



**DIRECTEUR DE LA PUBLICATION**  
*Jean-Marc Quilbé*

**RÉDACTION**  
**RÉDACTEUR EN CHEF**  
*Jean-Luc Teillaud (Paris)*

**RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT**  
*Thierry Jouault (Paris-Lille)*

**ADJOINTE À LA RÉDACTION**  
*Annie Molla (Grenoble)*

**SECRÉTAIRE GÉNÉRAL  
DE LA RÉDACTION**  
*François Flori (Paris)*

**CONSEILLERS SCIENTIFIQUES**  
*Hervé Chneiweiss (Paris)*  
*Laure Coulombel (Paris)*

**DIRECTRICE ÉDITORIALE**  
*Martine Krief-Fajnzylberg*

**CONSEILLÈRE ET  
REPRÉSENTANTE DE L'INSERM**  
*Suzy Mouchet*

*EDP Sciences*  
*109, avenue Aristide Briand*  
*92541 Montrouge Cedex, France*  
*Tél. : 06 09 34 98 84*  
*Fax : 01 49 85 03 45*  
*francois.flori@edpsciences.org*

*Indexée dans*  
*PubMed/Medline*  
*Current Contents,*  
*série Life Sciences*  
*EMBASE/Excerpta Medica*  
*PASCAL*  
*CABS*  
*BIOSIS*

## Numéro hors série : Les Cahiers de Myologie (revue invitée)

### SOMMAIRE

#### ÉDITORIAL

- 5 La juste mesure pour un meilleur accompagnement  
*Carole Vuillerot, Isabelle Poirot*

#### HISTORIQUE

- 7 Sur la technique des biopsies musculaires (IV). L'avènement de l'histochimie et de la cytoenzymologie dans l'analyse des biopsies musculaires. Un bref et personnel survol historique  
*Michel Fardeau*
- 11 Trachéotomie et myopathie : histoire d'une rencontre  
*Denis Tiberghien, Charles Gallen, Susana Quijano-Roy, Jean Bergounioux*

#### DOSSIER

- 16 Pathologies musculaires liées à la titine : un domaine en émergence  
*Ana Ferreira, J. Andoni Urtizberea*

#### CAS CLINIQUE

- 27 Pneumothorax récidivants chez un patient atteint de dystrophie musculaire congénitale avec déficit en collagène VI  
*Rémi Bellance, Rudy Valentino, Bruno Sanchez, Octavio Labrada-Blanco, Linda Manere, J. Andoni Urtizberea, Elisabeth Sarrazin*

#### MISE AU POINT

- 30 Vers une homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique pour les myopathies  
*Martin Krahn, Mathieu Cerino, Emmanuelle Campana-Salort, Mireille Cossée*
- 34 Myasthénie auto-immune séronégative  
*Oana Catar, Anne-Catherine Aubé-Nathier, Aleksandra Nadaj-Pakleza*
- 39 L'intelligence artificielle à l'aide des myologues : le point de vue d'un non robot  
*Eytan Beckmann, Bruno Peyrou, Laure Gallay, Jean-Jacques Vignaux*
- 46 Diagnostic des myopathies inflammatoires au CHU de Bordeaux de 2012 à 2014 : applications des nouvelles classifications  
*Fanny Duval*

#### PRISE EN CHARGE

- 49 Maladie de Charcot-Marie-Tooth : éléments de rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, ergothérapie  
*Patrick Sautreuil, Delphine Delorme, Anne Baron, Michèle Mane, Besma Missaoui, Philippe Thoumie*

#### ESSAIS CLINIQUES

- 55 Myopathie GNE : l'échec avéré de l'acide sialique... et après ?  
*Sylvie Marion, Anthony Béhin, Shahram Attarian*



#### COMITÉ ÉDITORIAL

Antoine Bril (Paris)  
Anita Burgun (Paris)  
Laurent Dollé (Bruxelles)  
Louis-Charles Fortier (Sherbrooke)  
Carine Franc (Villejuif)  
Marie Gaille (Paris)  
Hélène Gilgenkrantz (Paris)  
Marcel Goldberg (Paris)  
Bruno Goud (Paris)  
Jacques Haiech (Strasbourg)  
Frédéric Jaisser (Paris)  
Bertrand Jordan (Marseille)  
Jean Michon (Paris)  
Anne-Marie Moulin (Paris)  
Jean-Michel Rigo (Hasselt)  
Anna Salvetti (Lyon)  
Sophie Sibénil (Paris)

#### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Michel Aubier (Paris)  
Joël Bockaert (Montpellier)  
Marcel Dorée (Montpellier)  
Denis Duboule (Genève)  
Gérard Friedlander (Paris)  
Thierry Galli (Paris)  
Simone Gilgenkrantz (Nancy)  
Michel Goldman (Bruxelles)  
Jean-Pierre Grünfeld (Paris)  
Axel Kahn (Paris)  
Jean-Claude Kaplan (Paris)  
Jean-François Lacronique (Paris)  
Arnold Munnich (Paris)  
Jean-Paul Ortonne (Nice)  
Marc Peschanski (Évry)  
Jacques Piette (Liège)  
Jacques Pouyssegur (Nice)  
Bernard Rossier (Lausanne)  
Guy Rousseau (Bruxelles)  
Philippe Sansonetti (Paris)  
Alain Tedgui (Paris)  
Germain Trugnan (Paris)  
Gilbert Vassart (Bruxelles)  
Éric Vivier (Marseille)

## Revue internationale de biologie et de médecine

### LU POUR VOUS

#### Génétique

- 57 Intérêt du NGS dans un cas atypique de LGMD liée à l'alpha-dystroglycane

Valérie Allamand

#### Préclinique

- 58 Flexibilité structurale au sein de l'alpha-dystroglycane

Dominique Mornet

- 59 Myopathie de Duchenne : bénéfices de la thérapie génique par voie systémique chez le chien

Jean-Thomas Vilquin

#### Clinique

- 61 Déclin cognitif lié à l'âge chez des adultes atteints de DMI : une étude longitudinale sur 9 ans

Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère

### INFOS

- 63 Prix Master 2016 de la SFM. Domaine nucléaire et protéome microtubulaire au cours de la maturation des fibres musculaires

Nathalie Couturier, Vincent Gache

- 67 Muscle Membrane Serendipity conference: Past, Present, and Future Conference. 20-23 juillet 2017, Iowa City

Valérie Allamand

### 64 AGENDA

#### Comité de pilotage

##### de ce numéro :

Gisèle Bonne  
Laurence Tiennot-Herment  
Michel Fardeau  
J. Andoni Urtizberea  
Jean-Claude Kaplan  
Valérie Allamand  
Guillaume Bassez  
Tuy Nga Brignol

##### Ont participé à ce numéro :

Valérie Allamand  
Shahram Attarian  
Anne-Catherine Aubé-Nathier  
Anne Baron  
Éytan Beckmann  
Anthony Béhin  
Rémi Bellance

Jean Bergounioux  
Emmanuelle Campana-Salort  
Oana Catar  
Mathieu Cerino  
Mireille Cossée  
Nathalie Couturier  
Delphine Delorme  
Fanny Duval  
Michel Fardeau  
Ana Ferreira  
Vincent Gache  
Laure Gallay  
Charles Gallen  
Jean-Claude Kaplan  
Martin Krahn  
Octavio Labrada-Blanco  
Michèle Mane  
Linda Manere  
Sylvie Marion

Claire-Cécile Michon  
Besma Missaoui  
Dominique Mornet  
Aleksandra Nadaj-Pakleza  
Bruno Peyrou  
Isabelle Poirat  
Susana Quijano-Roy  
Christian Réveillère  
Bruno Sanchez  
Élisabeth Sarrazin  
Patrick Sautreuil  
Philippe Thoumie  
Denis Tiberghien  
J. Andoni Urtizberea  
Rudy Valentino  
Jean-Jacques Vignaux  
Jean-Thomas Vilquin  
Carole Vuillerot

**PHOTO DE COUVERTURE :** Immunomarquage de myofibrilles matures murines (© Nathalie Couturier et Vincent Gache, Institut NeuroMyogène - CNRS UMR 5310 - Inserm U1217 - Université de Lyon, France).



médecine/sciences a été le fruit d'une coopération entre le gouvernement de la République française et le gouvernement du Québec, à la suite d'une recommandation de la Commission permanente de coopération franco-québécoise.

médecine/sciences est membre du Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)

#### CRÉDITS PHOTOS :

p. 5 : © Carole Vuillerot ;  
p. 7 : © Michel Fardeau ;  
p. 11 : enva-2005-0-00001 - Tableau de la trachéotomie de Trasbot, par Debos - s.d. - Cote : 2005.0.00001 - Peintre : Debos - <http://www.biusante.paris-descartes.fr/histmed/image?enva-2005-0-00001> ;  
p. 16 : © Wikimedia Commons ;  
p. 27 : © Pixabay - Creative Commons ;  
p. 30 : © Pixabay - Creative Commons ;  
p. 34 : © Wikimedia Commons ;  
p. 39 : © Lightwise@/123RF [https://fr.123rf.com/photo\\_11221489\\_la-inteligencia-artificial-que-muestra-a-un-ser-humano-en-el-cibespacio-con-el-fondo-digital-de-co.html](https://fr.123rf.com/photo_11221489_la-inteligencia-artificial-que-muestra-a-un-ser-humano-en-el-cibespacio-con-el-fondo-digital-de-co.html) ;  
p. 46 : © Fanny Duval ;  
p. 49 : © Anne Baron ;  
p. 55 : © Anthony Béhin ;  
p. 57 : © AFM-Téléthon ;  
p. 58 : © Dominique Mornet ;  
p. 61 : © Pixabay - Creative Commons ;  
p. 63 : © Nathalie Couturier, Vincent Gache ;  
p. 67 : © Valérie Allamand.

#### INDEX DES ANNONCEURS :

WMS, 2<sup>e</sup> couv. - MFM, p. 6. - SFM, p. 10, p. 15. - Finelmus, p. 33. - ICNMD, p. 45. - Hôpital Rothschild, p. 54. - Negative results, p. 60. - Myobase, p. 62. - Summer school of myology, p. 66. - médecine/sciences, 3<sup>e</sup> couv. - AFM-Téléthon, 4<sup>e</sup> couv.

# Special issue: Les Cahiers de Myologie (invited journal)

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 5 The right measurement for a better guidance  
Carole Vuillerot, Isabelle Poirot

### HISTORICAL NOTES

- 7 About the technique of muscle biopsy (IV). The advent of histochemistry and cytoenzymology in the analysis of muscle biopsies. A short and personal historical overview  
Michel Fardeau
- 11 Tracheotomy and myopathy: history of an encounter  
Denis Tiberghien, Charles Gallen, Susana Quijano-Roy, Jean Bergounioux

### REVIEW

- 16 Titin-related muscle disorders: an expanding spectrum  
Ana Ferreira, J. Andoni Urtizberea

### CASE REPORT

- 27 Episodes of recurrent pneumothorax in a patient with collagen VI-related congenital muscular dystrophy  
Rémi Bellance, Rudy Valentino, Bruno Sanchez, Octavio Labrada-Blanco, Linda Manere, J. Andoni Urtizberea, Elisabeth Sarrazin

### FOCUS

- 30 Towards a national standardisation of NGS studies in the diagnosis of myopathies  
Martin Krahn, Mathieu Cerino, Emmanuelle Campana-Salort, Mireille Cossée
- 34 Seronegative myasthenia gravis  
Oana Catar, Anne-Catherine Aubé-Nathier, Aleksandra Nadaj-Pakleza
- 39 The potential of artificial intelligence in myology: a viewpoint from a non-robot  
Eytan Beckmann, Bruno Peyrou, Laure Gallay, Jean-Jacques Vignaux
- 46 Diagnosis of inflammatory myopathies at the CHU Bordeaux from 2012 to 2014: implementation of novel classifications  
Fanny Duval

### MANAGEMENT

- 49 Charcot Marie Tooth disease: principles of rehabilitation, physiotherapy and occupational therapy  
Patrick Sautreuil, Delphine Delorme, Anne Baron, Michèle Mane, Besma Missaoui, Philippe Thoumie

### CLINICAL TRIALS

- 55 GNE myopathy: proven failure of sialic acid supplementation... what's next?  
Sylvie Marion, Anthony Béhin, Shahram Attarian



### LITERATURE REVIEW

#### Genetics

- 57 NGS to the rescue of an atypical case of alphasynthetase deficiency with a LGMD phenotype

Valérie Allamand

#### Preclinical studies

- 58 Structural flexibility of the human  $\alpha$ -dystroglycan  
Dominique Mornet
- 59 Duchenne muscular dystrophy: efficacy of systemic AAV-mediated gene transfer in a dog model

Jean-Thomas Vilquin

#### Clinical research

- 60 Age-related cognitive decline in adults with DM1: a 9-year longitudinal study  
Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère

### NEWS

- 63 2016 SFM Master Prize. Myonuclear domain and microtubule proteome during skeletal muscle maturation

Nathalie Couturier, Vincent Gache

- 67 Muscle Membrane Serendipity conference: Past, Present, and Future Conference, July 20-23, 2017, Iowa City

Valérie Allamand

### 68 FORTHCOMING MEETINGS

#### ÉDITEUR

EDP Sciences  
109, avenue Aristide Briand  
92541 Montrouge Cedex, France  
Tél. : 06 09 34 98 84  
Fax : 01 49 85 03 45  
francois.flori@edpsciences.org

#### EDP SCIENCES

SAS au capital de 40 000 €  
RCS Nanterre 403 452 816  
17, avenue du Hoggar  
PA de Courtabœuf  
91944 Les Ulis, France  
www.edpsciences.org

#### IMPRIMEUR

Corlet, Imprimeur, S.A.  
ZI route de Vire,  
14110 Condé-sur-Noireau, France  
N° 83406

#### INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE

Desk  
25, boulevard de la Vannerie  
53940 St-Berthevin, France

#### SERVICE ABONNEMENTS

EDP Sciences  
17, avenue du Hoggar  
PA de Courtabœuf  
91944 Les Ulis Cedex A, France  
Tél. : 01 69 18 75 75  
Fax : 01 69 86 06 78  
subscribers@edpsciences.org

#### PUBLICITÉ

Claudine Trufer  
Tél. : 01 49 85 60 44  
claudine.trufer@edpsante.fr

Copyright© « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reproduction à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.  
Commission paritaire n° 1117 T 81597  
EDP Sciences, Paris, Dépôt légal : à parution  
ISSN n° 07670974  
ISSN électronique n° 1958-5381

**COVER PHOTO:** Immuno-marked mature murine myofibers (© Nathalie Couturier and Vincent Gache, Institut NeuroMyogène - CNRS UMR 5310 – Inserm U1217 - University of Lyon, France).

