tandis qu'il n'y avait pas de modification du nombre et de la taille des GL à 40°C. Les myoblastes contrôles ne montrent pas de GL à l'état basal ; une augmentation modérée des GL sous TNF $\alpha$ +IL-1 $\beta$  est observée. L'adjonction d'anti-inflammatoires comme la dexaméthasone combinée aux cytokines (fig.5c, p. 30) ou donnée seule (fig. 5d, p. 30), diminue de façon significative les GL dans les myoblastes du patient.

Une inhibition du gène *ALDOA* dans des myoblastes (fig. 6, p. 31) reproduit le phénotype de surcharge lipidique avec une augmentation du nombre de GL

dans les myoblastes du contrôle (fig. 6a, 6b) et dans les cellules du patient (fig. 6c, 6d). Ainsi, le déficit en aldolase A induit bien une myopathie lipidique.

• **Etudes biochimiques**

L'activité enzymatique aldolase A est diminuée dans les érythrocytes des patients (0.4 à 0.6 U/g Hb ; contrôle 4.6), dans le muscle congelé de l'un d'eux (55 nmol/h/mg ; normal 581-5 188) ainsi que dans ses myoblastes (1.08 $\pm$ 0.4 U/ $\mu$ g protéine ; normal 2.4  $\pm$ 0.025). L'activité enzymatique des hétérozygotes est de l'ordre de 50% de la normale. L'étude de la glycolyse anaérobie dans le muscle congelé du patient révèle une diminution de production de lactate ( $\mu$ mol/g muscle en 30 minutes) après adjonction de plusieurs substrats, confirmant ainsi le défaut de glycolyse (fig. 7, p. 31). Les activités des glucose-6-phosphate déshydrogénase et hexokinase sont élevées ou normales dans les érythrocytes des patients.

Le rôle de la température et des cytokines pro-inflammatoires sur l'activité aldolase A a été étudié. Les myoblastes du patient et d'un contrôle ont été cultivés à 37° et à 40°C dans des conditions de base ou pro-inflammatoires (combinaison de TNF $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ). L'expression du gène *ALDOA* n'est pas modifiée (fig. 8A, p. 32). En revanche, le niveau de protéine aldolase A, diminué à la base dans les myoblastes du patient et inchangé sous TNF $\alpha$ +IL-1 $\beta$ , diminue

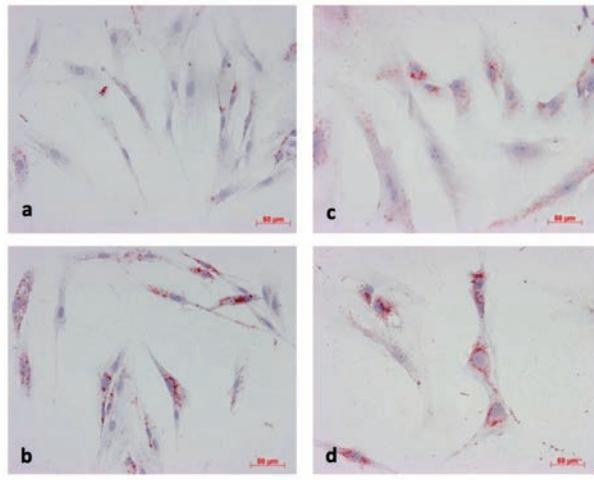
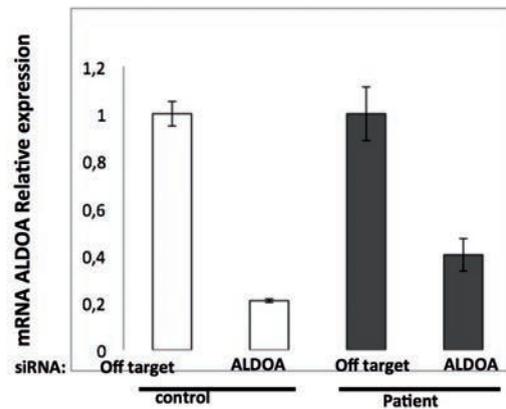


Figure 6  
**Inhibition de l'expression du gène *ALDOA*** dans les myoblastes contrôles et du patient.  
 Images du haut : myoblastes du contrôle (a) et du patient (c) à l'état basal, Coloration huile rouge ;  
 Images du bas : myoblastes du contrôle (b) et du patient (d) après inhibition du gène *ALDOA*, coloration huile rouge.

davantage à 40°C (fig. 8A, échantillons du bas). De la même façon, l'activité enzymatique aldolase A diminue de façon significative dès 25°C dans les myoblastes du patient et à moindre degré chez le contrôle (dès 40°C) (fig. 8B, p. 32). Le traitement par TNF $\alpha$ +IL-1 $\beta$  ne modifie pas l'activité enzymatique (fig. 8B). L'activité aldolase A dans les érythrocytes des trois patients n'est pas modifiée par l'élévation de la température (fig. 9, p. 32). Ces résultats suggèrent que la thermolabilité est variable d'un tissu à l'autre, retrouvée uniquement dans les myoblastes et non dans les érythrocytes.

Une supplémentation en arginine dans les myoblastes du patient (2 mM L-arginine hydrochloride (Sigma) pendant 10 jours) a permis d'augmenter de façon significative l'activité enzymatique de l'aldolase A ainsi que son taux protéique (fig. 10, p. 32).

#### • A propos de ce déficit particulier en aldolase A

Le glucose étant une source énergétique importante du globule rouge et du muscle squelettique, les déficits de la glycolyse sont une cause métabolique d'anémie hémolytique et de rhabdomyolyse (van Adel et Tarnopolsky, 2009). Un nouveau phénotype de déficit en aldolase A, impliquant le muscle mais pas les globules

rouges, a été identifié. A ce jour, seulement cinq patients avec un déficit en aldolase A ont été rapportés (Yao, 2004 ; Kreuder, 1996 ; Miwa, 1981 ; Beutler, 1973 ; Kishi, 1987) (tableau 1, p. 33). Tous présentaient une anémie hémolytique (OMIM #103850), quelques-uns avaient un retard mental (Kreuder *et al*, 1996; Beutler *et al*, 1973) et deux d'entre eux ont présenté un accès de rhabdomyolyse ayant entraîné le décès (Yao *et al*, 2004 ; Kreuder *et al*, 1996). Cette atteinte musculaire consiste en une myopathie lipidique avec une augmentation de gouttelettes lipidiques, confirmée par l'extinction du gène *ALDOA* dans des myoblastes contrôles. Ces gouttelettes lipidiques sont augmentées durant l'inflammation comme déjà décrit dans des situations de stress inflammatoire (Pacheco *et al*, 2007 ; Gomes *et al*, 2006). Elles pourraient participer à la lipotoxicité des cellules et par conséquent à la rhabdomyolyse.

L'absence d'anémie hémolytique dans la famille présentée est très probablement expliquée par le fait que la thermolabilité de l'enzyme aldolase A, majorée dans les cellules mutées, a été retrouvée

#### *In vitro* study of muscle anaerobic glycogenolysis and glycolysis.

Substrate	Patient	Ctrl 1	Ctrl 2	Ctrl 3	Normal range
Glycogen	32	196	194	98	120-170
Glucose-1-phosphate	49	513	418	122	278-384
Glucose-6-phosphate	74	513	486	338	406-582
Fructose-6-phosphate	77	500	464	498	448-690
Fructose-1,6-bisphosphate	58	319	329	293	150-264

Figure 7  
**Etude *in vitro* de la glycogénolyse anaérobie et de la glycolyse dans le muscle du patient 3 :** le lactate produit est exprimé en  $\mu\text{mol/g}$  muscle en 30 minutes après l'incubation avec différents substrats.

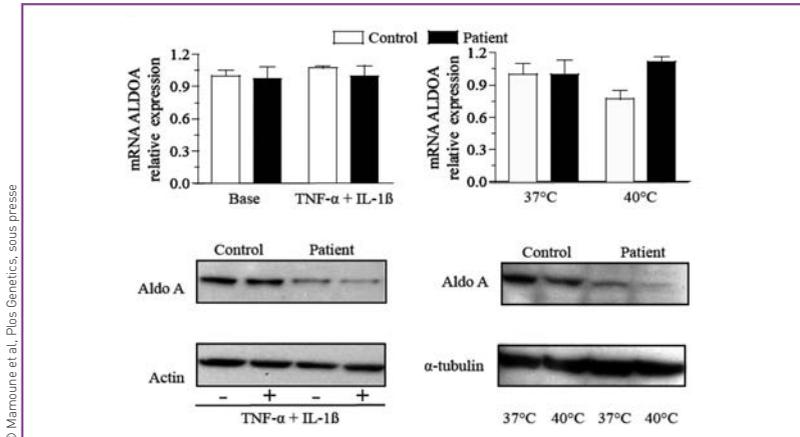


Figure 8A  
**Expression non modifiée du gène ALDOA** dans les myoblastes contrôles (C, barres blanches) et du patient (P, barres noires) en conditions basales, pro-inflammatoires et à haute température (à droite, 40°C).  
**Protéine aldolase A** en conditions de base, avec TNF $\alpha$ +IL $\beta$  et haute température, diminuée chez le patient comparé au contrôle et diminuée par la haute température.

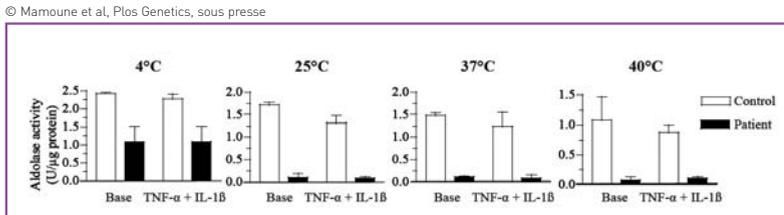


Figure 8B  
**Activité aldolase A dans les myoblastes du contrôle et du patient** sous les mêmes conditions : de base, sous TNF $\alpha$ +IL $\beta$  et à différentes températures. L'activité diminue dès 25°C dans les myoblastes du patient et dès 40°C dans les myoblastes contrôles. Les cytokines pro-inflammatoires ne modifient pas l'activité enzymatique.

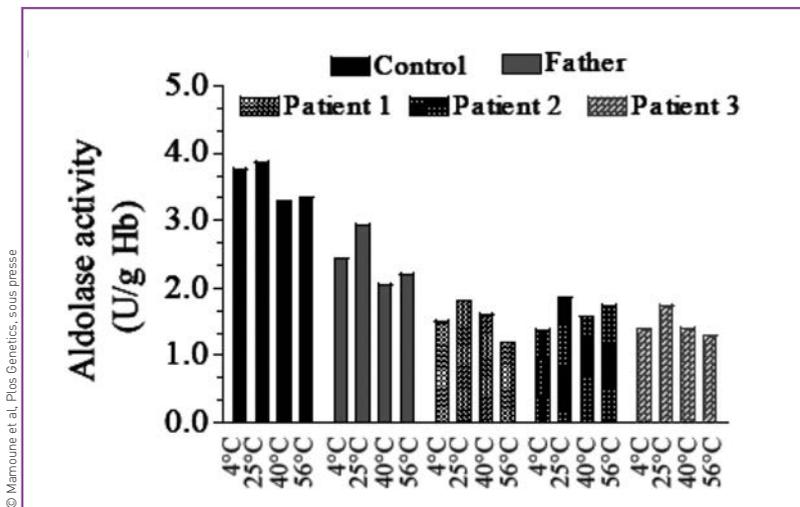


Figure 9  
**Activité aldolase A dans les érythrocytes** d'un contrôle, d'un hétérozygote et des trois patients dans les différentes conditions et températures : la thermolabilité observée dans les myoblastes n'est pas observée dans les érythrocytes.

dans les myoblastes et non dans les érythrocytes aux températures utilisées. La thermolabilité est favorisée par la structure quaternaire de l'enzyme ainsi que par les mutations [Beernink et Tolan, 1994]. Cette thermolabilité avait été retrouvée à plus forte température dans les érythrocytes [Takahashi, 1989 ; Kreuder, 1996 ; Miwa, 1981 ; Kishi, 1987] et elle avait été pressentie par les logiciels de prédiction iSTABLE [Chen *et al*, 2013]. Les globules rouges étant des cellules très exposées dans le sang, ils sont probablement beaucoup plus résistants à l'environnement que les myoblastes [Tsantes *et al*, 2006], en particulier parce qu'ils n'ont pas de noyau, ils possèdent des protéines agissant contre le stress oxydatif [Marinkovic *et al*, 2007 ; Mates *et al*, 2000 ; Crawford *et al*, 2006].

Enfin, il est montré que l'arginine peut reverser le phénotype du déficit en aldolase A, mais selon un mécanisme encore inconnu. L'arginine avait déjà été décrite comme une chaperonne protégeant différentes enzymes métaboliques contre le stress thermolabile [Berendse *et al*, 2013 ; Roth *et al*, 2012 ; Senesi *et al*, 2013].

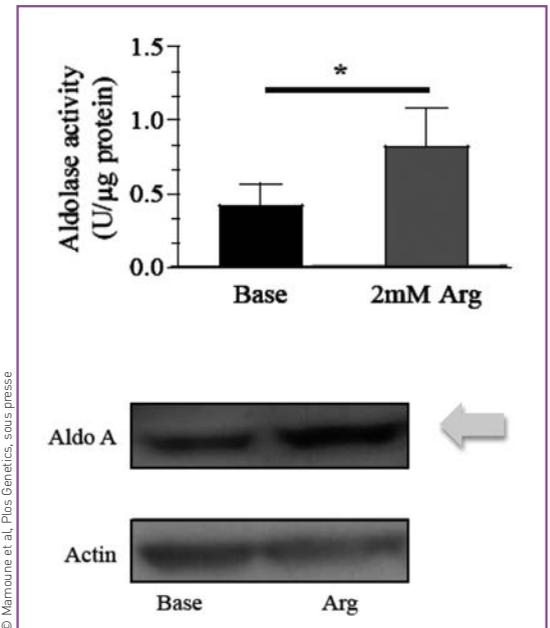


Figure 10  
**Activité aldolase A** (en haut) **et protéine** (en bas) **dans le myoblaste** du patient en condition de base et après un traitement par arginine [Arg]. L'arginine augmente l'activité aldolase A ; \* : p<0,05.