## Éditorial

### La juste mesure pour un meilleur accompagnement

Carole Vuillerot, Isabelle Poirot



► Carole Bérard nous a quittés le 18 juin dernier. Pour le monde de la myologie française, Carole est à tout jamais associée à la Mesure de Fonction Motrice (MFM), cette échelle fonctionnelle qu'elle a créée en 1998 et défendue par la suite contre « vents et marées ». Mais pour tous ceux qui l'ont côtoyée durant toute sa carrière, elle était bien plus que cela...



Parmi les nombreux souvenirs qu'elle nous laisse, reste au premier plan son enthousiasme dans les projets innovants, ainsi que sa grande humanité dans sa relation aux enfants et à leur famille. Sa carrière a été guidée par la volonté d'améliorer encore et toujours la qualité des soins et de l'accompagnement prodigués à l'enfant handicapé et c'est tout naturellement qu'elle sera à l'origine de l'émergence et du développement de la MPR pédiatrique en France. Elle nous a également appris à donner toute la place aux familles, reconnues comme expertes et parties prenantes du domaine.

Son enthousiasme communicatif et ses encouragements ont donné à bon nombre de professionnels l'envie de s'investir, de manière transversale et pluridisciplinaire dans la cause du handicap de l'enfant. Ainsi Carole avait-elle participé à la naissance du GERIMOC devenu SFERHE (Société Francophone d'Étude et de recherche sur le Handicap de l'Enfance). Elle a également contribué en Rhône-Alpes à la création du réseau R4P (Réseau régional de rééducation pédiatrique). Ce réseau

compte aujourd'hui plus de 2 000 professionnels travaillant et est à l'origine de nombreuses réalisations, la plus célèbre étant le COMPILIO - ou mon carnet de Soin - le premier dossier numérique développé spécifiquement pour le patient présentant une maladie chronique. Selon elle, « on ne peut pas écrire dans un compte rendu : l'enfant marche mieux ou moins bien, ça ne sert à rien, c'est juste une impression. Il faut pouvoir l'affirmer avec des mesures objectives et ainsi on saura si ce qu'on leur aura fait, aura fait ou non du bien. »

Son intérêt s'est d'abord porté sur la *Gross Motor Function Measure*, une échelle canadienne développée pour les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale et dont elle fera une version française. Cet outil n'étant pas complètement adapté aux maladies neuromusculaires, elle décide à partir de 1998 de créer, avec le concours d'un groupe pluridisciplinaire international, la fameuse MFM.

Sept années seront nécessaires avant d'aboutir à la publication de l'article princeps [1] lequel inaugurerait la diffusion internationale de la MFM, un des objectifs prioritaires de Carole Bérard. Suivront ensuite l'adaptation de l'échelle en plusieurs langues, l'application à plusieurs pathologies neuromusculaires ainsi qu'un rigoureux travail méthodologique d'analyse et de validation. La qualité de la démarche scientifique utilisée confère à cet outil des propriétés métrologiques robustes qui aboutissent à son utilisation dans plusieurs essais thérapeutiques internationaux, passés ou en cours, parfois même comme critère principal de jugement. Carole, visionnaire, entrevoyait déjà l'époque actuelle et l'arrivée des nouvelles molécules. À ce jour, la MFM est une échelle traduite et validée dans de nombreuses langues (la version chinoise étant la dernière en date). Elle est régulièrement utilisée par plus de 1 000 professionnels du monde entier. Une base de données correspondant à plus de 3 000 patients neuromusculaires, compile à ce jour plus de 5 000 MFM. Un chiffre qui ne devrait cesser de croître avec la contribution, très attendue, des équipes chinoises.

Le nom de Carole Bérard restera à jamais associé à celui de l'Éscale, le Centre de MPR pédiatrique de Lyon qu'elle

a conçu et organisé selon le modèle canadien. Il deviendra l'un des premiers hôpitaux de jour en MPR pédiatrique en France accueillant des enfants porteurs d'une déficience motrice, quelle qu'en soit l'origine. Elle a initié cette transversalité multi-professionnelle tellement indispensable à l'ère actuelle des essais thérapeutiques. L'enfant et sa famille se doivent d'être accompagnés tout au long de leur parcours : du diagnostic à l'intégration éventuelle des essais thérapeutiques.

Cette énergie dont Carole Bérard a fait preuve tout au long de sa carrière nous porte dans cette voie qu'elle a tracée nous poussant à aller toujours de l'avant vers un objectif commun : améliorer l'état de santé et la qualité de vie des patients, jeunes ou moins jeunes, en situation de handicap. ♦

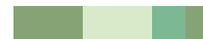
### The right measurement for a better guidance

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, MFM Collaborative study group. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 463-70.  
Site internet de la MFM : <http://www.mfm-nmd.org/accueil.aspx>



C. Vuillerot

I. Poirot

L'Escale Service de MPR pédiatrique,

Hôpital Femme Mère Enfant,

Hospices Civils de Lyon,

France.

[carole.vuillerot@chu-lyon.fr](mailto:carole.vuillerot@chu-lyon.fr)

---

#### TIRÉS À PART

C. Vuillerot



# Sur la technique des biopsies musculaires (IV)

## L'avènement de l'histochimie et de la cytoenzymologie dans l'analyse des biopsies musculaires

### Un bref et personnel survol historique

Michel Fardeau

Ranvier est considéré comme le premier observateur à avoir mis en évidence des différences fonctionnelles entre muscles « rouges » et « blancs » chez le lapin. La référence à son traité [1] figure en tête de tous les travaux qui ont exploré à sa suite les différences physiologiques ou biochimiques entre les muscles squelettiques. Les travaux sur les différents substrats et activités enzymatiques, en particulier oxydatives et ATPasiques, qui s'en sont suivis, sont aujourd'hui bien classiques. Pour un survol très rapide, le lecteur peut en référer à un ouvrage du même auteur que cet article [2].

Cependant, la transposition de ces données biochimiques sur des coupes à congélation, pour tenter d'en définir la localisation intra-cellulaire précise, ne sera vraiment lancée qu'en 1951, après la publication dans « Science » du travail de A. Seligman et A. Rutenberg [3] proposant l'utilisation des sels de tétrazolium et leur réduction en un substrat coloré, bleuâtre, et insoluble, de diformazan pour localiser une activité oxydative en l'occurrence la succino-déhydrogenase. Ce travail fut poursuivi aux États-Unis par H. Padykula [4], puis au Japon sur toute une série de muscles de vertébrés par T. Ogata [5], ce qui lui permit de visualiser non pas seulement deux types de fibres musculaires, mais trois, avec l'identification d'un type « intermédiaire » entre les fibres « rouges » et « blanches ».

S. Takeuchi devait réussir de son côté à visualiser l'activité phosphorylasique des fibres musculaires [6], travail poursuivi dans le laboratoire de A.G.E. Pearce, à Londres, dans lequel un jeune pathologiste, V. Dubowitz, établit une relation réciproque, dans les fibres musculaires squelettiques, entre activités oxydatives et phosphorylasiques [7].

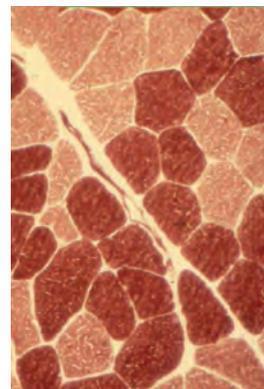
Aux États-Unis, H. Padykula et A. Herman étendaient ces travaux à la mise en évidence de l'activité ATPasique des fibres musculaires de mammifères [8]. L'importance et la nouveauté des résultats obtenus

devaient bientôt conduire à l'application de ces techniques au muscle humain normal et pathologique.

### L'application au muscle humain normal et pathologique

Elle sera entreprise essentiellement dans le laboratoire de M. Shy au 9<sup>e</sup> étage du « Building 10 » du NIH à Bethesda, et sera en particulier l'œuvre d'un jeune clinicien pathologiste, W.K. Engel. Etendant la technique de mise en évidence de la SDH à toute une série d'autres activités oxydatives ( $\beta$ -hydroxybutyrate déhydrogénase, NADH-tétrazolium-réductase, cytochrome oxydase), adoptant la technique de mise en évidence de la phosphorylase, il leur adjoignait la mise en évidence de l'activité ATPasique myofibrillaire qui, à pH 9,4 permettait de distinguer 2 types de fibres, les fibres II étant plus foncées que les fibres I [9].

Cette division fondée sur l'activité ATPasique de la myosine devait donner lieu à une à une controverse aiguë avec une autre équipe du NIH, localisée, elle, au « Building 9 », autour de L. Guth et F. Samaha, qui proposait également une autre nosographie ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha\beta$  [10]).

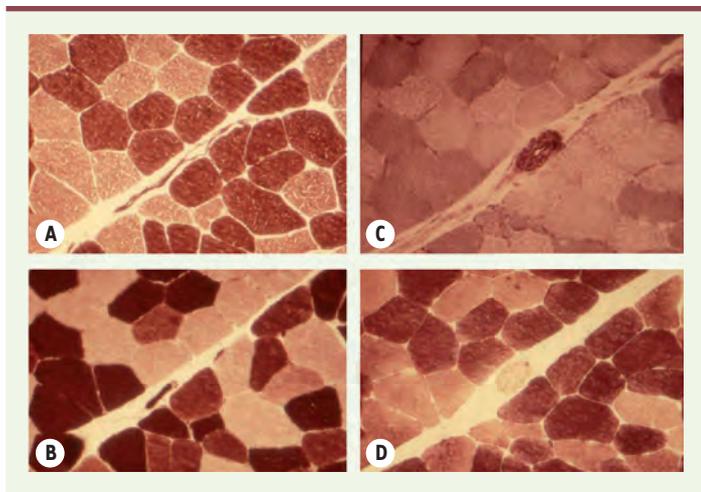


Professeur honoraire  
au CNAM,  
Fondateur de la Société  
Française de Myologie,  
Paris, France.  
[m.fardeau@institut-myologie.org](mailto:m.fardeau@institut-myologie.org)





**Figure 1. Pionniers de la mise en évidence des activités ATPasiques dans le muscle.**



**Figure 2. Muscle humain adulte normal.** Coupes sériées. ATPase myofibrillaire à pH 9,4 (A) et après pré-incubation à pH 4,63 (B), NADH-TR (C) et phosphorylase (D).

G. Drews et W.K. Engel montrèrent qu'il était possible d'inverser cette coloration grâce à une pré-incubation avec un chélateur calcique, l'EDTA [11] mais cette dernière réaction fut rendue beaucoup plus simple et plus efficace lorsque M.H. Brooke, dans le laboratoire de W.K. Engel (Figure 1), montra que le même résultat pouvait être obtenu par une simple pré-incubation en milieu acide à pH 4,30. Une modulation précise du pH de ce milieu de pré incubation, devait permettre à M.H. Brooke de réussir à mettre en évidence trois types de fibres musculaires, les fibres II étant divisées en IIA, blanches après une pré-incubation à pH 4,63, et fibres IIB, de teinte brune intermédiaire entre les fibres IIA et les fibres I, ces dernières étant noires après visualisation de leur activité ATPasique [12]. On retrouvait ainsi une division ternaire des fibres musculaires squelettiques, déjà mise en évidence avec les techniques oxydatives. W.K. Engel réussissait à imposer cette classification (I, IIA, IIB) indépendante des propriétés physiologiques supposées des fibres musculaires (lentes, rapides, etc.), propriétés « qui ne se voient pas sur les coupes », comme le rappelait chaque fois W.K. Engel.

À cette série de réactions histoenzymologiques, W.K. Engel adjoignait naturellement les réactions histologiques classiques, hématoxyne-éosine, PAS, Soudans pour la mise en évidence du glycogène et des lipides intracellulaires. Avec l'aide de son technicien G. Cunningham, il simplifiait et standardisait la coloration trichromique introduite par Gomori [13], technique qui devait rapidement prendre la première place dans ce qui devait constituer, dans ce laboratoire du NIH, une « batterie » de techniques d'analyse d'une biopsie musculaire. La qualité des résultats morphologiques, et bientôt la mise en évidence de toute une série de nouvelles altérations pathologiques dans les fibres musculaires devait imposer la diffusion de cette « batterie ». Des pathologistes du monde entier venaient se former dans ce laboratoire du NIH. Pendant des années, la publication de W.K. Engel dans *Neurology* viendra en tête de toutes les demandes de tirés à part dans le domaine neurologique.

### La visualisation du territoire des unités motrices

À l'état normal, chez l'adulte, dans les muscles habituellement biopsiés, les différents types de fibres musculaires se disposent de façon aléatoire (Figure 2). Expérimentalement chez le rat, G. Karpati et W.K. Engel avaient déjà démontré qu'après dénervation (par section du nerf moteur) et réinnervation (après repousse des neurites moteurs), cette topographie aléatoire était remaniée, les fibres de même type ayant tendance à se grouper (« type grouping »). Ceci suggérait déjà que le « type » de fibres musculaires était dépendant de leur innervation par les branches collatérales des neurites ayant repoussé [14].

Une preuve directe de cette dépendance devait être ensuite apportée par une étude coopérative, toujours au NIH, entre le laboratoire de physiologie dirigé par E. Burke, et le laboratoire de W.K. Engel. L'équipe de Burke avait mis au point une technique de déplétion glycogénique pour identifier les fibres musculaires innervées par une fibre nerveuse motrice isolée et stimulée jusqu'à épuisement de la réponse motrice. En combinant cette technique avec la mise en évidence, dans le secteur stimulé, de l'activité myofibrillaire ATPasique, il fut aussitôt démontré que les fibres musculaires appartenant à une même unité motrice étaient du même type cytoenzymologique [15]. Cette découverte majeure impliquait que pour la première fois, on puisse « lire », sur une coupe de tissu musculaire, le territoire innervé par des unités motrices de même type. La modification de la disposition aléatoire des différents types de fibres (« type grouping ») impliquait

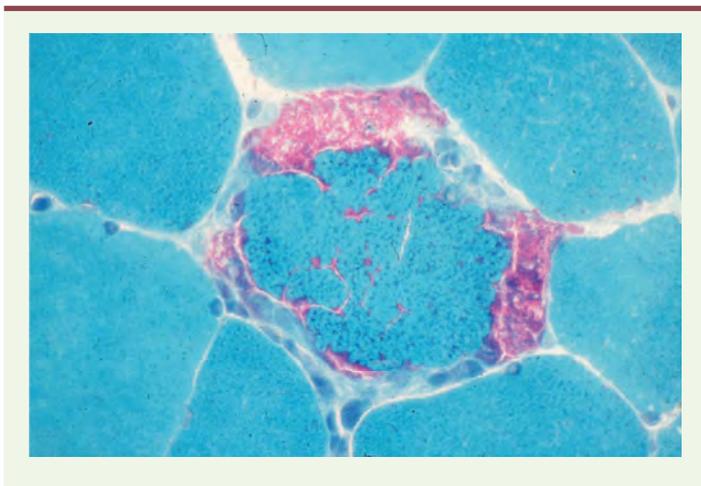


Figure 3. Une ragged-red fiber.

donc un processus de réinnervation collatérale, et donc une origine neuropathique au processus musculaire pathologique.

### Premières « nouveautés » pathologiques

L'application régulière des « batteries » de techniques histologiques et cytoenzymologiques aux biopsies musculaires devait mettre en évidence des altérations jusqu'ici insoupçonnées ou difficilement appréciables après fixation formolée et inclusion en paraffine.

Il en a été ainsi pour les « cores », zones arrondies, à limites souvent nettes, centrales ou excentrées, visibles dans les fibres musculaires en sections transversales ; en coupes longitudinales, ces zones anormales s'étendent sur tout ou partie de la longueur de la fibre musculaire. Ces « cores » avaient été décrits par M. Shy *et al.* [16] dans une observation familiale restée classique, et les lésions avaient donné naissance à la dénomination d'une nouvelle entité au sein des myopathies congénitales « non progressives », la « *Central Core Disease* ». La mise en œuvre des techniques oxydatives dans une seconde observation étudiée par W.K. Engel, devait révéler ces « cores » de façon spectaculaire, et en permettre l'analyse ultrastructurale par H. Huxley [17]. Des observations similaires, grâce à ces techniques, se multiplièrent rapidement.

Tout aussi aisée fut, sur les coupes à congélation, la mise en évidence par le trichrome « Engel-Gomori » des amas de bâtonnets fuchsinophiles, (rouges sur le fond vert de la fibre musculaire), caractéristique d'une autre famille de myopathies congénitales, les « *Nemaline Myopathies* » [18]. On remarquera en passant le goût de l'équipe de M. Shy pour des dénominations imagées et de préférence non traductibles. L'association de « rods » et de « cores » sera décrite beaucoup plus tard, dessinant une nouvelle formule particulière de myopathie congénitale.

La disposition centrale, en longue chaîne, des noyaux musculaires accompagnée d'une disposition radiaire des travées sarcoplasmiques en section transversale, très aisée à apprécier sur des coupes à congélation colorées selon les techniques oxydatives ou phosphorylasiques,

devait permettre l'individualisation d'une autre famille de myopathies congénitales, les myopathies centro-nucléaires [19].

Cependant, l'innovation la plus marquante, initialement, de ces techniques fut la mise en évidence par W.K. Engel, des « *ragged-red fibers* » (Figure 3) qui deviendront vite le marqueur privilégié des myopathies « avec anomalies mitochondriales majeures » ; on remarquera à nouveau le goût de W.K. Engel pour une dénomination nosographique imagée et non traductible. La confirmation cytochimique par les réactions oxydatives et ultrastructurales de l'origine mitochondriale de ces amas rougeâtres, occupant la périphérie « déchiquetés » des fibres musculaires fut très rapidement apportée, et contribuera à la découverte de nombreuses entités dans ce nouveau champ pathologique lié à des anomalies mitochondriales.

Des inclusions rougeâtres, fuchsinophiles, souvent multiples dans une même fibre et intensément colorées par le NADH-TR, ou directement par le « nitro blue » de tétrazolium, mais non par les SDH ou les COX, caractériseront l'existence d'agrégats tubulaires développés aux dépens du réticulum sarcoplasmique, dont la définition ultrastructurale fut apportée secondairement [20].

Ces nouvelles anomalies pathologiques, la lisibilité accrue des altérations intracellulaires, et l'absence d'artéfacts liés à la fixation formolée et au mode d'inclusion ont fortement contribué à l'effacement progressif des modalités classiques d'examen du tissu musculaire au profit des coupes à congélation sériées. On a reproché initialement, à ces réactions cytoenzymologiques, et en particulier aux ATPases myofibrillaires, leur relative difficulté technique. M. Brooke avait coutume de répondre à ces objections avec son humour très britannique « vous pratiquez ces techniques pendant dix ans, et ensuite tout sera simple et parfait »

### About the technique of muscle biopsy (IV)

#### The advent of histochemistry and cytoenzymology in the analysis of muscle biopsies

#### A short and personal historical overview

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Ranvier L. *Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire*. Paris : Progrès Médical, 1880.
2. Fardeau M. *L'Homme de chair*. Paris : Odile Jacob, 2005.
3. Seligman AM, Rutenberg AM. The histochemical demonstration of succinate dehydrogenase. *Science* 1951 ; 113 : 317.
4. Padykula H. The localization of succinic dehydrogenase in tissue sections of the Rat. *Am J Anat* 1952 ; 91 : 107.

## RÉFÉRENCES

5. Ogata T. A histochemical study of the red and white muscle fibers. Part I. Activity of the succinoxidase system in muscle fibers. *Acta Med Okayama* 1958 ; 12 : 216.
6. Takeuchi T. Histochemical demonstration of phosphorylase. *J Histochem Cytochem* 1956 ; 4 : 84.
7. Dubowitz V, Pearce AGE. Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle. *Nature* 1960 ; 185 : 701.
8. Padykula H, Herman A. The specificity of the histochemical method for adenosine-triphosphate. *J Histochem Cytochem* 1955 ; 3 : 170.
9. Engel WK. The essentiality of histo and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. *Neurology* 1962 ; 12 : 778.
10. Guth L, Samaha FJ. Qualitative differences between actomyosin: ATPase of slow and fast mammalian muscle. *Exp Neurol* 1969 ; 25 : 138.
11. Drews GA, Engel WK. Reversal of the ATPase reaction in muscle fiber by EDTA. *Nature* 1966 ; 212 : 1551.
12. Brooke MH, Kaiser KK. Muscle fiber types: how many and what kind. *Arch Neurol* 1970 ; 23 : 369.
13. Engel WK, Cunningham GC. Rapid examination of muscle tissue: an improved trichrome method for fresh frozen biopsy sections. *Neurology* 1963 ; 13 : 919.
14. Karpati G, Engel WK. Type grouping in skeletal muscles after experimental reinnervation. *Neurology* 1968 ; 18 : 447.
15. Burke RE, Levine DN, Tsairis P, Zajac FE. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. *J Physiol* 1973 ; 234 : 723.
16. Shy GM, Magee KR. A new congenital non progressive myopathy. *Brain* 1956 ; 79 : 610.
17. Engel WK, Foster JB, Hughes BP, et al. Central core disease an investigation of a rare muscle cell abnormality. *Brain* 1961 ; 84 : 167.
18. Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. Nemaline myopathy: a new congenital myopathy. *Brain* 1963 ; 79 : 793.
19. Goulon M, Fardeau M, Got C, et al. Myopathie centronucléaire d'expression clinique tardive. *Rev Neurol* 1976 ; 132 : 275.
20. Engel WK, Bishop DW, Cunningham G. Tubular aggregates in type II muscle fibers: ultrastructural and histochemical observations. *J Ultrastr Res* 1970 ; 31 : 507.

## TIRÉS À PART

M. Fardeau

**PRIX DE LA SFM**

La SFM propose chaque année 2 prix de 1000€ pour la meilleure communication orale et pour la meilleure communication affichée.

Le Prix sera remis lors des Journées Annuelles de la SFM qui auront lieu à Paris les 23/25 novembre 2015.

**Le Coin du GEM**

Le GEM (ou Groupe d'Etudes en Myologie) est un regroupement informel de myologues. Il se réunit environ 3 à 4 fois par an, dont une fois dans le cadre des Journées annuelles de la SFM. Il s'agit d'une réunion de confrontation de dossiers anatomo-cliniques difficiles (le plus souvent non résolus) ou dignes...

**Prix Master de la SFM**

Ce prix est destiné à récompenser un(e) jeune chercheur(euse) pour la qualité de son travail de Master en Biologie en recherche clinique, physiopathologique ou fondamentale dans le domaine de la Myologie

Retrouvez toutes les actualités de la myologie  
sur le nouveau site de la

**Société Française de Myologie:**

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

# Trachéotomie et myopathie

## Histoire d'une rencontre

Denis Tiberghien<sup>1,2</sup>, Charles Gallen<sup>3</sup>,  
Susana Quijano-Roy<sup>4,5</sup>, Jean Bergounioux<sup>4</sup>



L'atteinte respiratoire compliquant l'évolution des maladies neuromusculaires est souvent au premier plan des complications en association à une atteinte cardiaque primitive ou secondaire. L'évolution de la fonction respiratoire peut nécessiter la réalisation d'une trachéotomie et l'instauration d'une ventilation assistée permanente ou discontinue. L'ouverture de la trachée cervicale est suivie de la mise en place d'une canule. La trachéotomie a longtemps été dénommée bronchotomie ou laryngotomie et est une des plus anciennes interventions chirurgicales décrites dans la littérature médicale.

Du temps de la Grèce antique, le poète Homère conte la survie d'un homme qui étouffait dont l'ouverture de la trachée sauva la vie. De même, dans ses récits de guerre, Alexandre le Grand (356-323 av. JC) aurait ouvert la gorge d'un de ses soldats d'un coup d'épée pour le sauver de l'étouffement alors que ce dernier s'était obstrué les voies aériennes par un os au cours d'un repas. G. Flaubert (1821-1880), acteur du mouvement artistique et littéraire : le réalisme, songeait à décrire une trachéotomie pour nous faire assister à une ouverture de gorge [1]. En 1891, Toulouse Lautrec accompagnait souvent à l'hôpital son cousin le Dr Tapié. Ces visites ont inspiré au peintre quelques croquis et tableaux dont celui d'une opération de trachéotomie par le Dr Péan. D. Puech (1854-1942), artiste sculpteur, réalisait un haut-relief en guise de motif central élevé dans la cour de l'Hôtel-Dieu à la mémoire des internes en médecine morts victimes de leur dévouement (1902). Pour le cinéma, J. de Baroncelli (1881-1951) mit en scène de manière saisissante, par son réalisme, son exactitude et sa douloureuse pitié, J. Mercanton (1920-1947) subissant une trachéotomie (Les Spectacles, 1928 ; n° 210). Ainsi à travers les Beaux-Arts, on relève différentes figurations de la trachéotomie connue depuis l'antiquité égyptienne avec



une connotation rituelle ou spirituelle qui vient du grec *τραχεια*, trachée, et *τομη*, section [2].

### Du temps de la médecine « archaïque » à la médecine grecque hippocratique

D'après D. Julliard [2], les scènes de deux tablettes protodynastiques attestent que les chirurgiens de l'Égypte ancienne pratiquaient l'opération de la trachéotomie (3600 av. J.-C). On y aurait fait aussi allusion dans un papyrus égyptien découvert par l'égyptologue G. Ebers. Considérée comme un outil thérapeutique lors d'obstruction ou de traumatismes des voies aériennes supérieures, la trachéotomie aurait été évoquée dans un traité de médecine hindouiste (le Rig Veda ; 2 000 av. JC). Le premier chirurgien de l'antiquité qui ait laissé un écrit sur le mode opératoire de la trachéotomie serait Antylus, médecin romain vivant au 4<sup>e</sup> siècle de l'ère chrétienne, l'un des prédécesseurs de Galien (129-200/216 av. J.-C), cité par Paulus d'Égine (607-690) [3]. Il incisait les téguments vers le 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> anneau, et divisait transversalement une certaine étendue de la membrane entre les deux anneaux cartilagineux, prévenant qu'il y avait du danger à diviser en totalité la trachée artère. Pour Galien, qui n'était pas un partisan de la trachéotomie, c'est à Asclépiades de Bithynie (124-40 av. J.-C) que remonterait la première description de la trachéotomie non urgente dont il propose les dénominations suivantes : « pharyngotomie » ou « laryngotomie ». Il faudra attendre 1718 pour que Heister (1685-1758) demande la réintroduction du terme « trachéotomie » pour toutes interventions chirurgicales qui se pratiquent sur la trachée.

<sup>1</sup> Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France.

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Théophile Roussel, Montesson, France.

<sup>3</sup> Étudiant en DFGSM2, Université Saint-Quentin, France.

<sup>4</sup> Service de Pédiatrie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches. Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, GNMH, Garches, France.

<sup>5</sup> U1179 Inserm, Université de Versailles Saint Quentin-en-Yvelines (UVSQ), France.

[denis.tiberghien@aphp.fr](mailto:denis.tiberghien@aphp.fr)

## La trachéotomie au Moyen-Âge : un acte hérétique

Abu Marwan Abd al-Malik Ibn Zuhr, médecin de l'Espagne islamique (≈1090-1162)<sup>1</sup> donne dans son ouvrage *Al-Teisir Fil-Mudawat Wal-Tadbeer* la première description correcte de cette intervention pour le traitement de l'asphyxie [2]. Mais, au cours du Moyen-Âge, sous la pression des courants religieux, la trachéotomie fut écartée de toute pratique médicale car toute procédure visant à prolonger artificiellement la vie chez l'être humain serait considérée comme interférant avec les actions de Dieu. Or, depuis Paul d'Égine jusqu'au commencement du XVI<sup>e</sup> siècle, la description du mode opératoire de la trachéotomie selon Antylus était reproduite mais personne n'osait la pratiquer [3]. Ainsi, du temps d'Abu Al-Qasim (940-1013)<sup>2</sup> personne ne prétendait la pratiquer. D'un grand sens clinique, d'esprit indépendant et afin de démontrer de l'utilité de ce type d'intervention, Avenzoar attiré par l'expérimentation la pratiquait chez une chèvre. Ainsi, jusqu'à la moitié du XVI<sup>e</sup> siècle c'est principalement sur l'animal et non sur l'être humain qu'elle a été pratiquée.