Tableau 1  
**Cas rapportés de déficits en Aldolase A.**

Ethnie	Consanguinité	Mutation	Description clinique			Activité Aldolase A (U/gHb)		Réf.
			Anémie hémolytique	Myopathie	Retard mental	Patient	Contrôle	
Japon	Probable	p.Asp128Gly	Oui	Non	Non	0,12	2,99	Miwa <i>et al</i> , 1981 Kishi <i>et al</i> , 1987
Allemagne	Non	p.Glu206Lys	Oui	Oui	Non	0.3	7.9	Kreuder <i>et al</i> , 1996
Sicile	Non	p.Arg303X p.Cys338Tyr	Oui	Oui	Non	0.3	1.3-2.8	Yao <i>et al</i> , 2004
Maroc	Oui	p.Ala279Val	Non	Oui	Oui	0.4	4.6	Ce cas rapporté

## Résumé

Les rhabdomyolyses aiguës correspondent à la destruction brutale des fibres musculaires squelettiques. Les causes traumatiques sont les plus fréquentes. Parmi les étiologies génétiques, on distingue : les maladies métaboliques, avec les déficits de l'oxydation des acides gras, les déficits en lipin-1, les anomalies de la glycogénolyse et de la glycolyse, plus rarement les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale, les déficits en purine et le déficit péroxysomal en  $\alpha$ -méthyl-acyl-CoA-racémase (AMACR) ; les causes structurelles avec les dystrophinopathies et les myopathies ; les anomalies calciques avec des mutations dans le gène *RYR1* ; les causes inflammatoires avec les myosites. Quelle que soit la cause mécanique ou génétique, le déficit en ATP dans la cellule musculaire entraîne une augmentation du calcium intracellulaire et une nécrose des fibres musculaires. Un facteur déclenchant lié à l'environnement est souvent retrouvé. La fièvre est l'élément déclenchant le plus fréquent dans les rhabdomyolyses d'origine métabolique. Lors d'une fièvre, deux phénomènes peuvent être considérés, l'élévation de la température et l'existence de cytokines pro-inflammatoires. Un exemple de rhabdomyolyse liée à l'hyperthermie, le déficit en aldolase A, est décrit chez trois enfants d'une famille consanguine. L'enzyme aldolase A étant thermolabile, il est mis en évidence une diminution de l'activité enzymatique de l'aldolase A et de sa protéine dans les myoblastes lorsqu'ils sont cultivés à « haute » température, surtout chez le patient mais aussi chez un sujet contrôle. La thermolabilité est tissu-spécifique : elle est retrouvée dans les myoblastes mais pas dans les érythrocytes aux températures testées, expliquant le phénotype particulier de ces patients qui présentent des épisodes de rhabdomyolyse lors de fièvre mais sans anémie hémolytique. L'accumulation de gouttelettes lipidiques doit participer à la lipotoxicité cellulaire. Le déficit en aldolase A est restauré par l'administration *in vitro* d'arginine dans le milieu de culture des myoblastes. D'autres rhabdomyolyses d'origine métaboliques semblent être des maladies pro-inflammatoires.

**Mots Clés :** rhabdomyolyse - fièvre - environnement - thermolabilité - aldolase A

## Abstract

*Rhabdomyolysis results from the rapid breakdown of skeletal muscle fibers, which leads to leakage of potentially toxic cellular contents into the systemic circulation. Acquired causes by direct injury to the sarcolemma are the most frequent. The inherited causes are : metabolic with failure of energy production, including mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation defects, LPIN1 mutations, inborn errors of glycogenolysis and glycolysis, more rarely mitochondrial respiratory chain deficiency, purine defects and peroxysomal  $\alpha$ -Methyl-acyl-CoA-racemase defect (AMACR); dystrophinopathies and myopathies; calcic causes with RYR1 mutations; inflammatory with myositis. Irrespective of the cause of rhabdomyolysis, the pathophysiologic events follow a common pathway, the ATP depletion leading to an increased intracellular calcium concentration and necrosis. Most episodes of rhabdomyolysis are triggered by an environmental stress, mostly fever. This condition is associated with two events, elevated temperature and high circulating levels of pro-inflammatory mediators such as cytokines and chemokines. We describe here an example of rhabdomyolysis related to high temperature, aldolase deficiency, in 3 siblings with episodic rhabdomyolysis without hemolytic anemia. Myoglobinuria was always triggered by febrile illnesses. We show that the underlying mechanism involves an exacerbation of aldolase A deficiency at high temperatures that affected myoblasts but not erythrocytes. Thermolability was enhanced in patient myoblasts compared to control. The aldolase A deficiency was rescued by arginine supplementation in vitro. Lipid droplets accumulated in patient myoblasts relative to control and this was increased by cytokines. Lipotoxicity may participate to myolysis. Our results expand the clinical spectrum of aldolase A deficiency to isolated temperature-dependent rhabdomyolysis, and suggest that thermolability may be tissue specific. We also propose a treatment for this severe disease. Some other diseases involved in rhabdomyolysis may implicate pro-inflammatory cytokines and may be pro-inflammatory diseases.*

**Keywords :** rhabdomyolysis - fever - environment - thermolability - aldolase A

## Remerciements

Association Française contre les Myopathies (grant numbers 13988, 15947),  
 Fondation Bettencourt,  
 Fondation Lejeune (grant 2014), Laetitia Lallemand,  
 Chris Ottolenghi,  
 Jean-Laurent Cazanova.

## REFERENCES

- van Adel B.A., Tarnopolsky M.A., *Journal of clinical neuromuscular disease*, 2009, 10(3) : 97-121
- Alpers J.P., Jones L.K., *Muscle & nerve*, 2010, 42(4) : 487-91
- Beernink P.T., Tolan D.R., *Protein science : a publication of the Protein Society*, 1994, 3(9) : 1383-91
- Berardo A. et al, *Current neurology and neuroscience reports*, 2010, 10(2) : 118-26
- Berendse K. et al, *Orphanet journal of rare diseases*, 2013, 8 : 138
- Beutler E. et al, *Transactions of the Association of American Physicians*, 1973, 86 : 154-66
- Brown C.V. et al, *The Journal of trauma*, 2004, 56(6) : 1191-6
- Cervellin G. et al, *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FECC*, 2010, 48(6) : 749-56
- Chen X. et al, *Cell biochemistry and function*, 2009, 27(7) : 407-16
- Chen C.W. et al, *BMC bioinformatics*, 2013, 14 Suppl 2 : S5
- Crawford J.H. et al, *Blood*, 2006, 107(2) : 566-74
- Darras B.T., Friedman N.R., *Pediatric neurology*, 2000; 22(2) : 87-97
- DiMauro S. et al, *Current rheumatology reports*, 2010, 12(5) : 386-93
- East C. et al, *The New England journal of medicine*, 1988, 318(1) : 47-8
- Feingold K.R., Grunfeld C., *The Journal of clinical investigation*, 1987, 80(1) : 184-90
- Gomes R.N. et al, *Shock*, 2006, 26(5) : 457-63
- Grunfeld C. et al, *Cancer research*, 1990, 50(14) : 4233-8
- Hopkins P.M., *British journal of anaesthesia*, 2000, 85(1): 118-28
- Hotamisligil G.S. et al, *Science*, 1993, 259(5091) : 87-91
- Kapina V. et al, *Neurology*, 2010, 75(14) : 1300-2
- Kishi H. et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1987, 84(23) : 8623-7
- Kreuder J. et al, *The New England journal of medicine*, 1996, 334(17) : 1100-4
- Laforet P., Vianey-Saban C., *Neuromuscular disorders : NMD*, 2010, 20(11) : 693-700
- Luck R.P., Verbin S., *Pediatric emergency care*, 2008, 24(4) : 262-8
- Mackay M.T. et al, *Neurology*, 1999, 53(9) : 2127-31
- Marinkovic D. et al, *The Journal of clinical investigation*, 2007, 117(8) : 2133-44
- Mates J.M. et al, *Cell biochemistry and function*, 2000, 18(2) : 77-84
- Michot C. et al, *Human mutation*, 2010, 31(7) : E1564-73
- Michot C. et al, *Journal of inherited metabolic disease*, 2012
- Michot C. et al, *Biochimica et biophysica acta*, 2013, 1832(12) : 2103-14
- Miwa S. et al, *American journal of hematology*, 1981; 11(4) : 425-37
- Molenaar J.P. et al, *Internal medicine journal*, 2014, 44(8) : 819-20
- Ostrowski K. et al, *European journal of applied physiology*, 2001, 84(3) : 244-5
- Pacheco P. et al., *Journal of immunology*, 2007, 179(12) : 8500-8
- Perreault S. et al, *The Journal of pediatrics*, 2011, 159(4) : 682-5
- Quinlivan R., Jungbluth H., *Developmental medicine and child neurology*, 2012, 54(10) : 886-91
- Rosenberg H. et al, *Orphanet journal of rare diseases*, 2007, 2 : 21
- Roth S.D. et al, *PLoS one*, 2012, 7(9) : e44505
- Santos J., JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants 1999, 12(7) : 46-9, 53-5
- Sauret J.M. et al, *American family physician*, 2002, 65(5) : 907-12
- Senesi P. et al, *Journal of translational medicine*, 2013, 11(1) : 174
- Shapiro M.L. et al, *Journal of intensive care medicine*, 2012, 27(6) : 335-42
- Spate U., Schulze P.C., *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 2004, 7(3) : 265-9
- Takahashi I. et al, *Journal of biochemistry*, 1989, 105(2) : 281-6
- Tein I. et al, *Advances in pediatrics*, 1990, 37 : 77-117
- Tonin P. et al, *Annals of neurology*, 1990, 27(2) : 181-5
- Tsantes A.E. et al, *Antioxidants & redox signaling*, 2006, 8(7-8) : 1205-16
- Vallerie S.N., Hotamisligil G.S., *Science translational medicine*, 2010 2(60) : 60rv5
- Weisberg S.P. et al, *The Journal of clinical investigation*, 2003, 112(12) : 1796-808
- Xu H. et al, *The Journal of clinical investigation*, 2003, 112(12) : 1821-30
- Yao D.C. et al, *Blood*, 2004, 103(6) : 2401-3
- Zeharia A. et al, *American journal of human genetics*, 2008; 83(4) : 489-94
- Zutt R. et al, *Neuromuscular disorders : NMD*, 2014

## DMD : traduction d'une isoforme de la dystrophine

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

La plupart des mutations tronquant la phase de lecture du gène *DMD* entraînent une perte d'expression de la dystrophine et une dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Cependant, une diminution de la sévérité de la maladie peut résulter d'une initiation alternative de la traduction démarrant dans l'exon 6 de *DMD*. Cette traduction conduit à l'expression d'une dystrophine fonctionnelle tronquée (délétée) dans sa partie N-terminale. Les auteurs de l'étude rapportée démontrent que cette isoforme est due à l'usage d'un site interne d'entrée du ribosome (IRES pour *internal ribosome entry site*) dans l'exon 5 pouvant être induit par les glucocorticoïdes. Ils ont confirmé l'activité IRES par séquençage de peptides et le profil (ou empreinte) des ribosomes sur l'ARN, dans le muscle d'individus présentant des symptômes légers malgré des mutations tronquantes. Par saut d'exon, a été créée une phase de lecture tronquée en amont de l'IRES, conduisant à la synthèse d'une isoforme fonctionnelle délétée en N-terminal dans des cellules issues de sujets humains et dans un nouveau modèle de souris DMD. Dans ce dernier, l'expression de l'isoforme plus courte a permis de protéger le muscle de dommages induits par la contraction et de retrouver un niveau de force musculaire similaire à celui de souris contrôles. L'ensemble de ces résultats étaye donc la possibilité d'une approche thérapeutique pour les patients avec des mutations touchant les exons en 5' du gène *DMD*.

Wein N, Vulin A, Falzarano MS, Szgyarto CA, Maiti B, Findlay A, Heller KN, Uhlén M, Bakthavachalu B, Messina S, Vita G, Passarelli C, Gualandi F, Wilton SD, Rodino-Klapac LR, Yang L, Dunn DM, Schoenberg DR, Weiss RB, Howard MT, Ferlini A, Flanigan KM, Translation from a DMD exon 5 IRES results in a functional dystrophin isoform that attenuates dystrophinopathy in humans and mice, *Nat Med*, 2014, 20(9) : 992-1000. ←

Environ 15% des patients atteints de DMD sont porteurs de mutations non-sens, entraînant généralement un arrêt prématuré de la traduction protéique, une absence de l'expression de la dystrophine et une atteinte clinique sévère. Cependant, la cellule musculaire peut faire appel à différents mécanismes pour contredire cette règle. Différentes études ont décrit des patients de présentation clinique peu sévère malgré des mutations non-sens (Flanigan *et al*, *Hum Mutat*, 2011, 32(3) : 299-308). L'étude présentée repose sur l'identification, en 2009, d'un site alternatif d'initiation de la traduction dans l'exon 6 du gène *DMD*, pouvant « contrecarrer » certaines mutations en 5' du gène. Grâce à des approches variées et complémentaires, les auteurs ont très élégamment démontré l'existence d'un site interne d'entrée du ribosome (IRES) dans l'exon 5 du gène, préférentiellement actif dans le muscle. Les IRES sont des séquences de l'ARN agissant en *cis* afin de permettre l'entrée de la sous-unité ribosomale 40S sur certains ARN messagers eukaryotes et viraux, en amont d'un codon d'initiation de la traduction. Dans le cas présent, l'utilisation de l'IRES de l'exon 5, inducible par les glucocorticoïdes, peut être forcée par le saut de l'exon 2 et les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* montrent qu'elle permet l'expression d'une dystrophine fonctionnelle, tronquée dans sa partie N-terminale. Cette étude est donc une nouvelle preuve que des études fondamentales de l'expression des gènes peuvent permettre d'identifier les mécanismes d'échappement naturellement mis en place par la cellule et de proposer de nouveaux concepts d'approches thérapeutiques.

**Valérie Allamand**  
Centre de Recherche en Myologie  
Sorbonne Universités  
UPMC - Inserm UMRS 974, CNRS FRE 3617  
Institut de Myologie  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris  
v.allamand@institut-myologie.org

LU POUR VOUS

## CMT récessive axonale ou mixte liée à *COX6A1*

TUY NGA BRIGNOL

COMMENTAIRE

Dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), les mutations responsables sont identifiées dans plus de 30 *loci*. Mais de nombreux gènes restent encore à découvrir pour bon nombre de personnes touchées par cette maladie. Chez 10 membres de deux familles consanguines japonaises atteintes de CMT (forme axonale et phénotypes mixtes), une analyse de liaison paramétrique utilisant la puce SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) du génome entier a été réalisée. Elle a permis d'identifier une région de 4,3 Mb sur 12q24 montrant un score maximum multipoint LOD de 4,23. Un séquençage du génome entier chez un des propositus, puis un criblage de mutations dans les deux familles ont révélé une délétion spécifique dans un élément d'épissage de la voie de la pyrimidine (intron 2 adjacent au

Bien qu'il n'y ait aucun lien de parenté entre les deux familles consanguines, les personnes atteintes présentent des phénotypes similaires et un mode de transmission récessif. Initialement, les patients de la 1<sup>re</sup> famille présentaient, à un jeune âge, une vitesse de conduction nerveuse motrice du nerf médian (VCNM) légèrement diminuée et une formation en bulbe d'oignon dans le nerf saphène, mais à l'âge de 30-39 ans la VCNM est réduite à moins de 38 m/s. Pour les patients de la 2<sup>e</sup> famille, la VCNM légèrement diminuée à 39 ans indique un phénotype axonal. *COX6A1* est exprimé dans le nerf sciatique ainsi que dans d'autres organes tels que

## LU POUR VOUS

troisième exon du *COX6A1* ou cytochrome c-oxydase, sous-unité VI polypeptide 1). *COX6A1* est un composant du complexe respiratoire mitochondrial IV (COXIV). Ces résultats sont confirmés par des cultures de lignées cellulaires des patients : réduction statistiquement significative de l'expression de *COX6A1* dans les globules blancs périphériques, ainsi que réduction de l'activité de COX dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes. Par ailleurs, chez des souris *KO Cox6a1*, il a été observé une réduction significative de l'activité de COX et une atrophie musculaire neurogène conduisant à une difficulté de la marche. D'après ces résultats, la mutation de *COX6A1* entraîne une forme de CMT axonale autosomique récessive ou une forme mixte de CMT.

*Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, Tanaka A, Ito C, Toshimori K, Ogawa N, Terashima T, Maegawa H, Yanagisawa D, Tooyama I, Tada M, Onodera O, Hayasaka K, A Mutation of COX6A1 Causes a Recessive Axonal or Mixed Form of Charcot-Marie-Tooth Disease, Am J Hum Genet, 2014, 95(3) : 294-300. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.07.013. Epub 2014 Aug 21.*

**Tuy Nga Brignol**  
AFM-Téléthon, Evry  
tnbrignol@aafm-telethon.fr

poumons, reins, foie et cerveau. Pourtant dans cette étude, les patients porteurs de la mutation *COX6A1* ne présentent pas de signes autres que ceux touchant le système nerveux périphérique. Il est intéressant de noter que les mutations de *SURF1* (codant un des facteurs d'assemblage de COX), causent une forme de CMT démyélinisante avec atteinte axonale conduisant à une implication multisystémique (nystagmus, troubles auditifs, cyphoscoliose et IRM cérébrale anormale). Une autre explication serait la probable compensation de la carence de *COX6A1* par l'isoforme cardiaque/musculaire *COX6A2* ou la formation par interférence d'un assemblage COX stable, en particulier dans les mitochondries du système nerveux périphérique. Toutefois, le mécanisme moléculaire entre les dysfonctionnements de la chaîne respiratoire et le phénotype de la maladie n'est pas encore clair. Une analyse plus approfondie de l'activité de COX dans les différents tissus serait justifiée.

## Préclinique

### Saut d'exon : un tour d'horizon

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Le saut d'exon est une stratégie thérapeutique faisant l'objet de développements multidisciplinaires. Restaurer la production de protéines en modulant l'épissage des ARNs à l'aide d'oligonucléotides est une approche thérapeutique extrêmement prometteuse. Deux catégories principales de molécules sont actuellement utilisées pour convoyer des oligonucléotides synthétiques capables de forcer les sauts d'exons : les phosphorodiamidates morpholinos oligomères (PMO) et les 2-O-Methyl phosphorothioates. Elles peuvent être couplées à des agents facilitant la pénétration cellulaire, ou à des séquences peptidiques ciblant spécifiquement les myoblastes (Gao *et al*, *Mol Ther*, 2014, 22 (7) : 1333-41) en augmentant fortement la biodistribution musculaire. Les rendements de l'administration intramusculaire peuvent être améliorés en associant des morpholinos à des liposomes contenant un gaz de contraste et en couplant l'injection à des ultrasons d'échographie, provoquant la dispersion locale des molécules et le passage au travers des membranes (Negishi *et al*, *Mol Pharmaceutics*, 2014, 11 : 1053-61). Dans l'optique d'une administration par voie orale, ces molécules peuvent également être liées à des nanoparticules elles-mêmes enrobées d'alginate, pour conférer à la fois une protection vis-à-vis de la dégradation gastrique et une bonne biodistribution intestinale (Falzarano *et al*, *Biomed Res Int*, 2013, 527418 : 1-13). L'indication clinique du saut d'exon est affirmée en employant des modèles représentant différents stades de la pathologie. Ainsi, l'utilisation de la souris double *KO utrophine/dystrophine*, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne, suggère que le traitement précoce est crucial pour

Des preuves de concept moléculaires ont été apportées en nombre ces dernières années et la stratégie du saut d'exon est entrée dans le champ des développements pharmacologiques, chimiques, galéniques. De nouvelles chimies, les améliorations des composés existants par des additions ou substitutions sont proposées par des laboratoires académiques ou industriels, en vue d'augmenter l'efficacité, de diminuer la toxicité, de permettre une administration systémique (de préférence par voie orale) et un ciblage vers les cellules musculaires squelettiques et/ou cardiaques. Les études fonctionnelles et de biodistribution dans différents modèles sont nécessaires pour améliorer et garantir la sécurité et l'efficacité. Ce domaine progresse donc vite et dans de nombreuses directions, comme en attestent les quelques publications citées à titre d'exemples, concernant la conception des molécules, les voies d'administration, la validation fonctionnelle, l'extension des applications. Expertes en développement pharmaceutique, certaines grosses compagnies s'emparent de ces thématiques et engagent la puissance de leurs logistiques et leur expérience maintenant séculaire, espérant remédier à certaines maladies rares. Plusieurs essais cliniques ont été entrepris, certains fournissant déjà des résultats encourageants dans les indications de la dystrophie de Duchenne et de l'amyotrophie spinale (Touznik *et al*, *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(6) : 809-19). Et peut-être la galénique permettra-t-elle de mettre au point un traitement oral de certaines myopathies...

## LU POUR VOUS

obtenir l'efficacité maximale [Wu *et al*, *Gene Ther*, 2014, 21(9) : 785-93]. De même dans le cas de l'amyotrophie spinale, la combinaison d'administrations localisées et systémiques et le traitement précoce sont les plus efficaces chez la souris *SMNDelta7* [Nizzardo *et al*, *Clin Ther*, 2014, 36 (3) : 340-56]. Enfin, le spectre d'utilisation du saut d'exon peut maintenant être étendu à certains cas de duplications [Greer *et al*, *Mol Ther Nucleic Acids*, 2014, 3 : e155].

### RÉFÉRENCES

- Gao *et al*, *Effective dystrophin restoration by a novel muscle-homing peptide-morpholino conjugate in dystrophin-deficient mdx mice*. *Mol Ther*, 2014, 22(7): 1333-41
- Greer *et al*, *Targeted exon skipping to correct exon duplications in the dystrophin gene*. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2014, 3 : e155
- Falzarano *et al*, *Biodistribution and molecular studies on orally administered nanoparticle-AON complexes encapsulated with alginate aiming at inducing dystrophin rescue in mdx mice*. *Biomed Res Int*, 2013, 527418 : 1-13
- Negishi *et al*, *Bubble liposomes and ultrasound exposure improve localized morpholino oligomer delivery into the skeletal muscles of dystrophic mdx mice*. *Mol. Pharmaceutics*, 2014, 11 : 1053-61
- Nizzardo *et al*, *Effect of combined systemic and local morpholino treatment on the spinal muscular atrophy Delta7 mouse model phenotype*. *Clin Ther*, 2014, 36(3) : 340-56
- Touznik *et al*, *New developments in exon skipping and splice modulation therapies for neuromuscular diseases*. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14 (6) : 809-19
- Wu *et al*, *Exon skipping restores dystrophin expression, but fails to prevent disease progression in later stage dystrophic dko mice*. *Gene Ther*, 2014, 21(9) : 785-93

**Jean-Thomas Vilquin**  
Centre de Recherche  
en Myologie  
Sorbonne Universités  
UPMC - Inserm UMRS  
974, CNRS FRE 3617  
Institut de Myologie  
Groupe Hospitalier  
Pitié-Salpêtrière, Paris  
jt.vilquin@  
institut-myologie.org

## Andrographolide : plante à l'étude chez la souris *mdx*

### TUY NGA BRIGNOL

### COMMENTAIRE

Une équipe chilienne a étudié, chez des souris *mdx*, les effets de l'andrographolide sur les lésions musculaires, la physiologie, la fibrose et sur l'efficacité de la thérapie cellulaire. L'andrographolide est le constituant majeur de *Andrographis paniculata*, utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les rhumes, la fièvre, les laryngites et autres infections. Deux groupes de souris (âgées de 12 semaines) ont été entraînés pendant trois mois à courir (12 m/min) sur un tapis roulant (3 séances/semaine de 30 mn chacune). Le groupe traité a reçu l'andrographolide (1 mg/kg/j) en injection intrapéritonéale pendant les trois mois d'entraînement. Le groupe contrôle a été soumis uniquement à l'entraînement. Les résultats montrent que les souris *mdx* du groupe traité présentent moins de fibrose (diminution de fibronectine et de collagène III) que le groupe contrôle. Elles ont mieux réussi l'exercice d'endurance, leur force musculaire est améliorée. La force musculaire a été déterminée dans les muscles squelettiques isolés et par un test de course. Pour étudier l'effet de l'andrographolide sur la thérapie cellulaire, des cellules satellites dystrophine(+) ont été prélevées (n=500), puis greffées par voie intramusculaire sur le muscle tibial antérieur des souris âgées de 7 mois. Dans le groupe traité, l'administration d'andrographolide a été arrêtée une semaine avant la greffe, afin d'éliminer l'effet direct du produit sur les cellules greffées. L'analyse du muscle, un mois après la greffe, montre que le nombre de fibres dystrophine(+) a triplé chez les souris prétraitées par andrographolide par

La plante *Andrographis paniculata*, plus simplement appelée chirette verte, pousse originellement en Inde et au Sri-Lanka. Puis sa culture s'est propagée en Asie du sud et du sud-est. Son constituant majeur, l'andrographolide, une lactone bicyclique diterpénoïde, a été rapportée comme étant particulièrement efficace dans la régulation des réponses immunitaires. De plus, elle possède des propriétés anti-inflammatoires : elle réduit la production d'espèces réactives à l'oxygène dans les neutrophiles humains. Cette publication rapporte pour la première fois l'utilisation de l'andrographolide chez la souris *mdx*. Cependant, des études démontrant l'efficacité d'autres dérivés de plantes ont déjà été réalisées chez la souris *mdx*. En effet, il a été démontré qu'un polyphénol majeur extrait du thé vert, l'épigallocatechine gallate, améliore la fonction musculaire chez la souris *mdx* par ses propriétés anti-oxydantes [Dorchies *et al*, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(2) : C616-25]. Le produit est évalué à l'Hôpital Universitaire de la Charité de Berlin, dans un essai clinique (phase II-III). L'essai est actuellement en cours de recrutement (Etude SUNIMUD - ClinicalTrials.gov. NCT 01183767) et la date de fin de l'étude est prévue pour 2017. Une autre substance, l'halofuginone, un dérivé synthétique d'un alcaloïde trouvé dans la

rapport au groupe contrôle. De même, la quantité de collagène-1 a diminué dans le muscle des souris traitées.