## La Renaissance européenne, nouveau berceau de la trachéotomie

C'est dans La Grande Chirurgie (1363) issue des manuscrits et imprimés en latin et en français de Guy de Chauliac (1298-1368) que l'on retrouve la trace de la trachéotomie [2]. Ce dernier cite Avicenne (980-1037), médecin et scientifique médiéval persan, qui indique qu'on « doit introduire une canule faite d'or ou d'argent... pour aider à la respiration » et mentionne de pratiquer « l'ouverture de la *canne* ou *gargamelle*, non pas de l'épiglotte » ; ces termes signifiant la même chose selon Alboucassis et, en « cas de suffocation extrême [on propose]... la section du larynx... que l'on peut entreprendre mais sagement ». Alboucassis, Avicenne et Guy de Chauliac la recommandent cependant avec une certaine timidité dans les cas d'« esquinancie désespérée » (terme ancien désignant une angine suffocante) [2]. Bien plus tard, Brassavalo (1490-1554), médecin du duc de Ferrare, l'a pratiquée avec succès pour une angine suffocante (1546). Les études des anatomistes et chirurgiens de Padoue tels que Fabricius d'Aquapendente (1537-1619) et son successeur Casserius (1561-1616) ont beaucoup contribué au domaine de la chirurgie [2]. Le premier recommande l'incision verticale des parties molles au devant la trachée, mais il conserve l'incision transversale profonde entre deux anneaux cartilagineux ; de plus, il s'occupe de la canule, pour obtenir la libre communication entre la lumière du conduit trachéal et l'extérieur ; il la veut courte, droite, ailée pour empêcher le tube de disparaître dans la trachée. Casserius n'aurait jamais effectué de trachéotomie mais ses écrits comprennent des descriptions de la technique chirurgicale qu'il recommande qu'en dernier recours. Il recommande également une canule courbe d'argent, longue d'un pouce, dilatée à son extrémité, et garnie d'un rebord, auquel on fixait un fil noué sur la nuque et Dionis

(1643-1718) glissait sa canule sur un stylet et la bouchoit avec un morceau d'éponge. Notons que Sanctorius (1561-1636) est considéré comme le premier à avoir utilisé un trocart dans l'opération, tout en recommandant de laisser la canule en place pendant quelques jours après l'opération.

En France, Habicot (1550-1624), chirurgien du duc de Nemours, a publié un rapport de quatre bronchotomies réussies [2]. L'une d'elles est le premier cas enregistré de trachéotomie pour l'enlèvement d'un caillot de sang dans le larynx d'une victime d'agression (1620). Il décrit également la première trachéotomie effectuée sur un enfant : un garçon de 14 ans qui avait avalé un sac contenant neuf pièces d'or dans le but d'empêcher son vol par un bandit. Habicot suggère que l'opération peut également être efficace pour les patients souffrant d'une inflammation du larynx et développe l'équipement pour cette intervention chirurgicale avec l'utilisation d'une canule de plomb à tube unique. Par la suite, Camerius de Solingen emploiera des canules plates, Dekkers (1644-1720) imagine d'ouvrir la trachée avec un trocart garni d'une canule à rebord qu'il laissait dans la plaie. Plus tard, Croissant de Garengot (1688-1759) préconise de mettre devant l'ouverture de la trachéotomie une bande de gaze. Bauchot (1721-1768), ancien chirurgien major de la marine et de l'hôpital du Port Liberté, perfectionne la trachéotomie par voie percutanée en utilisant une lame tranchante (munie d'une canule) sur un manche. En tout cas, beaucoup conseillaient de ne pas attendre la dernière minute pour opérer.

## 1765 : une nouvelle maladie dénommée le croup

Au début du XVIII<sup>e</sup> siècle, la trachéotomie est préconisée dans le traitement des noyades pour la première fois, semble-t-il, par Detharding en 1714 [2] (Figure 1). En 1743, Jolly la pratique dans cette indication mais en dernier recours. Dès 1758, d'autres médecins (Louis, Gardanne) adoptent la même position. Or, depuis le XVI<sup>e</sup> siècle de nombreuses épidémies sont observées sous des noms divers (gorge pestilentielle, garotillo, morbo suffocante...). En 1765, Home en observe une localisation laryngée et croit découvrir une maladie nouvelle qu'il dénomme : le croup [3]. En 1782, John André à Londres pratique pour la première fois une trachéotomie dans « une suffocation croupale ». Ce dernier recommandait l'utilisation d'un tube droit et d'un trocart (1739). Quelques années plus tôt (1730), Martine (1702-1743) avait publié le premier cas de trachéotomie avec une double canule, qui grâce à son tube intérieur pouvait être enlevée pour le nettoyage

<sup>1</sup> Il est connu sous le nom latin d'Avenzoar.

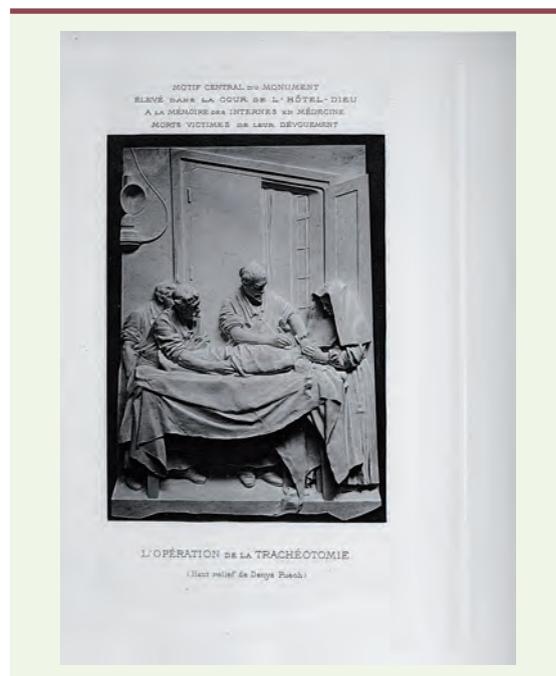
<sup>2</sup> Il est connu en Occident sous le nom d'Aboulcassis.



sans déranger le patient. Toutefois, ces opérations étaient tellement exceptionnelles que la Société Royale de Médecine de Paris ouvrit un concours sur le croup (1808). A l'époque de ce concours, Caron (1739-1824) acquit une certaine célébrité par la chaleur qu'il mit à soutenir que la trachéotomie était le seul moyen de guérison de cette maladie aiguë. Tous les concurrents, sauf lui, rejetèrent la trachéotomie comme traitement du croup. L'ouvrage qu'il publia sur ce sujet étant paru avant le concours, Caron en fut naturellement exclu. Cette décision fut l'occasion de réclamations multiples, et de plusieurs écrits qu'il fit paraître, toujours dans le but de proclamer la trachéotomie comme l'unique moyen de guérison du croup. En 1814, Th. Chevalier publie une nouvelle observation de guérison du croup par la trachéotomie et, à la suite de sa première trachéotomie sur la jeune Elisabeth de Puysegure âgée de 4 ans, Bretonneau (1778-1862) donne à la trachéotomie toute sa légitimité [2]. Elle devient reconnue comme un moyen de traitement des obstructions des voies respiratoires graves et non plus réservée à l'extraction des corps étrangers. Bretonneau avait démontré que si l'on veut obtenir des résultats favorables dans la trachéotomie, il faut introduire par la plaie faite à la trachée des canules volumineuses. Jusque-là, on se contentait de maintenir la béance de la plaie par de toutes petites canules. Après quelques échecs (1826, 1828), en novembre 1831 son élève Trousseau (1801-1867) annonce « avec le plus grand bonheur » dans le Bulletin de thérapeutique médicale (1833), à la rubrique Bulletin des hôpitaux, qu'un enfant de six ans et demi sur le point d'expirer, et dont plusieurs médecins venaient de déclarer la mort imminente ; il avait préféré employer « un traitement douteux (la trachéotomie) [plutôt] que de ne rien faire et être le témoin impuissant de la catastrophe » : Quelques jours après, l'enfant était en parfaite santé. Trousseau faisait entrer la trachéotomie dans la pratique médicale courante. Avec l'introduction du tubage glottique, initié par Bouchut (1818-1881) au cours du XIX<sup>e</sup> siècle et qui nous est revenue des Amériques par O'Dwyer (1841-1898), la trachéotomie est devenue une méthode de référence dans le traitement du croup. Après des siècles de déni et de rejet et beaucoup d'échecs, la trachéotomie devient une chirurgie communément acceptée, cruciale et réussie qui va sauver la vie de centaines de milliers de patients.

### 1952 : la maladie de Heine-Médin provoque une révolution dans le monde médical

En 1901, paraît la première publication de trachéotomie temporaire dans le cadre d'une maladie de Duchenne [12]. Dans les années 1960, apparaissent des publications sur la trachéotomie dans la myasthénie, puis dix ans plus tard dans d'autres maladies neuromusculaires (Source IndexCat, Pubmed). Entre temps, c'est dans la poliomyélite antérieure aiguë (PAA) ou paralysie spinale infantile étudiée et décrite au cours du XIX<sup>e</sup> siècle par Heine (1800-1879) et Medin (1847-1927) qu'elle sera pratiquée (Figure 2). En effet, des années 1880 jusqu'à la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, cette maladie sévissait dans le monde entier sur un mode épidémique. Alors qu'en 1909, Jackson (1865-1958) avait décrit la procédure chirurgicale « réglée » de la réalisation de la trachéotomie, Drinker et Shaw utilisèrent pour la première fois un



**Figure 1. L'opération de la trachéotomie** - L'Internat en médecine et en chirurgie des hôpitaux et hospices civils de Paris. Centenaire de l'Internat, 1802-1902. Publié au nom du Comité du centenaire par Raymond Durand-Fardel... © Réf. image MEDIC@ : med23115x0238 - <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?med23115x0238>

appareil « tank respirator » ou « iron lung » (poumon d'acier) pour suppléer à la fonction respiratoire des malades qui étaient incapables d'assurer naturellement leur ventilation. Par la suite, les médecins ont recouru dans les atteintes les plus sévères de la PAA à cette ventilation non invasive à pression négative (Respirateur Drinker). En 1943, Galloway produit un rapport sur les avantages de la trachéotomie dans les infections respiratoires d'origine neurogène. En 1952, la collaboration de Lassen (1900-1974) et d'Ibsen (1915-2007) permettait la mise au point d'une technique de respiration artificielle utilisant un appareil, l'Engström, qui envoyait de l'air dans la trachée après trachéotomie [5]. Deux ans plus tard, l'idée d'associer une trachéotomie à une ventilation par voie externe, application de deux recommandations de la réanimation respiratoire qui sont d'assurer la liberté des voies aériennes et de fournir une aide à la ventilation mécanique sont développées par Mollaret (1898-1987) et ses collaborateurs (Goulon, Rapin, Podicalo) dans ce qui sera le premier service de réanimation pneumologique à l'hôpital Claude Bernard à Paris [6]. En 1959-1960, dans l'hémisphère sud (Le Cap, Durban), on assiste à l'« invention » de la réanimation néonatale



**Figure 2. Boîte de trachéotomie de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle** (© Musée APHP - Paris). Boîte de trachéotomie. Réf. image : ap-2001-1-1-49. <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?ap-2001-1-1-49>

[7]. Pour la première fois dans le monde, des nouveau-nés victimes de tétanos néonatal sont traités par une technique de réanimation respiratoire faisant appel à un appareil de ventilation mécanique par l'intermédiaire d'une trachéotomie. En décembre 1964 à Paris, S. Thieffry (1910-1990) qui avait monté un grand centre de traitement de la poliomyélite, propose à G. Huault (1932-2013), devenu chef de clinique, la responsabilité de l'unité de réanimation de son service à St-Vincent de Paul où des techniques de trachéotomie et d'assistance respiratoire chez les tout-petits vont s'appliquer et se perfectionner dans la prise en charge des suites opératoires des cardiopathies congénitales, de la réanimation en salle de naissance, des détresses du nouveau-né et de toutes les pathologies aiguës de l'enfant. Parmi les réanimateurs de l'époque, on pouvait croiser dans ce service : J. Sorel Déjerine et M. Fardeau, tout jeune thésé (1959). Alors qu'en France, se développait dès 1956 un appareil plus léger que l'Engström : le Respirateur de Rosentiel-Pesty-Richard [8], Sheldon décrit en 1955 la première trachéotomie percutanée. Trente ans plus tard, elle sera remise au goût du jour par Ciaglia (1985) après les tentatives de Toy et Weinstein (1969) par une méthode de dilatation de l'orifice cutané de trachéotomie afin de mettre en place une sonde à ballonnet (1985). Deux autres techniques percutanées sont actuellement reconnues : la méthode de Griggs par dilatation à la pince (1990) et la méthode de Fantoni par dilatation rétrograde translaryngée avec une canule spécifique dite cône-canule (1997) [3]. Citons aussi le Kit Blue Rhino (1999) et la méthode de Frova (2000). Ces méthodes sont réalisables au lit du malade.

Finis le thermo-cautère ou galvano-cautère, pour pratiquer une trachéotomie, il faut des instruments chirurgicaux (bistouri, pinces, écarteurs...) qui eux aussi vont se modifier en fonction de l'évolution de la technique opératoire tout comme les instruments accessoires employés avec les canules trachéales. Au fil du temps, elle prend le nom de leur inventeur : Durham ; Fuller ; Gendron ; König ; Krihaber, la canule tampon de Tredelenburg puis modifiée par F. Semon... De la canule à soupape qui permettait au malade de parler, sans qu'il ait

besoin de fermer l'ouverture de la canule avec le doigt d'autres espèces de soupapes furent inventées : celle de Luer, de Broca, de Smith... De nos jours sont utilisées des canules « parlantes ». Métalliques, les canules deviennent en caoutchouc durci, en gutta-percha molles que Baker est le premier à utiliser (1882). Outre leur forme, l'amélioration des canules trachéales se portent sur les matériaux utilisés : ultra rigides réutilisables en métal, argent ou acrylique ; rigides en PVC ou souples en silicone, téflon ou polyuréthane ; dans leur diamètre, leur longueur, leur courbure, dans la présence d'une chemise interne, filtrée ou fenêtrée, avec ou sans ballonnet, avec valve de phonation. Des instruments qui depuis les années 1985 sont moins utilisés devant l'apparition progressive de la ventilation nasale en pression positive intermittente [9].

### 1990 : la prise en compte de la souffrance dans la trachéotomie

Au XIX<sup>e</sup> siècle, Becquerel [2] rapportait un cas de croup avec un délire préexistant à la trachéotomie qui céda quelques instants après celle-ci (1842) et Prompt des accidents hystériques dans la convalescence d'une trachéotomie (1880). Depuis, Thomas [10] a compilé les facteurs de stress spécifiques aux unités de soins intensifs (USI) pour les patients qui viennent d'être trachéotomisés et où, dans ces circonstances, un état de type psychotique appelé « Psychose liée à l'USI » peut apparaître ; l'un d'entre nous a rapporté un état psychotique non dissociatif avec participation thymique consécutif à une indication de trachéotomie dans une dystrophie musculaire de Duchenne [11]. Mais comme le souligne Meininger [12] c'est bien après la période de développement technique de la trachéotomie et son association à une meilleure compréhension de la physiologie cardio-respiratoire, que l'intérêt s'est porté vers la souffrance psychologique [13, 14] et psychiatrique de cette intervention chirurgicale. Depuis les années 1990, ce sont des questions éthiques autour de la trachéotomie qui ont été soulevées en lien avec l'évolution relative aux droits des malades. ♦

### Tracheotomy and myopathy: history of an encounter

#### LIENS D'INTERET

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Grauby F. *Le corps de l'artiste : discours médical et représentations littéraires de l'artiste au XIX<sup>e</sup> siècle*. Lyon : PUL, 2001.
2. Julliard D. *Contribution à l'étude de l'histoire de la trachéotomie, de l'intubation et du laryngoscope en anesthésie*. Thèse médecine, Lyon, 1983.