*Cabrear D, Gutiérrez, Cabello-Verrugio C, Morales MG, Mezzano S, Fadic R, Casar JC, Hancke JL, Brandan E. Andrographolide attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice and increases efficiency of cell therapy by reducing fibrosis, Skelet Muscle, 2014, 4 : 2. doi: 10.1186/2044-5040-4-6.*

**Tuy Nga Brignol**  
AFM-Téléthon, Evry  
tnbrignol@afrim-telethon.fr

plante chinoise *Dichroa febrifuga*, a aussi été étudiée. Le produit a montré son action anti-fibrotique chez la souris *mdx*, ainsi que ses effets bénéfiques sur la performance musculaire (Tugeman *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2008, 18 : 857-68).

## Clinique

# Exploration des troubles du sommeil dans la DM2

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

L'article sélectionné concerne des échanges adressés à l'éditeur de la revue *Neurology*. Ces échanges entre les trois équipes de Lam *et al*, Silvestri *et al* et Romigi *et al* portent sur l'exploration des troubles du sommeil dans la dystrophie myotonique de type 2 (DM2). Font partie de ces troubles : les apnées obstructives du sommeil (AOS), la somnolence excessive diurne (SED) et la fatigue, les anomalies du sommeil paradoxal (SP) et le syndrome des jambes sans repos (SJSR). En 2013, Lam *et al* ont publié une étude réalisée chez 30 patients DM2 et 43 sujets contrôles. Les résultats ont montré que SJSR, SED et la fatigue sont fréquents chez les patients DM2, tandis que pour les symptômes d'AOS et de SP, il n'y a pas de différence significative avec le groupe contrôle (*Neurology*, 2013, 81(2) : 157-64). En janvier 2014, Silvestri *et al* ont écrit à Lam *et al* (*Neurology*, 2014, 82(3) : 283-4) pour opposer leurs résultats. Leur étude, basée sur un enregistrement cardiorespiratoire à domicile chez 14 patients DM2 a révélé des AOS (4/14), des apnées centrales (1/14) et une atteinte mixte (1/14). En août 2014, l'équipe de Romigi a réagi aux échanges entre Lam et Silvestri, soulignant que les deux études précédemment citées ne comportent pas d'analyse polysomnographique (PSG). Romigi *et al* ont cité leurs travaux réalisés chez 12 patients DM2, 18 patients DM1 et 12 sujets sains (*Eur J Neurol*, 2014, 21(6) : 929-34). L'étude est basée sur la PSG et des questionnaires (échelle d'Epworth et échelle de somnolence diurne). Les 12 patients DM2 présentent une qualité de sommeil inférieure à 90% et significativement moins bonne que celle des patients DM1. La mauvaise qualité du sommeil est associée à AOS (n=7), SJSR (n=3), absence d'hypotonie (n=6) et trouble du comportement (n=1) lors du SP. Dans leurs réponses, Lam et Silvestri reconnaissent l'intérêt d'une étude prospective avec PSG et l'importance d'une évaluation de l'amélioration sous traitement des AOS.

Les troubles du sommeil, bien connus dans le cadre de la DM1 (maladie de Steinert), sont à l'origine d'une somnolence diurne invalidante pour ces patients. Les apnées obstructives du sommeil (AOS) sont au premier plan et souvent bien améliorées par le traitement. L'atteinte des sujets DM2 est de connaissance plus récente. La discussion entre les auteurs souligne la nécessité d'explorations précises, notamment d'une analyse polysomnographique (PSG), pour l'évaluation des troubles. En effet, le seul enregistrement cardiorespiratoire nocturne ne permet pas la détection des troubles non respiratoires (anomalies du sommeil paradoxal). Il est à noter quelques assimilations rapides : le syndrome des jambes sans repos (SJSR) n'est pas à proprement parler un trouble du sommeil. Cependant un amalgame est souvent fait, car il s'accompagne très fréquemment de mouvements périodiques du sommeil, ces derniers étant reconnus comme trouble du sommeil. Le mécanisme est toujours discuté : compensation des AOS ou atteinte centrale au niveau des noyaux pontopédunculaires et tegmentaux latérodorsaux ?

Il ne faut pas sous-estimer les co-morbidités (psychiatriques) et les co-médications. La connaissance des mécanismes exacts à l'origine d'un sommeil de mauvaise qualité doit permettre une prise en charge correcte des troubles, pouvant améliorer en partie la fatigue dont se plaignent ces patients. L'efficacité du traitement ne serait pas « contrariée » chez les sujets DM2 par une mauvaise compliance souvent observée chez les sujets DM1.

*Romigi A, Placidi F, Albanese M, Izzi F, Liguori C, Mercuri NB, Marciani MG, Massa R, Silvestri G, Bianchi ML, Losurdo A, Della Marca G, St Louis EK, Lam EM, Shepard PW. Restless legs syndrome and daytime sleepiness are prominent in myotonic dystrophy type 2, Neurology, 2014, 83(6) : 572-3.*

**Françoise Chapon**  
Professeur des  
Universités,  
Praticien Hospitalier,  
Consultations  
neuromusculaires,  
CHU Caen  
chapon-f@chu-caen.fr

## FSHD et DM1 : impacts de la douleur chronique

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Une étude sous forme de questionnaire a été réalisée chez 182 personnes atteintes de dystrophie myotonique de Steinert (DM1) ou de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). Elle avait pour objectif d'évaluer l'impact psychologique de la douleur (échelle brève de qualité de vie SF-36) en fonction de la localisation, du nombre de zones douloureuses et de l'intensité. Chaque participant décrit le phénomène douloureux survenant trois mois avant le remplissage du questionnaire et son impact sur la vie quotidienne pendant la semaine précédant l'inclusion. L'intensité de la douleur est quantifiée selon une échelle numérique de 0 à 10. Les zones douloureuses sont indiquées selon 18 régions (tête, cou, épaules...). Parmi les participants (âge moyen : 48,9 ans), 65% étaient mariés, 57% étaient des femmes, 79% avaient terminé leurs études secondaires. Le délai moyen entre l'annonce du diagnostic (43% de DM1 et 57% de FSHD) et le moment de l'enquête est de 16,1 ans. Dans la DM1 comme dans la FSHD, il existe une corrélation positive entre l'ampleur de la douleur (étendue et intensité) et son impact sur les activités de la vie quotidienne. L'ampleur de la douleur diminue la qualité de vie (QDV). Selon certaines régions douloureuses, la douleur présente un impact qui va au-delà de l'intensité douloureuse proprement dite. Les maux de tête affectent indépendamment les fonctions psychologiques. Par contre, la douleur localisée à la jambe, au pied, à la hanche et au genou prédisent l'impact négatif de la douleur sur les activités de la vie quotidienne.

*Miro J, Gertz KJ, Carter GT, Jensen MP, Pain location and intensity impacts function in persons with myotonic dystrophy type 1 and facioscapulohumeral dystrophy with chronic pain, Muscle Nerve, 2014, 49(6) : 900-5. doi: 10.1002/mus.24079.*

Selon les études, entre 70 à 90% des personnes atteintes de DM1 ou de FSHD souffrent de douleur chronique. Si cet article confirme l'impact négatif de la douleur (nombre de sites douloureux et intensité de la douleur) sur la QDV et sur les activités de la vie quotidienne, il apporte des éléments nouveaux sur la différence des impacts selon certaines zones : impact psychologique des maux de tête et impact des sites douloureux, jambes, pieds, hanche, genoux sur la marche. Les sites de la douleur prédominant chez les patients DM1 ou FSHD souffrant de douleur chronique diffèrent des sites présents chez les personnes souffrant d'autres pathologies avec douleur chronique. Par ailleurs, l'absence de différence de résultats entre la DM1 et la FSHD montre que les profils symptomatologiques de la douleur sont semblables et ce, en dépit d'une étiologie génétique différente. Ainsi dans la pratique, si l'intensité et le nombre de zones douloureuses sont à prendre en compte, la localisation de la douleur, selon les zones à dominante fonctionnelle ou psychologique, est tout aussi importante. Enfin, un petit sous-groupe de participants (n=19) a déclaré éprouver de la douleur dans d'autres endroits que ceux cités dans le questionnaire. Ceci suggère qu'il faudrait la rechercher au-delà des 17 emplacements mentionnés dans cette étude (tête, cou, épaule, haut du dos, bas du dos, bras, coudes, poignets, mains, fesses, hanches, poitrine, abdomen/bassin, jambes, genoux, chevilles, pieds).

**Christian Réveillère**  
Psychologue  
Attaché Centre de  
Référence Maladies  
Neuromusculaires,  
CHU Henri Mondor,  
Créteil  
AFM, Evry  
Professeur Université  
Tours  
creveillere@  
afm-telethon.fr

LU POUR VOUS

## Sildénafil : essais cliniques dans les DMD et les DMB

TUY NGA BRIGNOL

COMMENTAIRE

Les résultats de deux études sur le sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) ont été publiés dans le numéro de Juillet de la revue *Annals of Neurology*. Dans l'étude américaine de phase II (NCT01168908) menée par Leung *et al* (connue sous le nom REVERSE-DBMD), 20 adultes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker (DMD/DMB) avec cardiomyopathie (fraction d'éjection  $\leq 50\%$ ) ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes. Chaque groupe a reçu pendant 6 mois soit du placebo, soit du sildénafil (20 mg x 3 /jour). A la fin de cette période de 6 mois en aveugle, l'ensemble des participants ont reçu en ouvert pendant 6 mois supplémentaires du sildénafil. Le critère principal d'éva-

L'étude danoise menée par Witting *et al* a mis en évidence une expression réduite de PDE5 dans le muscle squelettique des patients atteints de DMB par rapport au sujet sain. Ceci pourrait impacter l'efficacité des inhibiteurs de PDE5 tels que le sildénafil chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire.

L'essai REVERSE-DBMD est le premier à cibler la cardiomyopathie chez l'adulte atteint de DMD/DMB. Au lieu de montrer une réduction du VESVG, il existe une plus forte incidence d'augmentation du VESVG chez les patients traités par sildénafil comparés au groupe placebo. Ces résultats

luation est la variation du volume d'éjection systolique du ventricule gauche (VESVG). Un décès suite à une insuffisance cardiaque est survenu dans le groupe traité par sildénafil durant les 6 premiers mois de traitement. Une analyse intermédiaire est faite pour les 15 patients ayant complété les 6 mois en aveugle de l'étude. Les résultats ont montré que 29% (4/14) des patients du groupe traité ont une augmentation  $\geq 10\%$  du VESVG après 6 mois de traitement par sildénafil *versus* 13% (1/8) des patients du groupe placebo. Suite au nombre élevé de patients aggravés sous traitement par sildénafil, l'étude a été interrompue plus tôt que prévu. D'après les auteurs, la comparaison entre les groupes devrait être interprétée avec prudence étant donné la taille réduite de l'échantillon.

L'autre étude (NCT01350154), également de phase II, est menée par une équipe danoise [Witting *et al*] chez 17 patients adultes atteints de DMB. Il s'agit d'un essai croisé dans lequel chaque participant est son propre contrôle. Chaque patient reçoit en aveugle de façon aléatoire un « traitement » pendant deux périodes de 4 semaines chacune (sildénafil pendant 4 semaines puis placebo pendant 4 semaines ; ou dans un ordre inverse), séparées par 2 semaines de *wash-out* sans aucun « traitement ».

Les critères d'évaluation ont été : flux circulatoire de l'artère brachiale pendant le test de préhension maximale ; test de marche 6 min ; capacité oxydative maximale ; qualité de vie. La fonction cardiaque est évaluée par IRM au repos et pendant le test de préhension. La mesure de nNOS musculaire et de PDE5 par *Western-blot* est réalisée chez 5 patients.

D'après les résultats (évaluation de la fonction musculaire chez 16 patients ; évaluation IRM cardiaque chez 13 patients), aucun effet du sildénafil n'a été observé sur les différents paramètres. Il n'y a pas eu d'effet indésirable non plus. Dans les 5 biopsies, PDE5 et nNOS sont peu exprimés.

*Leung DG, Herzka DA, Thompson WR, He B, Bibat G, Tennekoon G, Russell SD, Schuleri KH, Lardo AC, Kass DA, Thompson RE, Judge DP, Wagner KR, Sildenafil does not improve cardiomyopathy in Duchenne/Becker muscular dystrophy, Ann Neurol, 2014 (Juil). Doi : 10.1002/ana.24214. [Epub ahead of print].*

*Witting N, Kruuse C, Nyhuus B, Prahm K, Citirak G, Lundgaard S, von Huth S, Vejlstrup N, Lindberg U, Krag T, Vissing J, Effect of sildenafil on skeletal and cardiac muscle in Becker muscular dystrophy, Ann Neurol, 2014 (Juil). doi : 10.1002/ana.24216. [Epub ahead of print].*

sont concordants avec ceux de l'étude danoise, ayant conclu à l'absence d'effet du sildénafil sur le flux sanguin, la force de préhension et la fonction cardiaque. Ceux-ci confortent les résultats contradictoires liés à l'action thérapeutique potentielle des inhibiteurs de la PDE5 dans l'insuffisance cardiaque [Guazzi *et al*, *Circ Heart Fail*, 2011, 4 : 8-17]. L'absence d'efficacité du sildénafil dans les études menées par Leung *et al* et Witting *et al* ne va pas dans le même sens que les résultats d'une étude de phase I (NCT01359670) publiés en juin 2014 par Nelson *et al* [*Neurology*, 2014, 82(23) : 2085-91]. Cette dernière a pour objectif d'étudier l'action des inhibiteurs de PDE5 (tadalafil et sildénafil) sur l'ischémie du muscle squelettique induite par l'exercice. L'essai est mené chez 10 garçons atteints de DMD âgés de 10 ans (1+/-1 an) et 10 sujets contrôles appariés en âge (11 ans +/- 1 an). Les résultats ont montré l'évidence de classe IV que l'inhibition de PDE5 par le tadalafil ou le sildénafil, utilisé à les doses thérapeutiques standards, améliore l'ischémie musculaire de façon dose-dépendante. Cette discordance avec les résultats décevants rapportés par les équipes de Leung et de Witting pourrait être liée à l'âge des participants. Ceux de l'étude danoise ont un âge moyen de 38 ans, tandis que ceux de l'étude américaine ont un âge moyen de 25,5 ans (groupe traité par sildénafil) et de 22,6 ans (groupe placebo).

Dans l'étude américaine, l'état des patients ayant un VESVG > 120 ml au moment de l'inclusion est aggravé au bout de 12 mois, quel que soit le groupe (traité ou placebo). Cette absence d'amélioration de la fonction cardiaque pourrait être due à une insuffisance de substrats pour la production de cGMP chez les patients atteints de cardiomyopathie sévère [Kass *et al*, *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9 : 192-9]. Dans les essais à venir, la stratification selon le VESVG pourrait être un facteur important à prendre en considération chez les personnes atteintes de DMDB. Par ailleurs, il est intéressant de noter que le tadalafil est un inhibiteur de la PDE avec une plus grande sélectivité à PDE5 (vs PDE1c) que le sildénafil [Wright, *J Clin Pract*, 2006, 60 : 967-75].

**Tuy Nga Brignol**  
AFM-Téléthon, Evry  
tnbrignol@aafm-telethon.fr

# La Myologie au Brésil : une implantation déjà ancienne et une dynamique notable

EDMAR ZANOTELI, HELGA CRISTINA ALMEIDA DA SILVA, MARCELA MACHADO COSTA

Dès les années 1970, des centres spécialisés dans les maladies neuromusculaires (MNM) ont été créés au Brésil. Cependant, pour des raisons économiques, leur concentration est plus forte dans le Sud-Est du pays. Actuellement de nombreux centres sont aptes à effectuer et à analyser une biopsie musculaire. L'étude moléculaire de différentes formes de MNM est aussi réalisée en collaboration avec des équipes internationales. Des centres spécifiques pour la prise en charge multidisciplinaire des patents existent, même s'ils sont encore limités à quelques Etats du Brésil. En 2014, une politique nationale de gratuité des soins a été instaurée pour les personnes atteintes de maladies rares.

Par sa superficie (8 514 876 km<sup>2</sup>) et sa population (environ 201 millions d'habitants), le Brésil, appelé le

flux migratoires venus d'Asie (notamment du Japon) et d'ailleurs. Ceci, ajouté à un métissage important, donne au pays une extraordinaire variété de races, de couleurs de peau et de cultures.

Le Brésil comporte cinq régions territoriales avec des caractéristiques géographiques, climatiques, culturelles et économiques distinctes. Ce vaste territoire et ces diversités culturelles, avec notamment les mariages consanguins, peuvent expliquer la prévalence élevée des maladies d'origine génétique (formes récessives comme dominantes). D'autres causes sont en lien avec l'isolement géographique de certaines populations vivant dans les régions moins favorisées tant au niveau de l'économie que de l'éducation. De plus, les mutations fréquemment retrouvées dans les populations asiatiques et européennes ont été amenées au Brésil par la grande vague d'immigration du début du XIX<sup>e</sup> siècle.



### Un peu d'histoire

La première école de médecine, créée au Brésil en 1808 à Salvador de Bahia, est actuellement associée à l'Université Fédérale de Bahia. Jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle, les soins « médicaux » ont été effectués par des guérisseurs, des sorciers, des chamans des tribus indigènes utilisant des plantes, des amulettes pour soigner, palliant ainsi la pénurie de médecins. Depuis, la médecine brésilienne a été modernisée. Elle compte actuellement environ 196 facultés de médecine et des hôpitaux mondialement reconnus pour l'excellence de leurs pratiques. La neurologie au Brésil a émergé au début du XX<sup>e</sup> siècle.

En 1943, a été créée la revue *Arquivos de Neuropsiquiatria* incluant des articles de haut niveau scientifique et considérée (encore actuellement) comme l'organe officiel de l'Académie brésilienne de Neurologie. Dans les années 1970, avec l'évolution des

géant de l'Amérique Latine, figure parmi les cinq plus grands pays du monde. Sa colonisation par le Portugal a débuté après sa découverte en 1500. Malgré la très forte influence portugaise, ce pays lusophone a également subi d'autres colonisations européennes telles qu'italienne, espagnole et néerlandaise et ce, sur un territoire précédemment occupé par les Indiens de différentes tribus. Par ailleurs, pendant plus de trois siècles, le Brésil a reçu des esclaves venus de plusieurs régions d'Afrique (en particulier l'Ouest et le Sud-Est), sans compter les

**Edmar Zanoteli**  
Département de neurologie, Ecole de Médecine, Université de São Paulo, Brésil  
zanoteli@terra.com.br  
**Helga Cristina da Silva**  
Centre de l'hyperthermie maligne, Ecole de Médecine, Univ Fédérale de São Paulo  
halsilva@uol.com.br  
**Marcela Machado Costa**  
Génétiqúe médicale, Univ Fédérale de Bahia  
marcelacmachado@uol.com.br



© D.R.

**La première école de médecine,**  
créée au Brésil en 1808 à Salvador de Bahia.

spécialités au sein de la Neurologie, le Brésil a suivi la tendance internationale et des centres spécialisés dans les maladies neuromusculaires et musculaires ont été créés. Le premier service de diagnostic et de soins dans les maladies musculaires a été instauré, en 1973, à la Faculté de médecine de l'Université de São Paulo. Le professeur José Antonio Levy était responsable de la formation de nombreux professionnels et de la diffusion de la Myologie au Brésil. Puis d'autres centres ont vu le jour, comme à l'Hôpital das Clinicas à Curitiba (coordinateur : Pr Lineu Werneck) et à l'Université Fédérale de São Paulo (coordination : Pr Benny Schmidt et Pr Acary Souza Bulle Oliveira). Au fil des ans, plusieurs autres centres spécialisés dans les maladies neuromusculaires et plus particulièrement dans les myopathies ont été mis en place. Ils restent cependant plus concentrés dans le Sud-Est, région économique la plus importante du pays.

#### **Des centres formés à la biopsie musculaire...**

Il y a maintenant de nombreux centres capables d'effectuer une biopsie musculaire, à la fois dans le secteur privé et dans le système de soins de santé publique. Ils sont toutefois, dans leur quasi-totalité, concentrés dans l'Etat de São Paulo. Ces centres peuvent effectuer l'analyse d'un prélèvement biopsique musculaire congelé par des techniques histo-chimiques et immunohisto-chimiques. Il convient de souligner que ces examens sont pratiqués gratuitement pour les patients de différentes régions du Brésil et d'Amérique du Sud à l'Université de São Paulo (USP), à l'Université de São Paulo-Ribeirão Preto (USP-RP), à l'Université d'Etat de Campinas (Etat de São Paulo), à l'Université Fédérale de São Paulo (UNIFESP) et à Curitiba (Université Fédérale do Paraná-UFPA). Par ailleurs, ce sont d'importants centres de formation diplômante pour les professionnels de santé tels que kinésithérapeutes, orthophonistes, nutritionnistes et psychologues. D'autres sites avec des centres formés à effectuer des biop-

sies musculaires existent, incluant Belo Horizonte (Etat du Minas Gerais), Brasilia et Rio de Janeiro.

#### **Et d'autres au diagnostic moléculaire**

Les premières études génétiques dans les myopathies ont été réalisées à l'Institut des Biosciences, Université de São Paulo, dirigé par le professeur Mayana Zatz. Ces études ont un impact notable sur la description de nouvelles formes de dystrophies musculaires, en particulier pour les dystrophies musculaires des ceintures : description de la forme LGMD2G, l'associant au gène de la téléthonine. Actuellement, ce centre est en mesure d'effectuer des études génétiques par séquençage de nouvelle génération pour différentes formes de maladies neuromusculaires et de faire de la recherche dans divers champs de la génétique et des cellules souches. A noter que l'équipe du professeur Mayana Zatz est très impliquée dans la thérapie cellulaire de la myopathie de Duchenne.

L'étude moléculaire de différentes formes de maladies neuromusculaires est également réalisée dans d'autres centres, notamment à São Paulo (USP-SP) dans les myopathies congénitales et les dystrophies musculaires congénitales ; à Ribeirão Preto (USP-RP), où il y a un centre de référence national du nerf périphérique, en particulier pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth et les maladies mitochondriales. Tous ces centres ont d'importantes collaborations avec des équipes internationales.

#### **Des équipes dédiées selon le type de myopathies**

Actuellement, les centres dédiés aux maladies musculaires sont organisés en fonction des différents groupes de myopathies, bien que limités à quelques Etats du Brésil, en raison de contraintes économiques et/ou de professionnels qualifiés. Cependant, il y a des centres spécifiques pour la prise en charge des enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, incluant des équipes multidisciplinaires de prise en charge globale dans les Etats de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Pernambuco. A l'USP-RP, à l'UNIFESP et à l'UFMG (Université Fédérale du Minas Gerais à Belo Horizonte), des équipes sont impliquées dans les maladies mitochondriales, à la fois pour la recherche et pour le diagnostic. Il existe aussi des services spécialisés dans les myopathies inflammatoires. Aujourd'hui, la recherche sur l'hyperthermie maligne (HM) avec le test de contracture *in vitro* est menée dans deux centres, situés à Rio de Janeiro et à São Paulo. A São Paulo à l'UNIFESP, le CEDHIMA (Centre d'études, de recherche et de diagnostic de l'hyperthermie maligne) est doté du premier sys-



© D.R.

**EVELAM 2011,**  
école d'été de Myologie  
d'Amérique Latine  
à São Paulo, Brésil.

tème de *hotline* pour les HM dans le pays. Il a été mis en place en 1990 par le Dr José Luiz Gomes do Amaral, afin de fournir des indications pour l'HM, par téléphone et 24h/24, aux professionnels de santé. Grâce à ce service, il est possible de recevoir immédiatement la conduite à tenir pour établir le diagnostic et le traitement de la crise d'HM, ainsi que pour l'étude de la sensibilité, de la dose de dantrolène à administrer en urgence et les informations pour l'obtenir. Le CEDHIMA est coordonné par le Dr Helga Cristina Almeida da Silva qui, en 1997, a commencé les soins « standard » chez les patients suspects d'HM. Et ce, suite à la visite du Dr Geneviève Kozak Ribbens, membre associé du Groupe Européen de l'Hyperthermie Maligne. De nouveaux centres spécialisés dans les maladies neuromusculaires sont mis en place dans le pays, dans les villes de Salvador, Recife et Florianopolis.

En 2014, après d'importantes discussions avec le gouvernement fédéral, la mobilisation sociale et celle des professionnels de la prise en charge des maladies rares, la politique nationale de prise en charge globale des personnes atteintes de maladies rares dans le système unique de santé (SUS) a été créée. Bénéficiant à 15 millions de Brésiliens, elle offre la garantie de la gratuité des soins, du diagnostic et du soutien à la recherche dans ce domaine. Elle vise à étendre ces centres d'appels dans les régions les plus reculées du Brésil, avec la création de nouveaux centres de soins.

#### Des centres de réadaptation spécialisés

Les centres de réadaptation spécialisés dans les maladies neuromusculaires existants ont une équipe multidisciplinaire. Deux entités en sont

notamment le support : l'AACD (*Associação de Assistência à Criança Deficiente*, entité privée à but non lucratif, soutenue par un Téléthon organisé chaque année au Brésil) à São Paulo et à Recife et le réseau d'hôpitaux SARAH à Belo Horizonte, Salvador et Brasília, toutes les deux proposant des services gratuits à la population.

#### Des événements visant à élargir les connaissances

A l'échelle nationale, des événements associés au département neuromusculaire de l'Académie Brésilienne de Neurologie sont organisés à un rythme régulier. Ils visent à la diffusion des connaissances sur les maladies neuromusculaires dans le pays.

D'autres événements médico-scientifiques importants ont eu lieu au cours de ces dernières années. Notamment en 2005, s'est tenu, coordonné par les Prs Mariz Vainzof et Mayana Zatz, le X<sup>e</sup> Congrès de la *World Muscle Society* à Foz do Iguaçu (au sud du Brésil). Ce congrès a permis d'accueillir quelques-uns des plus grands experts dans le domaine de la myologie. En 2011, l'EVELAM (Ecole d'Eté de Myologie d'Amérique Latine) s'est déroulée à São Paulo, avec la participation de 170 professionnels venant de différentes parties du Brésil et d'Amérique latine. Cette année, le pays recevra de nouveau l'EVELAM (4-6 décembre 2014) dans la ville de Salvador (Bahia) et ce, afin d'élargir les connaissances sur les maladies neuromusculaires des professionnels du nord du Brésil.

Par ailleurs, près d'une vingtaine de médecins brésiliens sont venus assister à l'Ecole d'été de Myologie de Paris.