## RÉFÉRENCES

3. François M. Histoire de la trachéotomie. *Lett Oto-Rhyno-Laryngol Chir Cervicofac* 2003 ; 284 : 16-9.
4. Sommer HO. A case of Duchenne's disease ; temporary tracheotomy ; death. *Med Rec* 1901 ; 60 : 545.
5. Gonzalès J. *Initiation à l'histoire de la médecine et des idées médicales*. Paris : Éditions Heures de France, 2005.
6. Chopin C. L'histoire de la ventilation mécanique : des machines et des hommes. *Réanimation* 2007 ; 16 : 4-12.
7. Gold F, Simeoni U. Contexte historique de l'émergence des soins palliatifs en période néonatale. In : Bérémioux P, ed. *Soins palliatifs chez le nouveau-né*. Paris : Springer-Verlag France, 2011.
8. Natali J. Éloge de Maurice Cara (1917-2009). *Bull Acad Nat Med* 2011 ; 195 : 1451-61.
9. Segall D. Noninvasive nasal mask-assisted ventilation in respiratory failure of Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1988 ; 93 : 1298-300.
10. Thomas L. Stressors perceived by patients on mechanical ventilation. *AACN Clin Issues* 2003 ; 14 : 73-81.
11. Tiberghien D, Bonnichon D, Réveillère C. Trachéotomie et MNM : intérêt du soutien psychologique en préopératoire. *Les Cahiers de Myologie* 2014 ; 10 : 14-5.
12. Meininger V. Approches éthiques de la sclérose latérale amyotrophique. In : *Traité de bioéthique III Handicaps, vulnérabilités, situations extrêmes*. Toulouse : Érès, 2014.
13. Bertagne P. La trachéotomie de l'imaginaire à la marque. *Revue de Psychosomatique* 1987 ; 10 : 41-7.
14. Passy V, Baydur A, Prentice W, Darneel-Neal R. Passy-Muir tracheostomy speaking valve on ventilator-dependent patients. *Laryngoscope* 1993 ; 103 : 653-8.

### TIRÉS À PART

D. Tiberghien



## Bulletin d'adhésion 2017

NOM/Prénom : .....

Clinique                       Fondamentale                       Autre fonction

Adresse : .....

.....

Code Postal : ..... Ville : .....

E-mail : .....

**ADHÉSION** : Je désire adhérer en qualité de (rayer la mention inutile)

Membre titulaire : 40 €

Membre étudiant : gratuit (fournir un justificatif de votre qualité d'étudiant non salarié)

### RÈGLEMENT

Je joins un chèque libellé à l'ordre de la Société Française de Myologie d'un montant de 40 €

J'effectue un virement bancaire de 40 € (RIB de la SFM à demander à Rémi Mounier)

### A RETOURNER A :

[remi.mounier@univ-lyon1.fr](mailto:remi.mounier@univ-lyon1.fr)

ou

Rémi MOUNIER – Trésorier de la SFM

CR HDR CNRS – UMR CNRS 5534

Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire

Université Claude Bernard Lyon 1

Bâtiment Gregor Mendel – 2<sup>e</sup> étage

16 Rue Raphaël Dubois

F-69622 Villeurbanne Cedex

N.B. : Bulletin à photocopier et à diffuser à toute personne intéressée

> Les pathologies du muscle squelettique ou du muscle cardiaque en rapport avec la titine ouvrent un chapitre nouveau et fructueux de la myologie. Longtemps confiné à quelques entités cliniques très limitées en nombre, l'éventail phénotypique des titinopathies ne cesse de croître au fur et à mesure de la découverte de nouvelles mutations pathogènes du gène *TTN*. Comme pour tous les gènes de grande taille de notre organisme, la mise au point et l'utilisation en routine du séquençage à haut-débit (NGS) constitue une petite révolution dans le domaine. Cet outil puissant permet, certes avec encore de réelles difficultés techniques, d'affirmer les diagnostics de titinopathie avec certitude. La meilleure connaissance de l'histoire naturelle des différentes formes de titinopathie permet dès maintenant une prise en charge optimisée des patients concernés notamment lorsqu'un facteur de risque respiratoire ou cardiaque est identifié. La recherche dans le domaine des pathologies de la titine s'organise petit à petit, l'interaction entre cliniciens et généticiens moléculaires étant une ardente nécessité. Les connaissances encore trop parcellaires de la physiopathologie de chacune des titinopathies ne permettent pas d'envisager des thérapies curatives dans un avenir très proche. <

Les titinopathies sont des maladies rares, d'origine génétique, qui se transmettent selon un mode autosomique dominant ou autosomique récessif. Elles sont dues à la présence d'une ou plusieurs anomalies (mutations) du gène *TTN* codant une protéine musculaire de très grande taille, la titine. De description récente dans la littérature médicale, ce groupe de maladies concerne un nombre grandissant de patients. Les nouvelles techniques de séquençage à haut débit permettent de parvenir à un diagnostic de certitude plus aisément. Ceci

Vignette (Titin-crystallographic structure, © Wikimedia).

## Pathologies musculaires liées à la titine

### Un domaine en émergence

Ana Ferreiro<sup>1,2</sup>, J. Andoni Urtizbera<sup>3</sup>



<sup>1</sup>Pathophysiology of Striated Muscles laboratory, Unit of Functional and Adaptive Biology, BFA, University Paris Diderot/CNRS, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

<sup>2</sup>AP-HP, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Paris-Est, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013, Paris, France.

<sup>3</sup>Centre de compétence neuromusculaire Filnemus/Hôpital Marin, Hendaye, France. [ana.b.ferreiro@gmail.com](mailto:ana.b.ferreiro@gmail.com)

concerne aussi bien les adultes que les enfants. Les mécanismes intimes de ces maladies sont cependant encore mal connus.

Une titinopathie se traduit par une faiblesse musculaire d'expression très variable et plus rarement par une atteinte, concomitante ou non, du cœur. Elle peut aussi donner lieu à une atteinte cardiaque isolée (ce qui sort un peu du cadre de cette mise au point). Les complications respiratoires y sont fréquemment rencontrées alors que d'autres organes que le muscle ne sont pas concernés.

### Épidémiologie

Si leur prévalence est encore très difficile à estimer, les authentiques titinopathies touchant les muscles squelettiques sont considérées comme des maladies globalement très rares. Cette notion est en train d'évoluer avec la généralisation du séquençage à haut débit (NGS) à visée diagnostique. Celui-ci permet de séquencer rapidement et à moindre coût la quasi-totalité du gène *TTN*. Le NGS a conduit à une augmentation exponentielle du nombre de variants *TTN* identifiés et donc du nombre des maladies ou phénotypes en rapport. En 2007, 30 variants *TTN* seulement avaient été associés de manière formelle à quatre phénotypes (soit des myopathies squelettiques pures, soit des cardiomyopathies). Sept ans plus tard, 127 mutations de *TTN* étaient associées à au moins dix phénotypes touchant les muscles squelettiques, le myocarde ou bien les deux [1, 2]. Le très grand nombre de variants *TTN* identifiés à présent, aussi bien dans la population générale que parmi les patients atteints de myopathie, suggère qu'un nombre important de phénotypes et de patients non



encore caractérisés relèvent de ce groupe de pathologies. Il n'existe pas encore de registre spécifique de patients atteints de titinopathie, que ce soit au niveau national ou international. Un projet de base de données à l'échelle internationale a été lancé. À ce jour, seules les quelques séries de cas rapportés dans la littérature scientifique servent de base pour une épidémiologie sommaire des titinopathies.

En matière de titinopathie, on note quelques particularités ethno-géographiques. En Finlande, par exemple, une mutation fondatrice est à l'origine d'une titinopathie singulière : la dystrophie musculaire tibiale de type Udd (TMD) représente la maladie musculaire la plus fréquente dans cette population, avec une prévalence de 1/5 000 [3]. 500 à 1 000 personnes seraient ainsi concernées. Avec une moindre fréquence, la TMD est aussi présente dans d'autres populations [4, 5]. La myopathie dite d'Edström (à qui l'on préfère désormais l'acronyme HMERF pour désigner la myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce) a été décrite pour la première fois en Suède. Originellement considérée comme très rare et restreinte aux pays scandinaves, cette titinopathie est en fait relativement fréquente et surtout universelle. Des études récentes ont identifié des mutations de *TTN* à l'origine de HMERF dans au moins 30 familles d'origines différentes [6-12]. Certaines mutations retrouvées dans des cas d'HMERF paraissent plus fréquentes en Espagne ou en Grande-Bretagne. En France, l'inventaire des titinopathies reste à faire. Toutes les régions semblent concernées de manière identique, sans particularité géographique ni pic particulier de fréquence. On notera, pour l'anecdote, que le premier diagnostic de titinopathie a été fait dans une famille originaire du Nord de la France.

## Aspects cliniques

Les mutations du gène *TTN* sont désormais légion et en rapport avec un groupe important de maladies musculaires squelettiques dont le spectre phénotypique est en pleine expansion. Les titinopathies se situent aux confins de plusieurs groupes de pathologies musculaires comme en témoignent l'extrême variété des présentations cliniques et des lésions histopathologiques observées. On les trouve ainsi impliquées aussi bien dans les myopathies congénitales (myopathies à cores ou myopathies centronucléaires), que dans les myopathies distales, les myopathies des ceintures, les myopathies myofibrillaires, et dans les cardiomyopathies isolées. Dans ce dernier groupe, *TTN* est actuellement reconnu comme le premier gène responsable de cardiomyopathie dilatée héréditaire [13]. Nous ne traiterons pas ici les titinopathies cardiaques pures, mais uniquement les phénotypes marqués par une atteinte du muscle squelettique avec ou sans cardiomyopathie associée. Cette longue liste n'est pas close tant le gène *TTN* nous réserve des surprises.

À ce jour, au moins onze phénotypes comportant une atteinte musculaire squelettique ont été inclus sous le terme générique de titinopathie (Tableau 1). La plupart de ces entités sont de description récente. Par conséquent, la classification des titinopathies et de leur spectre phénotypique est encore en évolution. En fonction de l'âge de début des premiers symptômes, on peut les classer en deux grands groupes : (a) les titinopathies débutant après la première décennie de la vie, ou plus tardivement à l'âge adulte ; (b) celles à début congénital ou infantile.

## Titinopathies à début juvénile ou tardif

Pour la plupart, il s'agit de myopathies autosomiques dominantes associées à des mutations hétérozygotes de *TTN* (TMD, HMERF), mais des phénotypes récessifs (titinopathie distale juvénile [14], titinopathie de type Emery-Dreifuss [15], deux familles avec titinopathie proximale à début adulte [16] ont été rapportés récemment. Les patients décrits jusqu'à présent ne présentent pas d'atteinte cardiaque, et, seulement dans le cas de HMERF, on observe une insuffisance respiratoire importante. Ces titinopathies sont souvent associées à des lésions histologiques de type dystrophique ou myofibrillaire.

Dans la dystrophie musculaire tibiale (TMD), ou myopathie dite de Udd, la distribution du déficit moteur est très sélective avec une atteinte quasi-exclusive de la loge antérieure des muscles de jambe. Les membres supérieurs ne sont quasiment jamais atteints. Il s'agit exclusivement de patients adultes et avec une prévalence très élevée en Finlande du fait d'un effet fondateur (mutation FINmaj). L'atteinte des muscles releveurs des pieds est source de gêne à la marche et à la montée des escaliers. La pointe du pied tombe lors de la marche et oblige à lever haut le genou pour éviter que le pied n'accroche le sol (*steppage*). L'évolution est lente et bénigne, évoluant dans certains cas vers une faiblesse modérée et tardive des muscles proximaux des membres inférieurs. Plus rarement, la présence de deux mutations de *TTN* à l'état hétérozygote composite est associée à une forme autosomique récessive de TMD à début plus précoce (vers l'âge de 20 ans), appelée TMD juvénile [16, 14].

Dans la myopathie des ceintures de type 2J (ou LGMD 2J), le début est précoce, dans l'enfance ou à l'adolescence. Cette forme est observée lorsque la mutation FINmaj se retrouve à l'état homozygote chez un enfant de parents atteints de TMD, ou plus rarement lorsque deux autres mutations de *TTN* sont associées en homozygotie ou en hétérozygotie composite. L'atteinte est proximale, surtout au niveau pelvien et dans une moindre mesure au niveau scapulaire (décollement des omoplates plus ou moins marqué). L'évolution est en règle assez rapide et un nombre important d'individus atteints perdent la marche.

La myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce dite aussi myopathie d'Edström ou HMERF (pour *Hereditary Myopathy with Early Respiratory Failure*), s'avère être une pathologie non exceptionnelle. Le diagnostic doit être évoqué devant une myopathie, d'expression initialement distale puis proximo-distale, débutant à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, lentement progressive, et s'accompagnant d'un syndrome respiratoire restrictif souvent au premier plan [17]. Le taux de CPK reste proche de la normale. La progression conduit à une perte de la marche, une tétraparésie grave et une ventila-

Présentation clinique	Acronyme	Transmission	Âge de début	Commentaires
Dystrophie musculaire tibiale	TDM	AD	Adulte	Effet fondateur en Finlande
Dystrophie musculaire tibiale	TDM	AR	Juvenile	
Myopathie des ceintures 2J	LGMD 2J	AR	Enfance ou adolescence	Association de deux mutations qui, à l'état hétérozygote, provoquent un phénotype AD de type TMD
Dystrophie musculaire proximale		AR	Adulte	Deux familles décrites
Myopathie héréditaire avec atteinte respiratoire précoce	HMERF	AD	Adulte	Atteinte respiratoire prédominante associée à une myopathie à début distale. Corps cytoplasmiques fréquents. L'une des mutations serait « semi-dominante »
Myopathie précoce avec cardiomyopathie létale	EOMFC	AR	Congénital	Désormais incluse dans les myopathies MmD avec atteinte cardiaque
Myopathie multi-minicore	MmD	AR	Congénital	Avec cardiomyopathie infantile ou adulte, ou sans atteinte cardiaque
Arthrogryposis multiplex congenita	AMC	AR	Anténatal	Avec ou sans cardiomyopathie
Myopathie « centronucléaire »	CNM	AR	Congénital	Les noyaux internalisés coexistent avec d'autres lésions histologiques (minicores)
Myopathie Emery-Dreifuss like	EMD-like	AR	Congénital ou infantile (< 10 ans)	Tableau rétractile. Peut être associé à une atteinte cardiaque

**Tableau 1. Phénotypes comportant une atteinte musculaire squelettique inclus sous le terme générique de titinopathie.** AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

tion permanente, en moyenne 10 à 15 ans après le début de la maladie. La transmission est autosomique dominante ce qui permet, dans les formes familiales, de la distinguer de la maladie de Pompe, notamment.