#### Et... des Associations de parents mobilisées

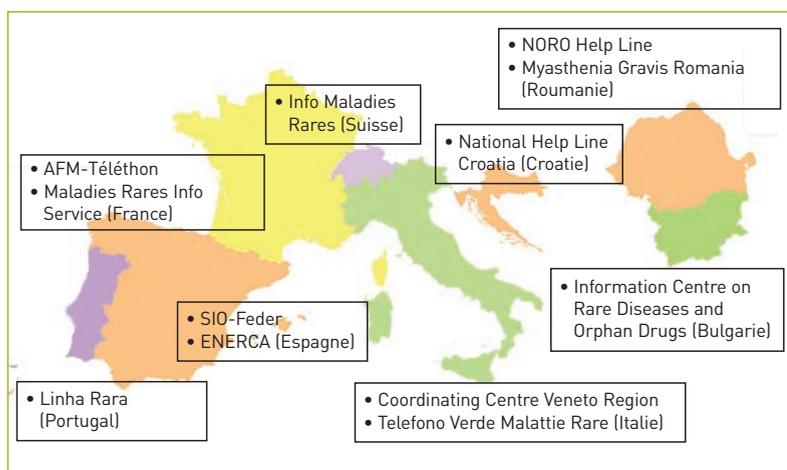
En dehors des professionnels de santé, les familles des patients atteints de maladies neuromusculaires se sont mobilisées. Différentes associations de parents ont vu le jour au cours des 30 dernières années : ABRELA visant à orienter et à soutenir les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique et leurs familles ([abrela.org.br](http://abrela.org.br)); ABRAMI, Association brésilienne de patients atteints de myasthénie ([abrami.org.br](http://abrami.org.br)); ABDIM, Association brésilienne de la dystrophie musculaire ([abdlim.org.br](http://abdlim.org.br)) et ACADIM, Carioca Association de la dystrophie musculaire ([acadim.com.br](http://acadim.com.br)) ayant pour objectifs la prise en charge et les conseils aux patients atteints de dystrophies musculaires à Rio de Janeiro ; ABRAME, Association de patients présentant une amyotrophie spinale ([atrofiaespinhal.org/novo/](http://atrofiaespinhal.org/novo/)) et ABCMT, Association brésilienne de patients atteints de neuropathies héréditaires ([cmbsite.wix.com/cmt](http://cmbsite.wix.com/cmt)).

## PARTENARIATS

# Réseau Européen Help Lines : répondre aux questions sur les Maladies Rares

TUY NGA BRIGNOL, FRANÇOIS HOUÏEZ

Les informations sur les maladies rares sont souvent de compréhension et d'accès difficiles. Un accompagnement est souvent nécessaire. Les services d'assistance relative aux maladies rares travaillent ensemble à travers l'Europe pour répondre aux demandes de renseignements (téléphone, e-mails) de tout public, incluant les patients et leurs familles, les professionnels de santé et les étudiants. La mesure de l'activité de ces services pourrait inciter les décideurs à allouer des fonds suffisants pour élargir ce réseau européen.



Le Réseau européen des services d'assistance dans les maladies rares ENRDHL (*European Network of Rare Disease Help Lines*) a été créé en 2006-2008 à l'issue du projet européen Rapsody mené par Eurordis et ses partenaires. A ce jour, le réseau travaille avec 12 services d'assistance dans huit pays : Bulgarie, Croatie, Espagne, France, Italie, Portugal, Roumanie et Suisse. L'AFM-Téléthon et Maladies Rares Info Services sont les deux membres français du réseau. Coordonné par Eurordis, sa priorité est d'aider à créer de nouveaux services et d'améliorer la qualité de ceux déjà existants.

### Respect des règles établies et confidentialité

Le réseau ENRDHL s'applique à se conformer à la législation européenne en vigueur, notamment les directives CE 1995/46 et CE 2002/58. Les services intéressés à rejoindre ce réseau européen doivent remplir un formulaire de demande et adhérer à certaines exigences telles que : utilisation de la codification Orphanet des maladies (codes ORPHA), être légalement enregistrés en Europe, respecter la législation nationale concernant la protection des données.

Les membres du réseau ENRDHL s'engagent à fournir chaque année des informations basiques relatives aux demandes d'information (téléphone, e-mail) sur une période d'un mois, afin de contribuer au rapport annuel d'analyse sur le profil de l'appelant. Ce rapport sert à établir des statistiques communes, sur la base des besoins d'information des patients dans toute l'Europe, ainsi qu'à démontrer l'utilité des services au niveau européen.

### Maladies rares : une enquête dans sept pays

Une étude<sup>[1]</sup> menée par les membres du réseau ENRDHL (12 services d'assistance dans sept pays) rapporte l'activité du réseau au cours du mois de novembre 2012. Les résultats montrent que ces services d'assistance répondent à une réelle demande d'information et de soutien. Il s'agissait d'une approche descriptive visant à analyser le profil des utilisateurs sollicitant l'ENRDHL sur un mois de fonctionnement. Un autre objectif de l'étude était d'analyser les caractéristiques du service d'assistance, les thèmes des demandes et les technologies utilisées pour fournir les informations. Les données ont été recueillies dans un formulaire standardisé commun, en utilisant les codes Orphanet (ORPHA) des maladies rares (MR). Cette enquête fournit des données essentielles pour la planification des services d'information sur les MR dans le cadre de l'élaboration de plans nationaux pour les MR. Les demandes (n = 1676) concernent pour la plupart des maladies spécifiques avec diagnostic établi. Les trois principaux motifs de demandes ont été : information sur la maladie (30,42%), centre d'expertise/ expert spécialisé (18,02%) et services sociaux (10,70%). Une moyenne de 23 minutes a été consacrée à chaque demande. Le demandeur était le patient lui-même dans environ 34% des cas. Les autres demandeurs incluent les parents (31%), les professionnels de santé (21%) et divers (environ 14%). Le téléphone est resté le mode de contact principal (58,95%), suivi par les e-mails (36,34%). L'analyse a permis de montrer qu'il n'y a pas de différence fondamentale que le service ait été créé par une association de malades, des professionnels de santé ou des services d'Etat ou que les répondants soient des professionnels ou des bénévoles.

### Tuy Nga Brignol

MyoInfo, AFM-Téléthon, Evry  
tnbrignol@afm-telethon.fr

### François Houïez

Directeur de l'Accès et de l'Information sur les Traitements, Conseiller en Politiques de Santé, Eurordis  
françois.houiez@eurordis.org

### NOTE

[1] Houïez F. et al, *Interact J Med Res*, 2014 May 5, 3(2):e9. doi: 10.2196/ijmr.2867. Pdf téléchargeable : [ijmr.org/2014/2/e9/](http://ijmr.org/2014/2/e9/)

# Société Française de Myologie : le rôle du bureau du conseil d'administration

FRANÇOISE CHAPON

Depuis 2002, année de sa création, la vie de la Société Française de Myologie (SFM) est animée par un bureau. Son rôle est de mener les missions de la SFM et d'étendre son rayonnement. Il compte douze membres, cooptés pour la première fois lors de la constitution de la Société. Son renouvellement est effectué par moitié tous les deux ans. Après appel à candidature, les nouveaux membres sont élus au cours d'une assemblée générale organisée pendant les JSFM.

Constitué de douze membres, le bureau de la SFM se réunit environ tous les deux mois. Et ce, afin de mettre en place et d'assurer le suivi des différentes

actions à l'ordre du jour. Parmi celles-ci :

- **la participation à l'organisation des JSFM** (journées annuelles de la SFM) consiste à rechercher les équipes susceptibles d'accueillir ces journées, à contribuer à l'élaboration du programme et à valider les thèmes proposés. Un livret destiné à guider les futurs organisateurs des JSFM a été

créé (Isabelle Marty et François Rivier, les deux derniers organisateurs) ;

- **le développement du site internet** (<http://www.sfmyologie.org>), efficacement géré par Rémi Mounier, permet d'accéder aux différentes informations concernant l'activité de la SFM (programme et compte-rendu des JSFM, Prix Master, Prix des communications orale et affichée aux JSFM). Sur le site, sont aussi annoncés les congrès et les réunions dédiés à la Myologie dont le Groupe d'Etude en Myologie (GEM). Y figurent également les enseignements en Myologie (DIU, Ecole d'été...), les adresses utiles (Centres de Référence et de Compétences, Laboratoires, Unités de Recherche...). Seront prochainement développés une nouvelle architecture du site, un système de newsletters, la consultation du site sur téléphone portable et tablette, une page *facebook*. Il est important que ce site soit un lieu de rendez-vous de tous les membres de la SFM appelés à transmettre des informations et des documents (compte-rendu de congrès, protocoles, offres d'emplois...) ;

- **les relations avec les autres sociétés savantes** sont entretenues grâce à la participation de la SFM à des manifestations telles que les Journées de Neurologie

de Langue Française (JNLF), les Journées des Nouveautés de la Recherche Clinique (JNRC) de la Société Française de Neurologie (sont impliqués : C. Desnuelle, B. Eymard, E. Salort-Campana, membres du bureau et J. Pouget). Des contacts ont été pris avec d'autres sociétés françaises ou étrangères afin d'envisager des sessions communes lors d'événements médicaux et scientifiques (SOFMER, Sociétés de Réanimation, d'Ophtalmologie...);

- **la collaboration à la revue « Les Cahiers de Myologie »**, créée en partenariat avec l'AFM-Téléthon et dont le premier numéro est paru en octobre 2009, demande non seulement l'implication des membres du bureau, mais aussi une contribution active de tous les membres de la SFM. Il en va de sa survie ! L'évolution de ces Cahiers a été explicitée par J. Andoni Urtizbera dans le précédent numéro (*Les Cahiers de Myologie*, 2014, 10 : 3).

- **l'attribution de la bourse inhérente au Prix Master** est consécutive à la délibération du jury constitué par des membres du bureau (notamment G. Bassez, G. Bonne, I. Marty, R. Mounier, E. Salort-Campana...). Une part de cette bourse revient au jeune thésard lauréat, l'autre part constituant un financement pour le laboratoire d'accueil. Le jury est aussi concerné par l'attribution des Prix des Communications aux JSFM, lesquels permettent aux jeunes chercheurs élus de se rendre à un congrès.

Afin de mener à bien sa mission, il est important que le bureau soit constitué de membres d'horizons différents : cliniciens, chercheurs, parisiens, provinciaux... Pour conclure, merci aux deux présidents de la SFM précédents. Le premier, Michel Fardeau présent dès la création de la Société et qui fait l'honneur et l'amitié d'assister régulièrement le bureau actuel. Le deuxième, Claude Desnuelle qui a étendu les actions et le rayonnement de la SFM. Des remerciements aussi aux autres précédents membres du bureau : G. Butler-Browne, L. Féasson, D. Hantäi, N. Koulmann, T. Kuntzer, J.F. Pellissier, J. Pouget, J. Andoni Urtizbera, avec une pensée particulière pour Isabelle Pénisson, pressentie pour être présidente et décédée en 2013.



## Composition actuelle du bureau

Présidente : Françoise Chapon  
 Vice-présidente : Gisèle Bonne  
 Secrétaire : Sabrina Sacconi  
 Secrétaire adjoint : Bruno Eymard  
 Trésorière : Norma Romero  
 Trésorière adjointe : Emmanuelle Salort-Campana  
 Autres membres : Guillaume Bassez, Claude Desnuelle, Isabelle Marty, Rémi Mounier, François Rivier.  
 Par ailleurs, la porte reste ouverte aux anciens membres désirant assister aux réunions.

**Françoise Chapon**  
 Présidente de la SFM,  
 Professeur des Universités,  
 Praticien Hospitalier,  
 Consultations  
 neuromusculaires,  
 CHU Caen  
 Chapon-ff@chu-caen.fr

# Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris Est

BRUNO EYMARD

Le Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris Est a été créé en 2004, dans le cadre du premier Plan National Maladies Rares. Sa mission est d'assurer l'expertise diagnostique, la prise en charge et la recherche clinique dans le domaine des affections musculaires, de la jonction neuromusculaire et de certaines neuropathies rares chez l'adulte et chez l'enfant. Dès sa création, un partenariat étroit a été établi avec l'Institut de Myologie. La coordination est assurée par le Pr Eymard et la co-coordination pour la pédiatrie par le Dr Mayer.

## Les équipes et les sites du Centre de Référence

Le Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris Est s'articule autour de plusieurs équipes cliniques et de plusieurs sites localisés dans quatre hôpitaux.

### • Le site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Sur le site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (responsable : Pr Eymard) quatre équipes sont réunies : l'unité de myologie dédiée à l'expertise et à la prise en charge des affections musculaires génétiques et acquises (Pr Eymard, Dr Laforêt, Dr Stojkovic, Dr Béhin), l'unité neuropathies dysimmunitaires et génétiques rares (Dr Léger, Dr Louis, Dr Stojkovic), l'unité myopathies inflammatoires (Pr Herson et Pr Benveniste). Les deux premières équipes, auxquelles sont associées une antenne de neurophysiologie et de cardiologie, pilotées respectivement par le Pr Fournier et le Pr Duboc, sont localisées dans le bâtiment Babinski. Près de 30 000

patients, en majorité des adultes, sont recensés. Pour les pathologies hors myosites, l'activité relevée en 2013 comportait 3 950 consultations, 1 440 hospitalisations de jour avec une file active de 3 900 patients. Pour les myosites, 273 hospitalisations ont été recensées en 2014.

L'Institut de myologie, dont l'unité clinique de myologie est une composante, regroupe des partenaires avec lesquels nous travaillons en permanence : unité de psychologie et neuropsychologie (direction : M. Gargiulo), équipe protocole thérapeutique/base de données (Dr Servais), unité d'évaluation et de physiologie (J.Y. Hogrel), laboratoire d'histopathologie Risler (responsable : Dr Romero), unité d'imagerie par résonance magnétique (dirigée par le Dr Carlier) et enfin l'UMRS 974 (Thérapie du muscle strié, directeur : Pr

Voit). Une bibliothèque est dédiée à la pathologie musculaire (responsable : N. Haslin). L'Association française contre les myopathies qui est à l'origine de la création de l'Institut de Myologie et qui a permis son développement, en est un acteur essentiel.