Dans trois familles publiées récemment [15] un phénotype autosomique récessif a été décrit sous le terme de titinopathie *Emery-Dreifuss-like* à début infantile/juvenile. Il est caractérisé par une faiblesse des muscles de la ceinture pelvienne associée à des rétractions tendineuses des membres et, dans certains cas, du rachis, débutant avant l'âge de dix ans et rapidement évolutives, conduisant à la perte de la marche. Ils présentaient aussi une atteinte respiratoire modérée mais pas d'atteinte cardiaque. Le taux de CPK atteignait dans certains cas vingt fois la normale.

### Titinopathies congénitales

Il s'agit de pathologies autosomiques récessives à début anténatal (immobilité fœtale, arthrogrypose) ou dans la première année de la vie. La plupart des tableaux donnent lieu à un retard moteur et une faiblesse musculaire non sélective, avec une atteinte relativement diffuse, en général à prédominance proximale et axiale (muscles paravertébraux, diaphragme), et souvent avec une composante rétractile (rétractions des tendons d'Achille, *Rigid Spine*). La musculature du visage peut être concernée

(pauvreté de la mimique, inexpressivité). De rares cas avec chute bilatérale des paupières (ptosis) ont été rapportés, mais les mouvements des muscles extraoculaires étaient normaux chez tous les patients identifiés jusqu'à présent. Le taux de CPK est en général normal ou modérément élevé, typiquement à moins de cinq fois la normale. La majorité des patients développent une scoliose qui souvent nécessite d'une correction chirurgicale (arthrodèse vertébrale) autour de l'adolescence. Une insuffisance respiratoire restrictive est aussi presque systématique, de gravité variable mais qui nécessite le plus souvent une ventilation nocturne dans la première décennie de la vie. L'atteinte myocardique primaire, en général une cardiomyopathie dilatée, n'est pas présente dans tous les cas, mais est fréquente et doit faire évoquer une titinopathie lorsqu'elle est associée à une maladie musculaire congénitale.

La première titinopathie congénitale a été identifiée en 2007 chez deux familles consanguines [18], dont l'une, d'origine soudanaise, avait été rapportée phénotypiquement préalablement par M. Salih. Histologiquement,



il était noté des lésions de type myopathie congénitale (notamment multi-minicores et centralisations nucléaires) associées dans quelques cas à des lésions évoquant une dystrophie musculaire congénitale. Les cinq enfants atteints avaient une forme modérée d'atteinte musculaire congénitale, avec retard moteur et une faiblesse musculaire compatible avec la marche. Tous ont malheureusement développé une cardiomyopathie dilatée progressive qui a provoqué leur décès entre 5 et 19 ans. Les patients portaient des mutations tronquantes de *TTN* à l'état homozygote ; les parents hétérozygotes étaient sains. Ce phénotype a été nommé EOMFC (*Early-onset Myopathy with Fatal Cardiomyopathy*).

Par la suite, d'autres familles avec myopathie congénitale à cores et atteinte cardiaque ont été associées par la même équipe à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de *TTN*, élargissant le spectre clinique [1]. Dans certains cas, la cardiomyopathie dilatée peut apparaître tardivement, au début de l'âge adulte ; au contraire, le début peut être anténatal, avec *arthrogryposis multiplex congenita* et non-compaction du ventricule gauche. D'autres patients présentent un phénotype tout à fait superposable à une myopathie d'Emery-Dreifuss avec atteinte cardiaque. Pour englober tout ce spectre phénotypique, y compris l'EOMFC, le terme plus large de myopathie multi-minicore autosomique récessive avec atteinte cardiaque (*MmD with heart disease*, AR MmD-HD) a été proposé. Cinq autres familles avec un phénotype très similaire et deux mutations *TTN* mais sans atteinte cardiaque ont été décrites comme myopathies centronucléaires en raison de la présence d'un nombre important de noyaux internalisés sur les biopsies, bien qu'ils soient associés à des minicores.

Le pronostic des titinopathies est par définition éminemment variable d'un sujet à l'autre, allant d'une simple gêne musculaire peu ou pas évolutive jusqu'à des tableaux dramatiques chez l'enfant avec risque de décès prématuré (notamment d'origine cardiaque). De manière générale, plus le début des symptômes est précoce et plus le risque de complications au long cours est élevé. Le pronostic ultérieur dépend de la présence ou non de complications cardiaques et/ou respiratoires. Une atteinte du muscle cardiaque, sous la forme d'une cardiomyopathie possiblement évolutive, n'est jamais de bon pronostic, *a fortiori* chez un enfant. Dans les formes dites purement distales de titinopathie (type TMD), le risque évolutif est celui d'une perte de l'autonomie de déplacement du fait de difficultés locomotrices croissantes.

## Histologie

L'apport de la biopsie musculaire est réel dans les titinopathies même si la pratique de ce geste invasif est en nette diminution ces temps-ci. Plusieurs types de lésions histologiques ont été rapportés dans les titinopathies. Leur éventail est exceptionnellement étendu et pourrait encore s'élargir avec la validation en cours de la pathogénicité de nouveaux variants du gène *TTN*. Prises individuellement, la plupart de ces lésions histologiques sont peu ou non spécifiques. Pour autant, le profil histologique permet souvent d'étayer le diagnostic d'une titinopathie devant la coexistence de plusieurs d'entre elles chez un patient présentant un phénotype clinique compatible.

Le choix du lieu de la biopsie importe. C'est le cas notamment dans les atteintes musculaires très focales, comme dans la TMD où le

muscle tibial antérieur peut être le siège de lésions dystrophiques significatives alors même que les autres groupes musculaires sont indemnes.

Les anomalies décrites dans les titinopathies comprennent :

### – des lésions dystrophiques

Nécrose, régénération et fibrose endomysiale sont rarement très marquées dans les titinopathies sauf dans les muscles cliniquement très touchés (formes évoluées de TMD et LGMD 2J). Il en va de même pour les titinopathies congénitales qui peuvent dans certains cas faire penser à une dystrophie musculaire congénitale.

### – des perturbations du réseau inter-myofibrillaire

Ces lésions (bavures de la strie Z, désorganisation des myofibrilles, accumulation de matériel protéique granulo-filamentaire) peuvent faire évoquer en première analyse une myopathie de type myofibrillaire. Dans ce contexte, les études complémentaires en microscope électronique peuvent se révéler d'une grande aide.

### – des vacuoles bordées

Situées dans le sarcoplasme, elles n'ont rien de spécifique mais se voient volontiers en grand nombre dans l'HMERF (*Figure 1*) et peuvent être observées aussi dans les muscles atteints dans la TMD.

### – des lésions de type core

Les cores sont des lésions habituellement caractéristiques des myopathies congénitales (central core, multi-minicore, etc.). Des multiples minicores sont presque systématiquement observés, isolément ou en association avec d'autres lésions, dans les titinopathies congénitales.

### – des centralisations nucléaires

Au lieu d'être situés en périphérie, comme dans toute fibre normale, les noyaux de la fibre musculaire sont souvent internalisés en grand nombre. Cet aspect histologique peut faire penser initialement à une myopathie centronucléaire, bien que, contrairement à celle-ci, dans les titinopathies les internalisations nucléaires soient presque toujours associés à d'autres anomalies de structure des fibres musculaires.

### – des inclusions dites éosinophiles

Elles sont, par leur couleur, facilement reconnaissables en microscopie optique. Elles peuvent converger et donner des aspects de véritables inclusions appelées corps cytoplasmiques (à ne pas confondre avec les « cores »). Ces inclusions, lorsqu'elles sont en périphérie de la fibre musculaire, peuvent prendre l'aspect d'un collier (*necklace* en anglais). Ceci a été notamment décrit dans l'HMERF (*Figure 2*).

### – des lésions non spécifiques

Les lésions sont parfois si discrètes ou si peu spécifiques qu'on parle alors d'un simple aspect myopa-

thique, sans plus de précision. L'errance diagnostique est, dans ce cas de figure, particulièrement fréquente.

Les différentes combinaisons de ces lésions orientent vers les différentes titinopathies. Par exemple, l'association de multiples noyaux internalisés par fibre et de multi-minicores, avec ou sans augmentation du tissu conjonctif endomysial, doit faire penser à une titinopathie congénitale. Dans les formes à début plus tardif, une combinaison de lésions myofibrillaires et dystrophiques est souvent observée.

Les études en microscopie électronique sont indiquées lorsque sont mises en évidence des lésions de type myofibrillaire ou lorsque les centralisations nucléaires questionnent l'anatomo-pathologiste.

Quant à l'immunocytochimie, elle est d'une utilité limitée (sauf pour éliminer des diagnostics alternatifs). Les protéines membranaires (dystrophine, sarcoglycanes, dysferline, pour ne citer que les plus fréquemment étudiées) sont constamment normales dans les titinopathies. Les anticorps dirigés contre la titine elle-même ne sont utilisés que dans les laboratoires de recherche et n'ont pas d'applications diagnostiques à ce jour.

Le *Western Blot* (technique semi-quantitative fréquemment utilisée dans l'exploration des causes de dystrophie musculaire) peut parfois être à l'origine d'erreurs de diagnostic. On observe assez souvent une diminution du signal de la calpaïne-3, une protéine intimement liée à la titine et interagissant avec elle *via* un site de liaison localisé dans l'extrémité C-terminale de la titine. Il s'agit dans ce cas d'un déficit secondaire en calpaïne-3 dû non pas à une anomalie du gène *CAPN3* proprement dit (calpaïnopathie primitive) mais bien à la présence de deux mutations du gène *TTN* qui entraînent une perte de ce site. Cette déplétion secondaire de calpaïne a été décrite chez les patients homozygotes pour *FINmaj*, chez les cas *EDMD-like* sans atteinte cardiaque et chez les patients avec *EOMFC*.

## Les autres examens

Seule l'étude du gène *TTN* permet de confirmer le diagnostic de titinopathie de manière formelle. Des examens complémentaires (dosages des enzymes musculaires, EMG, imagerie, biopsie musculaire) ont parfois une valeur d'orientation. Aucun n'est véritablement spécifique. Le taux de CPK est très variable, allant de valeurs normales jusqu'à des chiffres significativement plus élevés (jusqu'à 15 fois). Dans la plupart des patients toutefois, les valeurs restent modérément élevées, aux alentours de 3-4 fois la normale.

L'électromyogramme (EMG) n'apporte pas d'éléments décisifs. Il est typiquement myopathique, et son intérêt principal réside dans le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies neuromusculaires, notamment les troubles de la jonction neuromusculaire et les neuropathies dans les cas avec atteinte distale prédominante.

L'imagerie musculaire (IRM, tomодensitométrie ou échographie) joue pour l'instant un rôle modeste, la distribution des lésions observées étant aussi variable que les différents phénotypes cliniques rapportés. Elle permet une cartographie des muscles atteints et servira à définir plus précisément les spécificités de chacun des phénotypes. Pour établir des profils IRM types, par exemple, elle se heurte encore au relatif petit nombre de malades étudiés.

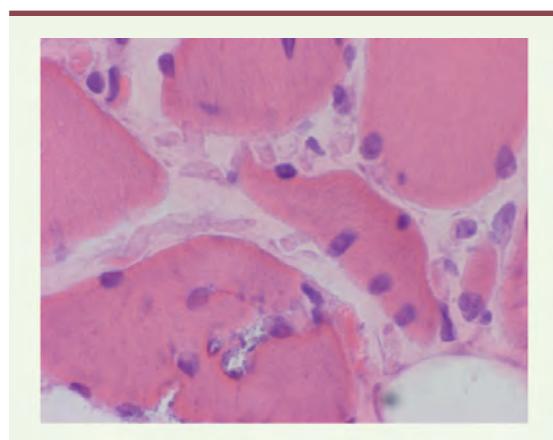


Figure 1. Vacuoles bordées et centralisations nucléaires chez un patient diagnostiqué HMERF (coloration hématoxyline-éosine).

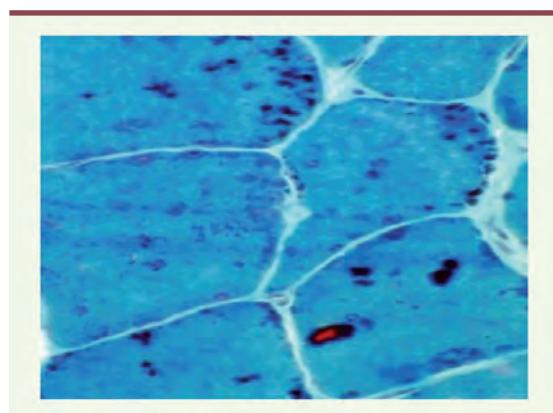


Figure 2. Corps cytoplasmiques visibles chez un patient diagnostiqué HMERF (coloration trichrome Gomori modifiée).

Les explorations cardiaques et respiratoires sont indispensables lors du diagnostic et tout au long du suivi d'une titinopathie. L'objectivation d'une composante cardiaque et/ou respiratoire dans le tableau clinique initial peut, dans certains cas, aider au diagnostic. Certaines titinopathies peuvent aussi avoir une expression purement cardiaque. Dans d'autres cas, il peut s'agir d'une atteinte mixte, squelettique et cardiaque. Une atteinte respiratoire significative et d'apparition précoce chez un adulte doit faire évoquer plus spécifiquement une myopathie de type HMERF.

## Aspects génétiques et physiopathologie

Les titinopathies sont par définition des maladies génétiques. Elles touchent indistinctement les hommes et les femmes. Parmi les nombreuses formes de titinopathie, deux modes de transmission ont été documentés : le mode autosomique dominant et le mode autosomique récessif.