Enfin, une très forte collaboration est établie avec l'équipe de génétique clinique (Dr Héron) et les laboratoires de génétique moléculaire (Dr Richard, Dr Jardel, Dr Sternberg, hôpital Pitié-Salpêtrière ; Dr Leturcq, hôpital Cochin).

### • Le site de Hôpital Trousseau

Ce site dirigé par le Dr M Mayer, fait partie du service de Neuropédiatrie (Pr Billette de Villemeur). Il assure les missions du Centre de Référence pour les affections neuromusculaires de l'enfant. En 2013, 658 enfants ont été vus et 111 hospitalisations de jour réalisées. La prise en charge est particulièrement lourde du fait des nombreux problèmes liés aux pathologies pédiatriques (complications orthopédiques, respiratoires, troubles cognitifs et leurs conséquences sur l'intégration scolaire). L'équipe comprend deux praticiens hospitaliers à plein temps, le Dr Mayer et Dr Isapof. Une unité de thérapie innovante des dystrophies, en particulier de la myopathie de Duchenne, est animée par le Dr Servais en partenariat avec l'équipe de chirurgie orthopédique. De nombreux protocoles internationaux y sont menés.

### • A l'Hôpital Rothschild

Le service de rééducation du Pr Thoumie assure la prise en charge rééducative complexe des patients. Deux praticiens hospitaliers (Dr Manne, Dr Bendaya) et une ergothérapeute sont particulièrement impliqués. A partir de la consultation initiale sont proposées plusieurs stratégies de prise en charge : bilan des paramètres de force, équilibre et marche, en complément de la consultation, hospitalisation de jour (HDJ) avec prise



Hôpital Pitié-Salpêtrière.

© D.R.

### Bruno Eymard

Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris Est, Institut de Myologie, Inserm UMRS 975, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris  
anne-marie.maronne@pst.aphp.fr

en charge au rythme de 15 à 20 séances de rééducation. Environ 1 500 HDJ sont organisées, auxquelles s'ajoutent plus de 300 consultations externes.

#### • A l'Hôpital Tenon



La consultation ORL, dirigée par le Pr Lacau, reçoit environ 350 patients par an pour l'exploration des troubles de la déglutition dont 150 environ dans le cadre de pathologies neuromusculaires diverses, une grande partie provenant des équipes de la Pitié Salpêtrière

(Services Pr Eymard, Pr Herson). Certains de ces patients peuvent bénéficier de la chirurgie de la dysphagie par myotomie du sphincter supérieur de l'œsophage (myosites à inclusions et dystrophie musculaire oculopharyngée ou DMOP particulièrement). Des protocoles de

thérapie cellulaire de la dysphagie sont développés dans la DMOP par autogreffe de myoblastes, en collaboration avec l'équipe de G. Butler Browne, V. Mouly, C. Trollet (Thérapie des maladies du muscle strié/Institut de Myologie).

#### Les réalisations du Centre de Référence Paris Est

##### • Optimisation de l'expertise diagnostique

L'organisation de la prise en charge des patients, tant chez l'adulte que chez l'enfant, est centrée sur la consultation pluridisciplinaire permettant au patient de consulter, durant une journée et dans un même lieu, tous les acteurs médicaux et paramédicaux impliqués dans la pathologie (rééducateur, cardiologue, myologue, pneumologue, psychologue, assistante sociale, service régional de l'AFM). Une collaboration permanente avec l'équipe de génétique clinique permet d'assurer dans les meilleures conditions

le conseil génétique (dépistage prénatal, consultation présymptomatique). Le fonctionnement intégré du centre facilite le passage enfant-adulte et la prise en charge physiothérapique. En cas de problème respiratoire ou cardiaque sévère, le patient est confié à des équipes partenaires, à Garches (Service du Pr Annane, Pr Estournet) et Cochin (Service du Pr Duboc).

L'expertise diagnostique s'appuie sur une collaboration de tout instant entre les équipes cliniques, le laboratoire d'histologie, les laboratoires de génétique ainsi que sur un partenariat avec les équipes de Garches et Cochin, les équipes de biologie moléculaire locales, parisiennes et nationales.

##### • Constitution de bases de données

La constitution de nombreuses bases de données et registres est une des activités importantes dévelop-

pées dans le centre. Huit, dont plusieurs créées par nos équipes (exemple : registre Pompe, glycogénose de type III) sont opérationnelles à l'échelon local (exemple : mitochondriopathies), national (dystrophie myotonique de Steinert), international (myasthénie auto-immune). Elles constituent un outil indispensable pour l'épidémiologie, la caractérisation des pathologies, la sélection des patients pour les protocoles de recherche clinique. Par ailleurs, nous sommes directement engagés dans le Comité National des Registres Maladies Rares (CNR-MR) et le projet national cohortes (RADICO).

##### • Promotion de la recherche clinique

La promotion de la recherche clinique est fructueuse grâce aux synergies développées avec les autres unités de recherche de la Pitié-Salpêtrière : l'Unité Inserm 974 de l'Institut de Myologie, le Laboratoire de biochimie génétique (Dr Richard, Dr Sternberg), l'Institut cerveau moelle (Unité Inserm-UMR 975, Pr B. Fontaine). Cette activité a permis d'obtenir, ces dernières années, des résultats importants concernant la mise en évidence de nouvelles entités clinico-moléculaires et clinico-histologiques dans le domaine des affections génétiques : identification de nouvelles formes de syndromes myasthéniques congénitaux, en particulier concernant le gène de l'agrine ; identification de myopathies rétractiles liées aux gènes de la titine, de la mérosine ; caractérisation clinique et moléculaire d'une grande série de patients atteints de collagénopathie génétique ; description de nouveaux phénotypes cliniques et histologiques dans les myopathies congénitales, en particulier dans le domaine des myopathies liées au gène *RYR1* ; identification de phénotypes nouveaux sur des bases moléculaires dans le domaine des myopathies métaboliques (formes tardives de myopathies mitochondriales liées au gène de la thymidine-kinase, déficit en phosphoglucomutase). Pour les myosites et les myopathies nécrosantes auto-immunes, il a été mis en évidence des anticorps spécifiques et des *patterns* histologiques particuliers.

##### • Développement de thérapies

Des thérapies conventionnelles particulièrement efficaces ont été développées pour deux familles d'affections : bêta-2 adrénergiques dans les syndromes myasthéniques congénitaux dus aux mutations des gènes *DOK7*, *COLQ* ; greffe de moelle dans les myopathies à bâtonnets acquises liées à une dysglobulinémie. Les thérapies moléculaires dans la myopathie de Duchenne, par des molécules induisant un saut d'exon ou une suppression du codon stop (projet Institut de Myologie), ont été mises en route dans le cadre d'une structure d'essais thérapeutiques innovants à l'Hôpital Trousseau. Les travaux de thérapie cellulaire par greffe autologue de myoblastes dans la



Hôpital Tenon.

© D.R.



Hôpital Trousseau.

© D.R.

DMOP, menés par l'équipe du Pr Lacau à Tenon, en collaboration avec l'unité Inserm 974, ont donné des résultats prometteurs.

#### • Collaborations avec d'autres équipes

Le Centre de Référence Paris Est travaille en étroite collaboration avec le Centre de Référence des canapathies musculaires (Pr Fontaine, Dr Vicart). Le Pr

Eymard (de 2008 à 2014) puis le Dr Laforêt (à partir de 2014) représentent les Centres de Référence Neuromusculaires au Comité de Recherche de l'*European Neuromuscular Center*. Celui-ci organise, au niveau européen, les réunions internationales thématiques de

pathologie neuromusculaire, regroupant les meilleurs experts mondiaux cliniciens et chercheurs de la thématique. Les médecins du Centre Paris Est participent activement à des réunions nationales et internationales [bêta-oxydation, myopathies distales, collagénopathies génétiques, maladie de Steinert, dystrophie myotonique de type 2, déficit en maltase acide, thérapie innovante de la myopathie de Duchenne, histoire naturelle des myopathies...]. Des *workshops* sont organisés à l'Institut de Myologie et le centre est intégré au réseau européen *Treat-NMD* dont l'objectif est le développement de protocoles thérapeutiques et de recommandations dans les dystrophies musculaires. L'équipe a établi une collaboration très suivie avec : le Pr Vissing de Copenhague pour l'étude *in vivo* des pathologies métaboliques de l'adulte ; le Pr van Engelen (Nimègue) pour les dystrophies myotoniques de type 2 et les myopathies à bâtonnets dysglobulinémiques ; le Pr Udd (Finlande) pour la caractérisation des myopathies myofibrillaires ; le Dr Hilton-Jones (Oxford) pour l'étude des myosites à inclusions. Des journées annuelles d'échange sont organisées avec nos partenaires, ainsi une réunion a eu lieu en juin 2014 à l'Institut de Myologie.

#### • Liens renforcés avec professionnels et autres structures

Une journée intitulée JIMI (Journée Interdisciplinaire du Muscle Inflammatoire) est organisée annuellement. Cette réunion rassemble les représentants des différentes spécialités : Myologie, Neurologie, Rhumatologie, Médecine Interne, Anatomie-Pathologie, Biologie.

Depuis 2008, chaque année est organisée, en juin, une journée de présentation et d'échanges sur un thème spécifique (exemples : la parentalité dans les maladies neuromusculaires, éthique et prise de décision dans les maladies neuromusculaires ...). Ces

réunions connaissent un grand succès (environ 90 participants représentant différentes structures : MDPH, CNAM, SCAPH, AFM, APF, AGEFIPH, Education Nationale, Ministère des Armées, UNIRH cap emploi, UNAPEI, UNIRH, INRA, Alliance maladies rares).

Le site internet du Centre de Référence, créé sur un support ORPHANET, a été lancé en août 2009.

#### • Implication dans l'enseignement

L'implication du Centre de Référence Paris Est dans l'enseignement de la pathologie neuromusculaire, au niveau national, se poursuit dans le cadre du DIU de myologie, co-dirigé par le Pr Eymard et le Pr Pouget (Marseille). Cet enseignement, unique en France, permet d'assurer la formation universitaire de médecins et de scientifiques en myologie fondamentale et clinique.

Les praticiens du centre participent également à l'enseignement des pathologies neuromusculaires dans le cadre de nombreux autres DU nationaux (neurophysiologie, neuro-ophtalmologie, médecine interne, maladies métaboliques, accompagnement des patients) et de l'Ecole d'Eté de l'Institut de Myologie (enseignement en anglais destiné aux étudiants étrangers).

#### Perspectives

Les objectifs du centre pour les mois et années à venir sont les suivants :

- participer activement au développement de la filière neuromusculaire « FILNEMUS » particulièrement dans 3 domaines : enseignement, collaborations internationales, protocoles thérapeutiques ;
- poursuivre et amplifier le développement de la recherche clinique afin de décrire de nouvelles entités, en optimisant la coordination cliniciens/pathologistes/généticiens moléculaires/ neuro biologistes ;
- accélérer le développement de thérapies innovantes fondées sur l'approche pharmacologique, immunologique et moléculaire. De nouveaux protocoles seront mis en route, tant à l'échelon national qu'international ;
- mettre en route de nouvelles bases de données : BAMARA, myopathie distale GNE... ;
- amplifier la collaboration internationale avec nos partenaires danois (Pr Vissing), hollandais (Pr van Engelen) et finlandais (Pr Udd), avec l'organisation de journées annuelles d'échanges et le développement de programmes de recherche commun ;
- achever les deux Protocoles Nationaux de Diagnostique et de Soins dont nous sommes coordonnateurs : myasthénie et maladie de Pompe.



© D.R.

Hôpital Rothschild.

# Naissance d'un portail informatique dédié aux maladies neuromusculaires

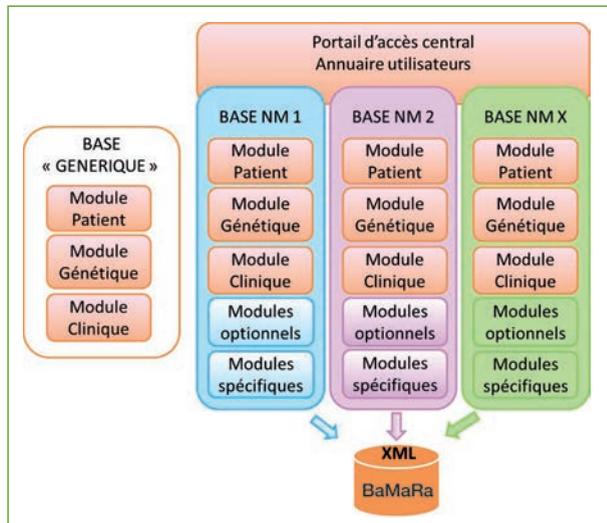
HÉLÈNE MOUSSU, VIRGINIE PICARD, GILLES LECLERC

En réponse aux besoins exprimés par les utilisateurs de bases de données (cliniciens, généticiens, patients), l'AFM-Téléthon a proposé de financer et de mettre à leur disposition un portail informatique dédié aux maladies neuromusculaires. Destiné à rassembler les bases de données cliniques et génétiques ciblées sur ces pathologies, il se veut avant tout être un outil sécurisé et convivial. Il vise à remédier à l'hétérogénéité de fonctionnement et aux saisies répétées résultant de l'existence d'une multiplicité de bases non coordonnées.