Le gène *TTN* codant la titine, localisé dans le chromosome 2, est de taille très imposante (364 exons). Il est, de ce fait, difficile à explorer dans son intégralité. Le produit protéique qui découle de la traduction de ce gène, la titine, représente, avec ses 33 000 acides aminés, la plus grosse protéine de tout l'organisme. Le gène *TTN* est aussi de nature complexe, codant notamment un domaine kinase et une grande série de répétitions de motifs immunoglobulines (Ig) ou fibronectine 3 (Fn3). On distingue quatre parties dans la protéine. L'extrémité amino-terminale est ancrée dans le disque Z du sarcomère. L'autre extrémité (C-terminale) est intégrée dans la ligne M (M-line) au milieu du sarcomère, et est codée par les six derniers exons (358 à 363, nommés aussi Mex1 à Mex6). Entre les deux, se situent deux autres régions, intégrées respectivement dans les bandes A et I.

Avant l'arrivée du séquençage à haut débit, la plupart des études de séquençage de *TTN* était focalisée sur la partie C-terminale. Ceci peut contribuer à expliquer le fait que, à ce jour, la majorité des mutations du gène *TTN* décrites dans des manifestations musculaires se trouve dans les six derniers exons.

Les anomalies du gène *TTN* sont nombreuses (plus de 150 recensées à ce jour) et de nature variable : mutation faux-sens, petites ou grandes délétions, insertions, mutations stop. Beaucoup aboutissent à ce que la titine soit tronquée. Dans ce cas précis, le domaine de liaison à la calpaïne 3 est souvent absent et explique la diminution, secondaire, du signal de la calpaïne musculaire en *Western-Blot*.

La complexité, et surtout la taille, du gène *TTN* complique singulièrement la mise en évidence de ces anomalies et donc la détermination du mode précis de transmission (dominant ou récessif). Il n'est pas rare d'avoir à reclasser certains cas familiaux de titinopathie de récessif à dominant et vice-versa.

L'identification de la plupart des mutations du gène *TTN* se fait désormais dans le cadre du séquençage à haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*). Le plus souvent, il s'agit d'un séquençage ciblé. On s'intéresse à une pathologie ou un groupe de pathologies en particulier. On dispose ainsi de puces ADN de séquençage permettant dans une même étude l'exploration de plusieurs dizaines de gènes correspondant à des présentations cliniques ou histologiques particulières de myopathie. Il existe ainsi des puces spécialisées, ou panel de gènes, pour les myopathies congénitales, d'autres pour les myopathies des ceintures, d'autres pour les myopathies rétractiles, d'autres encore pour les cardiomyopathies familiales. Le gène *TTN* fait désormais partie des gènes testés dans la plupart de ces panels tant la présentation clinique des titinopathies est variable.

Pour autant, l'exploration du gène *TTN* n'est pas complètement exhaustive. Certaines zones du gène (des exons) ne sont pas ou pas bien analysées en général du fait d'artefacts techniques. D'autre part, le NGS passe souvent, avec le standard actuel, à côté de changements plus subtils à détecter comme des grandes délétions ou des duplications du gène *TTN*. Si le ou les panels de gènes s'avèrent non concluants, on peut être amené à étudier l'exome (partie codante du génome) dans son intégralité. Plus rarement, enfin, une ou des mutations du gène *TTN* peuvent être identifiées à la suite d'une

étude dite du génome entier (WGS pour *whole genome study*). Cette technique balaye l'ensemble du génome de l'individu (exons et introns compris) mais avec une forte probabilité de trouver des variations de séquence (ou polymorphismes) sans signification pathologique particulière. Une fois la mutation identifiée en NGS, le laboratoire devra aussitôt confirmer son existence par des techniques classiques de séquençage (type Sanger), et si possible, étudier sa distribution à l'intérieur de la famille (étude dite de ségrégation).

La preuve de la pathogénicité d'un variant du gène *TTN* reste encore délicate malgré la sophistication des algorithmes et l'alimentation des bases de données moléculaires. La découverte d'une variation de séquence dans le gène *TTN* n'est pas obligatoirement synonyme de titinopathie. Il y a sans doute, de ce point de vue, quelques variations/variants qui ont été, à tort, qualifiés de pathogènes ces dernières années. Ce travail d'inventaire des variations de séquence de *TTN* et de façon générale, l'interprétation des résultats du NGS, nécessitent une vraie expertise. Ces variants doivent toujours être replacés dans le contexte de la présentation clinique de la personne considérée. D'où la nécessité d'échanges réguliers entre cliniciens et biologistes pour valider les diagnostics de titinopathie.

### Les titinopathies autosomiques dominantes

Chacun d'entre nous possède deux exemplaires du gène *TTN*, l'un et l'autre étant hérités de nos deux parents. Dans le mode de transmission *autosomique dominant*, il suffit qu'un seul exemplaire du gène *TTN* présente une anomalie (dite pathogène) pour qu'une titinopathie survienne. Comme dans la plupart des maladies génétiques autosomiques dominantes, le degré d'expressivité de la maladie reste très variable d'un individu atteint à l'autre, y compris dans la même famille. Il peut arriver que les symptômes soient très discrets au point de penser que la personne pourtant porteuse de l'anomalie génétique n'est pas atteinte. Il arrive aussi, surtout dans les formes distales de titinopathie que cette expressivité se manifeste très tardivement, passée la cinquantaine par exemple.

Typiquement, ce mode de transmission se rencontre dans la myopathie de Udd (TMD) et dans la myopathie d'Edström (HMERF), mais aussi dans certaines cardiomyopathies familiales. Ces phénotypes sont associés à des mutations dans des régions très localisées du gène *TTN* (*hot-spots*) : les derniers exons (Mex5 et Mex6) pour la TMD et LGMD2J et l'exon 343 qui contient toutes les mutations HMERF confirmées.

## Les titinopathies autosomiques récessives

Les formes autosomiques récessives de titinopathie sont, à ce jour et sous réserve de la publication des nouvelles mutations identifiées récemment, plus rares que celles transmises selon un mode autosomique dominant. Elles concernent essentiellement la myopathie des ceintures de type 2) (qui correspond en général à des patients homozygotes pour la mutation TMD) et les titinopathies congénitales. En cas de forme autosomique récessive, on met en évidence en général une mutation en double exemplaire (homozygote) ou deux mutations distinctes du gène *TTN* (hétérozygote composite).

On notera qu'il est parfois difficile d'affirmer, même au niveau moléculaire le caractère dominant ou récessif de la transmission. Des travaux récents illustrent ces difficultés. Il faut parfois plusieurs mois aux biologistes pour identifier la deuxième mutation d'une titinopathie répertoriée comme autosomique récessif. Néanmoins, il convient de noter que, en ce qui concerne les phénotypes musculaires, et contrairement à ce qui a été décrit pour les cardiomyopathies isolées, toutes les mutations tronquantes de *TTN* rapportées sont récessives, les porteurs hétérozygotes n'ayant pas de déficit musculaire.

L'expression clinique de la maladie peut varier selon le mode de transmission. Par exemple, dans la myopathie de Udd, le déficit musculaire a une topographie distale dans la forme dominante (TMD) et une distribution de type plutôt myopathie des ceintures, donc proximale (mais aussi distale), dans la forme récessive (LGMD de type 2J).

## Diagnostic différentiel

Quand les manifestations de la maladie sont atypiques et/ou discrètes, ou quand il n'y pas de concordance parfaite entre les données cliniques, histologiques et moléculaires, le diagnostic de titinopathie peut être difficile à établir avec certitude. Cette situation est plutôt la norme que l'exception. Elle peut engendrer un doute diagnostique pendant plusieurs mois ou années, expliquant la longue errance diagnostique rapportée par les patients et leurs familles.

Dans chacune des situations cliniques évoquées plus haut, et *a fortiori*, s'il n'y a pas d'antécédents familiaux, d'autres diagnostics que celui de titinopathie vont être évoqués.

Ainsi, les *myopathies distales* qui bien que rares, posent de nombreux problèmes diagnostiques. Non pas tant avec la myopathie de Miyoshi (qui s'accompagne constamment, au moins au début, d'une élévation franche des enzymes musculaires) et la myopathie GNE (les deux étant transmises sur un mode autosomique récessif) qu'avec toutes les autres (y compris certaines myopathies myofibrillaires).

Quand la présentation clinique est celle d'une *myopathie dite des ceintures* autosomique récessive (LGMD2), une titinopathie est rarement évoquée d'emblée tant elle reste exceptionnelle sauf dans un contexte ethnogéographique particulier (mutation fondatrice finlandaise par exemple). Le déficit musculaire a une topographie proximale. Les LGMD récessives (LGMD 2) sont caractérisées par une très grande hétérogénéité clinique et génétique (26 gènes ont été mis en cause à ce jour). L'imagerie musculaire peut donner quelques éléments d'orientation mais c'est souvent l'étude

génétique, sur panels ciblés ou en exome entier, qui permet de redresser/préciser le diagnostic.

L'association d'une *myopathie et d'une atteinte cardiaque* ouvre d'autres alternatives diagnostiques. C'est surtout chez l'enfant que le problème se pose. Dans ce cas précis, une titinopathie pourra être discutée pas tant avec une dystrophinopathie ou un déficit en FKRP (où les enzymes musculaires sont généralement très élevées) qu'avec une laminopathie, ou, plus rarement, une mitochondriopathie.

Dans les présentations myopathiques de type rétractile, une titinopathie peut également être discutée devant les formes évoquant une Emery-Dreifuss ou une myopathie à FHL1, l'atteinte cardiaque pouvant être absente ou présente dans les titinopathies.

L'association de signes respiratoires et d'une myopathie à l'âge adulte doit faire penser à un déficit en maltase acide (maladie de Pompe). Le mode de transmission est différent mais la distinction avec une myopathie HMERF peut se poser dans les cas sporadiques où le caractère familial manque.

## Prise en charge

La prise en charge des titinopathies est, pour l'instant, purement symptomatique. Elle vise essentiellement à prévenir les complications, notamment cardiaques et respiratoires, et à améliorer le confort de vie des personnes atteintes de titinopathie. Le conseil génétique, bien que délicat dans ce groupe de maladies au pronostic très variable, fait partie de la prise en charge de la personne malade et de sa famille.

De manière générale, les déficiences motrices doivent faire l'objet d'appareillages (attelles releveurs, par exemple, dans les déficits du tibia antérieur ; autres orthèses) ou d'aides techniques. L'atteinte respiratoire notée dans l'HMERF conduit pratiquement constamment à proposer une ventilation non invasive aux patients concernés. Le suivi cardiologique est également important et peut aboutir à une prescription de médicaments cardiotropes destinés à pallier le risque d'insuffisance cardiaque. Le risque d'atteinte cardiaque primitive est toutefois limité à une partie des titinopathies. Dans les formes congénitales, une ventilation non invasive et une arthroèse pour stabiliser ou corriger la scoliose sont en général nécessaires avant l'adolescence.

## La prise en charge cardiaque

La prise en charge des troubles cardiaques conditionne le pronostic vital à long terme. Un suivi cardiologique régulier est indispensable afin qu'un traitement adapté soit mis en route dès les premiers signes ou perturba-



tions des bilans. Dans les titinopathies, et parce qu'elles sont encore mal connues, l'appréciation du risque cardiaque théorique reste difficile. Le risque est extrême dans les quelques cas rapportés de EOMFC et inexistant dans la TMD ou l'HMÉR.F.

### Le bilan cardiaque annuel et systématique

Il comporte au minimum des examens de type électrocardiogramme (ECG) et électrocardiogramme ambulatoire des 24 heures (enregistrement Holter) pour détecter d'éventuels troubles de la conduction et/ou des troubles du rythme.

L'échocardiographie renseigne sur les capacités du cœur à se contracter et sert à détecter une cardiomyopathie. Dans certains centres, l'IRM cardiaque (cardio-IRM) renseigne de manière encore plus précise sur les altérations cardiaque.

En cas de doute sur l'existence de symptômes (malaises, syncopes, palpitations...) ou si l'électrocardiogramme met en évidence des anomalies (permanentes ou survenant lors de crises soudaines et transitoires), les médecins ont recours à des examens plus poussés du fonctionnement rythmique du cœur.

L'exploration du faisceau de His (la région du cœur spécialisée dans la propagation de l'influx nerveux) permet d'affiner l'évaluation du risque de déclenchement de troubles de la conduction ou de troubles du rythme. Cet examen se fait en milieu spécialisé (à l'hôpital ou dans le secteur privé) et sous surveillance étroite.

- En cas de troubles du rythme cardiaque, le traitement consiste à prendre des médicaments (anti-arythmiques, anti-coagulants...) en cas de troubles du rythme auriculaires, ou à la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable en cas de troubles du rythme ventriculaires.
- L'insuffisance cardiaque dans les titinopathies relève habituellement des traitements cardiologiques classiques, essentiellement médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, diurétiques...) associés à des règles hygiéno-diététiques (régime sans sel). En cas d'échappement au traitement médical bien conduit, une transplantation cardiaque doit être discutée même si, dans le contexte spécifique des titinopathies, le recours à cette technique n'a jamais été rapporté. En attente de greffe, des dispositifs de circulation extra-corporelle, comme dans les dystrophinopathies sévères, peuvent être évoqués, au moins en théorie.

### La prise en charge respiratoire

L'atteinte respiratoire est essentiellement rencontrée, comme indiqué dans le nom de la maladie, dans la myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce (HMÉR.F) et dans les titinopathies congénitales. Elle est exceptionnelle dans les autres formes de titinopathie mais il convient de toujours penser à la rechercher.

La surveillance régulière de la fonction respiratoire permet de mettre en route une prise en charge adaptée.

### L'atteinte des muscles respiratoires

La faiblesse des muscles respiratoires rencontrée dans certaines titinopathies peut expliquer l'apparition d'un syndrome respiratoire restrictif : la personne dispose d'une moindre force pour inspirer et expirer, elle fait

facilement des infections bronchiques et/ou peut avoir le souffle court.

Il ne semble pas y avoir de tropisme pour un muscle respiratoire en particulier (diaphragme ou muscles intercostaux).

### La prise en charge respiratoire

#### Dans les formes très précoces de titinopathie

Les enfants atteints ont besoin d'une ventilation assistée, rarement pendant les premiers jours de leur vie mais en général avant l'âge de 10 ans. Les études de fonction respiratoire doivent être systématiques.

- Le suivi médical annuel permet de surveiller l'apparition éventuelle de signes d'une atteinte respiratoire : difficultés passagères pour respirer, toux peu efficace, infections pulmonaires à répétition, maux de tête ou sueurs, surtout au réveil, difficulté à prendre du poids ou à ne pas en perdre, fatigue...

- Des examens complémentaires (mesure de la capacité vitale, gazométrie, enregistrement pendant le sommeil...) visent à détecter une baisse possible de la capacité vitale (diminution du volume d'air mobilisé lors d'une inspiration maximale suivie d'une expiration forcée), un syndrome d'hypoventilation alvéolaire (les muscles respiratoires n'arrivent plus à faire évacuer le gaz carbonique CO<sub>2</sub> produit par l'organisme) et/ou un nombre trop important de pauses respiratoires pendant le sommeil (apnées du sommeil).