## Un outil au service de la filière de santé

La mise en place du portail informatique dédié aux maladies neuromusculaires est l'aboutissement

la réalisation de bases de données médicales (détenant l'agrément d'hébergeur de données de santé à caractère personnel), afin de développer un portail informatique sécurisé et convivial dédié aux maladies neuromusculaires. Celui-ci sera mis au service de la filière de santé neuromusculaire nouvellement labellisée.



## Harmonisation et souplesse d'utilisation

Ce portail permet la création de plusieurs bases de données sous la même interface, accessible aussi bien au « grand public » qu'aux utilisateurs des bases par accès sécurisé. Chaque base de données est construite sur le modèle d'une base « générique » utilisée selon un système de « copier-coller » et ce, pour toutes les bases développées, garantissant une mise en place facile et rapide. Cette base « générique » se compose de trois modules fonctionnels (clinique, génétique, patient), accessibles en ligne par les patients, cliniciens et généticiens. Ceux-ci pourront consulter et renseigner des questionnaires selon les droits d'accès attribués. Chaque base créée dans le portail pourra, en outre, comporter des modules spécifiques liés à la pathologie ainsi que des modules optionnels tels que le transfert/partage de dossiers. Une interface avec BaMaRa (remplaçant la base épidémiologique CeMaRa) sera également développée en collaboration avec l'équipe de la Banque Nationale de Données Maladies Rares. Elle permettra aux cliniciens de saisir le Set Minimum de Données requis par le Ministère de la Santé pour chaque patient consulté, en s'affranchissant de la double saisie. Ce portail a été déclaré auprès de la CNIL en tant que socle technique et accepté le 23 juin dernier. Afin de mettre en place l'outil, une base pilote portant sur les dystrophinopathies est en cours de développement. Grâce à sa facilité et à sa rapidité de mise en œuvre, d'autres bases pourront ensuite être constituées dans le cadre de la filière de santé.

d'une réflexion menée en concertation entre l'AFM-Téléthon et les différents acteurs des bases. En 2012, un état des lieux portant sur le fonctionnement des bases de données neuromusculaires a été réalisé par un groupe de travail constitué de membres de la Coordination des Centres de Référence Neuro-musculaires, l'Association des Praticiens de Génétique Moléculaire et du groupe AFM-Téléthon, en collaboration avec différents responsables scientifiques de bases. Il est apparu nécessaire d'harmoniser les pratiques en établissant une charte de fonctionnement proposant des bonnes pratiques en termes de gouvernance et de modalités d'accès aux données. De plus, il s'avérait judicieux de créer un outil en adéquation avec les besoins et les contraintes des cliniciens, généticiens, chercheurs et patients impliqués dans la mise en œuvre et l'utilisation de ces bases de données. L'AFM-Téléthon a fait appel à la société EpiConcept, spécialisée dans

**Hélène Moussu**  
**Virginie Picard**  
 Direction des Actions Médicales  
**Gilles Leclerc**  
 Direction des Systèmes d'Information  
 AFM-Téléthon, Evry  
**Contact**  
 hmoussu-haudebourg@afm-telethon.fr

**NOTE**  
 Toute personne intéressée à développer une base de données est invitée à contacter Hélène Moussu afin d'étudier la faisabilité du projet.

# La Direction des Actions Médicales de l'AFM-Téléthon

**OLIVIER LANTIERI**

La Direction des Actions Médicales (DAM) de l'AFM-Téléthon regroupe deux Départements : le Département des Actions médicales, Paramédicales, Psychologiques et Positionnement et le Département Myoinfo auquel est rattaché Myodoc, le Service de Documentation. Les priorités de cette Direction sont celles inscrites au plan stratégique AFM-Téléthon 2017.

## Un nouveau directeur à la DAM

Courant juillet, Olivier Lantieri est arrivé à l'AFM-Téléthon. Endocrinologue et médecin de santé publique, il a été médecin hospitalier à Toulon avant de devenir directeur médical d'un établissement de la Fondation de Santé des étudiants de France, expert visiteur pour la HAS, puis directeur de l'Institut inter régional pour la Santé à Tours. Il maintient une consultation médicale à l'hôpital Bretonneau à Tours. Une de ses priorités est de créer rapidement un lien opérationnel avec tous les acteurs de la prise en charge et de l'accompagnement, qu'ils soient externes (Centres de Référence, consultations...) ou internes (groupes d'intérêt, Services Régionaux...).

## Des priorités selon le plan AFM-Téléthon 2017...

Toujours dans le respect des valeurs et des missions de l'Association, le Plan AFM-Téléthon 2017 se décline en cinq objectifs stratégiques : guérir, aider, valoriser, créer de nouveaux modèles économiques, gouverner. Les priorités de la Direction des Actions médicales sont celles inscrites à ce plan, déployées par le Comité des Actions phares (AP) au sein des groupes de travail transversaux AFM-Téléthon-Institut des Biothérapies :

- animation conjointe de l'AP1 « Créer un centre de recherche clinique neuromusculaire pédiatrique en Ile-de-France » en partenariat avec l'APHP, l'AIM et l'UPMC (projet I-Motion),
- animation conjointe de l'AP3 « Améliorer la qualité et l'exhaustivité des bases de données médicales ». Ce groupe de travail participe aux réunions du groupe ministériel sur les bases de données maladies rares (BNDMR) et va rejoindre la commission en cours de création au sein de Filnemus,
- participation à l'AP12 « Diagnostic précis et fiable pour tous » sur l'amélioration de l'accès au diagnostic,
- mais aussi : relance de l'action sur la prise en charge des situations d'urgences médicales.

## ...et parallèlement des actions de fond

Au sein du Département des Actions Médicales, Paramédicales, Psychologiques et Positionnement, sont menées des actions de fond, dans le domaine de l'information, de la formation et de l'aide directe ou indirecte aux familles et aux professionnels de santé,

en particulier :

- conseil apporté par les médecins (notamment à travers l'astreinte), les kinés, les psychologues, l'ergothérapeute,
- participation au réseau de santé autour des patients atteints de Maladies Neuromusculaires (MNM) : réseau des cliniciens (appui et subvention aux consultations multidisciplinaires), participation à l'animation de la filière Filnemus, animation et soutien à des groupes de travail thématiques, réseau des paramédicaux (groupes de travail métier et formation des professionnels), participation aux journées de formation et d'information organisées par les groupes d'intérêt (patients-experts), par les délégations et par le siège. De même, le Département Myoinfo poursuit ses actions de capitalisation des connaissances et de leur diffusion. Diverses publications (en ligne sur le site internet de l'AFM et en version papier, notamment la collection « Savoir & Comprendre ») sont mises à la disposition des professionnels ainsi que des patients et leurs familles via les réseaux de l'AFM. C'est au sein de Myoinfo que depuis 2011, sont élaborés *Les Cahiers de Myologie*, la première revue née d'un partenariat entre une association de malades et une société savante, la Société Française de Myologie. Egalement au sein de Myoinfo, le Service de Documentation de l'AFM enregistre dans Myobase des documents dans les domaines des MNM, du handicap et de la psychologie liés aux MNM et aux maladies génétiques rares.

## Myobase : portail documentaire sur les maladies neuromusculaires

Myobase ([www.myobase.org](http://www.myobase.org)) donne accès à plus de 30 000 notices de documents des domaines médico-scientifique et psycho-social sur les maladies neuromusculaires et les handicaps associés.

- **Des documents sélectionnés à partir d'une veille régulière**  
- Articles médico-scientifiques sélectionnés à partir d'une veille bimensuelle dans Pubmed.  
- Livres, publications AFM-Téléthon, thèses et mémoires d'étude, littérature grise (rapports institutionnels ou de sociétés savantes, guides édités par des associations)...
- **Un espace thématique pour chaque professionnel** intervenant dans le domaine des maladies neuromusculaires (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, médecin et chercheur, professionnel de l'accompagnement). Chaque professionnel peut y retrouver les documents relatifs à sa spécialité, visualiser les nouveautés et les bibliographies, s'abonner à des alertes et à des flux RSS spécifiques de la thématique.
- **Des recherches bibliographiques à la demande**  
Sur demande des recherches bibliographiques dans les bases de données médicales et scientifiques (Pubmed, Web of Science, Cochrane Library, HAS, BDSP...), spécialisées en kinésithérapie et ergothérapie (ODT base, PEDro, Réédoc, Kinédoc, REHABDATA...) et dans les bases psychologiques (Base Santé Psy, PubPsych, Revues.org, Cairn, Handoc de la MSSH-EHESP, PsyclINFO...) sont régulièrement réalisées.



**Olivier Lantieri**  
Directeur des Actions Médicales  
AFM-Téléthon, Evry  
olantieri@afm-telethon.fr

## AGENDA

# 2014

4-6 décembre 2014 (Salvador de Bahia, Brésil)

**Ecole Euro-Latino-Américaine de Myologie (EVELAM)**

<https://sites.google.com/site/evelamsalvador>

# 2015

15-16 janvier 2015 (ICM, Paris, France)

**JNRC - Journées des Nouveautés de la Recherche Clinique**

Amphithéâtre ICM, Salpêtrière

5 février 2015 (Institut de Myologie, Paris, France)

**Réunion GEM ordinaire**

[ja.urtizbereal@free.fr](mailto:ja.urtizbereal@free.fr)

11-14 mars 2015 (Washington DC, USA)

**MDA Scientific Conference**

<http://mda.org/research/annualconference>

18-20 mars 2015 (Newcastle upon Tyne, Royaume Uni)

**8th Annual MRC Neuromuscular Translational Research Conference**

[www.mrc.ac.uk](http://www.mrc.ac.uk)

5-8 mai 2015 (London, Royaume Uni)

**Update on Neuromuscular Disorders**

Jacky Molyneaux, [j.molyneaux@ucl.ac.uk](mailto:j.molyneaux@ucl.ac.uk)

[www.cnmd.ac.uk](http://www.cnmd.ac.uk)

27-30 mai 2015 (Vienne, Autriche)

**European Paediatric Neurology Society**

[www.epns2015.org](http://www.epns2015.org)

8-12 juin 2015 (Paris, France)

**International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting-IMDC-10**

[www.idmc10.org](http://www.idmc10.org)

18-21 juin 2015 (Kansas City, USA)

**Cure SMA-Annual Conference 2015**

[www.curesma.org/get-involved/conference](http://www.curesma.org/get-involved/conference)

10-11 juillet 2015 (Oxford, Royaume Uni)

**40<sup>e</sup> Oxford Muscle Symposium**

[monika.hofer@ndcls.ox.ac.uk](mailto:monika.hofer@ndcls.ox.ac.uk)

31 octobre 2015-5 novembre 2015 (Santiago, Chili)

**XXIIth World Congress of Neurology**

[www.wcn-neurology.com](http://www.wcn-neurology.com)

# 2016

14-18 mars 2016 (Lyon, France)

**Myology/Myologie 2016 - Congrès scientifique de l'AFM-Téléthon**

### 3 ÉDITORIAL

### 4 SOMMAIRE

#### HISTORIQUE

- 5-8 La renaissance de la pathologie musculaire à la Salpêtrière  
Jacqueline Mikol, Michel Fardeau

#### PHYSIOLOGIE

- 9-13 Grip Test, test d'effort non ischémique de l'avant-bras : une aide au diagnostic  
Jean-Yves Hogrel

#### CAS CLINIQUE

- 14-15 Maladies à corps de polyglucosan : formes néonatales de la maladie d'Andersen  
Nathalie Streichenberger, Paulette Mézin, Catherine Clamadieu, Monique Piraud, Roseline Froissart

#### PRISE EN CHARGE

- 16-18 La Base de Données Internationale pour les Dysferlinopathies est opérationnelle  
Gaëlle Blandin, Cécile Guien, Emmanuelle Salort-Campana, Nicolas Lévy, Martin Krahn, Christophe Bérout
- 19-21 L'annonce d'une MNM à l'enfant : un partage de questions, d'informations et d'émotions  
Marcela Gargiulo, Ariane Herson, Nathalie Angeard
- 22-24 Maladie de Pompe et ophtalmologie : une revue de la littérature  
Tuy Nga Brignol, J. Andoni Urtizberea

#### FICHE PRATIQUE

- 25-26 L'apport du test d'effort maximal dans les myopathies métaboliques  
Amèle Mouadil

#### MISE AU POINT

- 27-34 Les rhabdomyolyses aiguës et l'environnement  
Pascale de Lonlay, Asmaa Mamoune, Yamina Hamel, Michel Bahau, Sabrina Vergnaud, Monique Piraud, Lætitia Lallemand, Marie-Ange Nguyen Morel, Mai Thao Viou, Norma Beatriz Romero

#### LU POUR VOUS

- 35-36 **Génétique/Genetics**  
Valérie Allamand, Tuy Nga Brignol
- 36-38 **Préclinique/Preclinical research**  
Jean-Thomas Vilquin, Tuy Nga Brignol
- 38-40 **Clinique/Clinical research**  
Françoise Chapon, Christian Réveillère, Tuy Nga Brignol

#### MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 41-43 La Myologie au Brésil : une implantation déjà ancienne et une dynamique notable  
Edmar Zanoteli, Helga Christina Almeida da Silva, Marcela Machado Costa

#### PARTENARIATS

- 44 Réseau européen Help Lines : répondre aux questions sur les maladies rares  
Tuy Nga Brignol, François Houézy

#### INFOS

- 45 Société Française de Myologie : le rôle du Bureau du Conseil d'Administration  
Françoise Chapon
- 46-48 Le Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris Est  
Bruno Eymard
- 49 Naissance d'un portail informatique dédié aux maladies neuromusculaires  
Hélène Moussu, Virginie Picard, Gilles Leclerc
- 50 La Direction des Actions Médicales de l'AFM-Téléthon  
Olivier Lantieri

#### 51 AGENDA