Les infections pulmonaires, lorsqu'elles surviennent, sont traitées précocement par des antibiotiques, de la kinésithérapie respiratoire (toux assistée, techniques manuelles de désencombrement) et l'utilisation d'appareillages adaptés (type Cough Assist® ou Percussionnaire®).

La toux assistée peut être complétée, au besoin, par des techniques de drainage bronchique réalisées par le kinésithérapeute. Le drainage bronchique facilite la remontée des sécrétions présentes dans les voies respiratoires et est nécessaire en cas d'infection pulmonaire.

- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont très largement recommandées en prévention, *a fortiori* en cas d'atteinte respiratoire avérée.

- Dans le cas où les paramètres respiratoires sont très perturbés, le médecin propose une ventilation non invasive (généralement la nuit, à l'aide d'un masque nasal, avec un ventilateur portatif type C-PaP® ou, mieux, Bi-PaP®). Ces appareils insufflent de l'air dans les voies aériennes au rythme physiologique de la respiration et sont particulièrement utiles pendant le sommeil. Les muscles respiratoires ainsi mis au repos récupèrent de la force pendant la nuit.

Le recours à la trachéotomie est en revanche exceptionnel et doit être discuté au cas par cas en fonction des choix de l'individu et de sa famille. La ventilation non invasive peut entraîner certains inconvénients à prendre en compte avec l'équipe de soins : irritation cutanée au niveau de certaines zones de contact du masque, aérophagie due au passage de l'air dans l'estomac, gêne liée au bruit de la machine... Améliorer les surfaces de contact, diminuer la pression d'application du masque, faire un masque sur mesure à partir d'un moulage facial, porter une gaine en coutil pour limiter l'expansion abdominale sont autant de solutions pour rendre confortable la ventilation assistée.

Les appareils de ventilation et leurs accessoires (masques, tubulures...) sont fournis par des associations réunies au sein de l'ANTADIR (ou des prestataires privés (type Vitalaire®) en lien avec le médecin prescripteur. Il en est de même pour les réglages et la maintenance de la machine.

- Les consultations de conseil génétique peuvent être accompagnées d'une ou de plusieurs rencontre(s) avec un psychologue pour être aidé et soutenu face aux décisions importantes à prendre.

### Comment sont organisés la recherche et les essais thérapeutiques dans les titinopathies ?

Les équipes de recherche directement impliquées dans les titinopathies étaient relativement peu nombreuses jusqu'à présent. Pour des raisons historiques, la Finlande (laboratoire de B. Udd) mais aussi la France (laboratoire de Généthon, I. Richard, laboratoire d'A. Ferreiro à Paris), l'Allemagne (pour des études plus fondamentales), l'Angleterre et les États-Unis ont fait office de pionniers dans le domaine. Beaucoup de laboratoires dits de diagnostic ont pris le relais pour la recherche de mutations ce qui pourrait nuire, paradoxalement, à une meilleure connaissance du gène *TTN* tant le risque de perte d'information sur les variants est grand. Le nombre croissant de patients diagnostiqués grâce au NGS devrait logiquement relancer l'intérêt des chercheurs pour la titine et les pathologies qui en découlent.

À ce jour, il n'y a pas, à proprement parler, d'essais ou de protocoles à visée thérapeutique dans les titinopathies. Le site *clinicaltrials.gov* est d'ailleurs muet à ce sujet. Ceci n'est pas très étonnant si l'on considère que ce groupe de maladies est de découverte relativement récente. Par ailleurs, et même si des progrès ont été réalisés, les options thérapeutiques paraissent à ce stade hors de portée, en dehors des approches génériques, et pour l'instant purement théoriques, de type CRISPR-Cas-9. Un *workshop* consacré, sous les auspices, de l'ENMC, aux titinopathies a eu lieu en avril 2016 aux Pays-Bas. Il a permis de réunir pendant trois jours une vingtaine de chercheurs et scientifiques du monde entier impliqués dans le gène codant la titine et les maladies afférentes [19]. L'une des initiatives issues de ce *workshop* est la mise en place d'une base de données internationale anonyme mettant en relation tous les variants *TTN* identifiés par les différents laboratoires (qu'ils soient pathogènes ou de signification inconnue) avec le phénotype des patients qui les portent, avec l'objectif de mieux comprendre les corrélations phénotype-génotype et, par conséquent, de faciliter l'interprétation des nombreux variants *TTN* dont on ne peut pas affirmer à présent s'ils sont responsables de la maladie ou des simples polymorphismes.

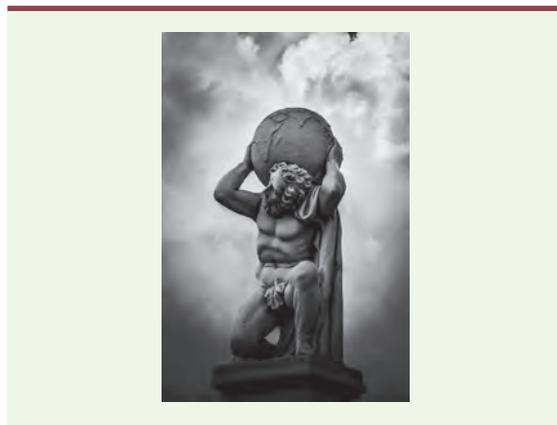


Figure 3. Sculpture représentant Titan soutenant la voûte céleste pour l'éternité.

Au niveau français, un groupe de travail interdisciplinaire s'est mis en place à l'initiative conjointe de la Société Française de Myologie (SFM) et de la filière nationale neuromusculaire FILNEMUS.

### Un peu d'histoire et quelques explications

L'histoire des titinopathies est intimement liée à celle de la titine, cette protéine qui s'est longtemps appelée connectine. L'existence d'une protéine élastique de grande taille a été évoquée pour la première fois en 1954 par un chercheur japonais, Reiji Natori. Celui-ci disséquait l'appareil contractile de la fibre musculaire à la recherche des partenaires de protéines contractiles connues (comme la myosine et l'actine). D'après B. Udd, un autre japonais, Marayama, aurait aussi joué un rôle clé dans ces travaux exploratoires. Ce n'est que vingt ans plus tard que cette protéine sera finalement purifiée par d'autres chercheurs et baptisée titine en référence à Titan, une divinité issue de la mythologie grecque (Figure 3).

Dès lors, il a été possible d'isoler la titine, de déterminer précisément sa structure protéique, sa composition en acides aminés et d'étudier ses multiples fonctions cellulaires.

La titine s'avère être la protéine la plus grosse connue dans la nature, bien plus grande encore que la dystrophine. Elle dispose de dimensions hors du commun, l'isoforme la plus longue ayant un poids moléculaire de 4 200 kilodaltons, une suite de 38 138 acides aminés, et une longueur de 1,2 micron (soit un peu plus d'un millième de millimètre, ce qui à l'échelle d'une cellule est gigantesque). Autrement dit, elle s'étend sur la moitié de la longueur d'un sarcomère (l'unité élémentaire de l'appareil contractile) ce qui est là aussi très impressionnant. Des auteurs facétieux ont même fait remarquer qu'en mettant bout à bout les lettres désignant

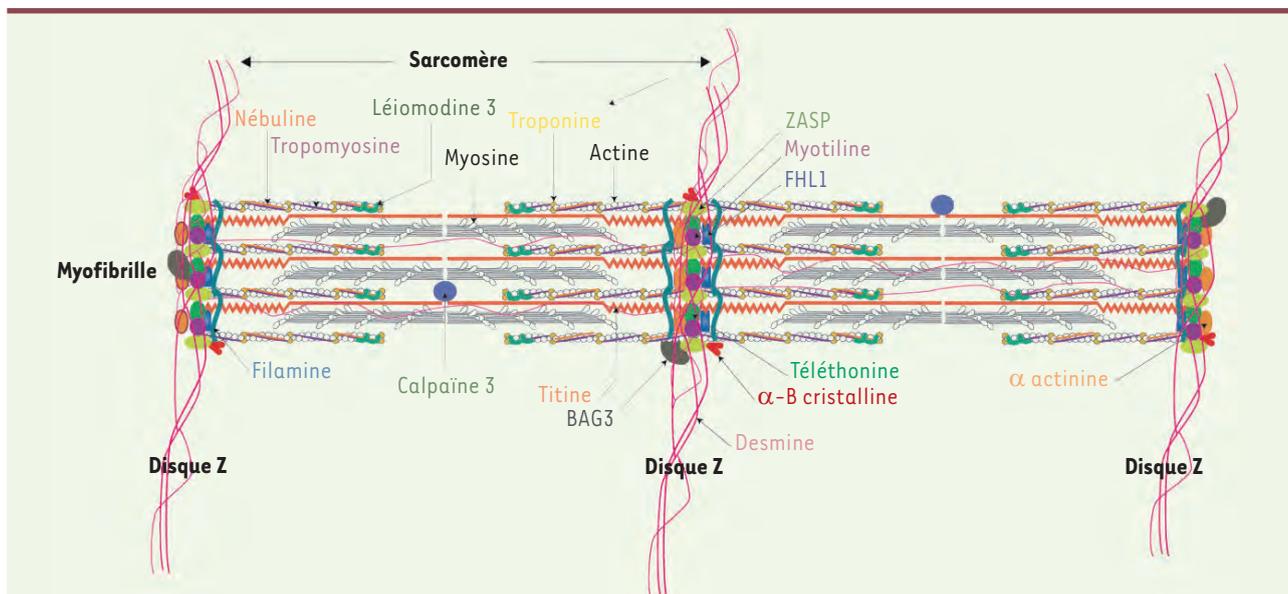


Figure 4. La titine assure la stabilité mécanique du sarcomère grâce à sa fixation et aux interactions avec plusieurs protéines musculaires.

les acides aminés de la titine, on aboutissait au mot le plus long de la langue anglaise !

La titine est le principal constituant des filaments longitudinaux qui assurent le maintien de l'architecture myofibrillaire. C'est la coordination de l'action de la titine et de la téléthonine qui permet la stabilité (équilibre dynamique) des muscles. La titine contrôle l'intégrité et assure la stabilité mécanique du sarcomère grâce à sa fixation et à ses interactions avec plusieurs protéines musculaires, dont l'actine, la myosine, l'alpha-actine, la calpaïne, l'obscureine et bien d'autres encore. On la retrouve exclusivement bien évidemment dans le muscle squelettique et dans le muscle cardiaque (myocarde) mais avec des isoformes différentes. Le gène de la titine a été cloné en 1995 par des chercheurs allemands (Labeit). Impressionnant aussi par sa taille (pas moins de 364 exons, dont 363 codants) et par le nombre d'isoformes en découlant, le gène *TTN* (c'est son nom officiel d'après la nomenclature internationale) est particulièrement complexe. On distingue au sein de la protéine quatre zones principales dont une correspond à l'ancrage avec la bande Z et l'autre avec la ligne M. La dernière zone/partie contient un domaine kinase très important pour la fonction de modelage du sarcomère (Figure 4).

Rechercher une anomalie au sein du gène *TTN* revenait à chercher une aiguille dans une meule de foin, ce qui est un peu moins vrai maintenant avec l'arrivée du NGS. Peu après son clonage, et du fait du tropisme musculaire et cardiaque de cette dernière, le gène de la titine a très vite constitué un bon candidat pour expliquer certaines pathologies dont des myopathies. Le frein majeur pour établir ce lien résidait dans la grande difficulté à explorer ce gène « titanesque » en biologie moléculaire. Ce sont les cardiologues qui, les premiers, ont pu faire le lien avec une génopathie humaine et qui se sont intéressés à la titine comme cause potentielle d'insuffisance cardiaque à caractère familial. En 2002, et à la suite de plusieurs études de cartographie et de clonage positionnel, les premières mutations du gène codant la

titine ont été formellement impliquées dans la genèse de certaines cardiomyopathies dites dilatées (par opposition aux cardiomyopathies hypertrophiques). Les mutations responsables siégeaient, dans ce cas, préférentiellement dans les exons codant le domaine de la bande A. L'avenir prouvera que des mutations du même gène peuvent donner lieu aussi à des cardiomyopathies hypertrophiques et même à des dysplasies arythmogènes du ventricule droit.

En pathologie musculaire, on retiendra deux dates importantes. En 2002, la myopathie distale que Udd avait décrite en Finlande au début des années 1990 (TMD, répertoriée 188840 dans le catalogue OMIM) est formellement élucidée au niveau moléculaire. La TMD est une des myopathies les plus fréquentes dans ce pays de 5 millions d'habitants. Les travaux de Udd, en collaboration avec une chercheuse du Généthon, Isabelle Richard, aboutiront à l'identification d'un effet fondateur dans cette population. L'anomalie retrouvée dans le gène *TTN* porte le nom de FINmaj et correspond à une insertion-délétion du 11 paires de bases dans l'exon 363 (Mex6) aboutissant à un changement de quatre acides aminés au niveau protéique. Les homozygotes pour cette myopathie présentent un tableau plus sévère qui s'apparente plus à celui d'une myopathie des ceintures (LGMD2J). La collaboration entre Udd et Richard vient du fait que bon nombre des patients avec TMD avaient un déficit en calpaïne. Il a été rapidement démontré par I. Richard (grande spécialiste de la calpaïne musculaire de type 3) que les déficits observés en *Western Blot* étaient en fait secondaires et qu'un

autre gène devait être en cause. La titine a été considérée comme un bon gène candidat ce d'autant qu'une étude préalable de cartographie pointait vers la région q31 du chromosome 2. Pour l'anecdote, on signalera que l'identification de cette mutation fondatrice finlandaise a été laborieuse, la clé du problème se trouvant dans le 363<sup>e</sup> et dernier exon du gène de *TTN* ! L'autre grande date dans l'histoire des titinopathies remonte à 2005 quand une équipe londonienne identifie une mutation autosomique domaine kinase de *TTN* dans une grande famille chez qui une myopathie d'un type particulier avait été décrite par un médecin suédois, Lars Edström, près de trente ans auparavant (1980). Cette même myopathie sera ensuite rebaptisée en HMERF et d'autres mutations seront identifiées dans ce même exon 343 de *TTN*.

La première titinopathie autosomique récessive, qui a représenté également la première à associer une atteinte des muscles squelettiques et cardiaques et à avoir un début congénital, est la EOMFC. Le phénotype a été initialement décrit par un médecin soudanais installé en Arabie Saoudite, Mustafa Salih, et le tableau mis en rapport avec des mutations de la titine par Ana Ferreira, médecin et chercheuse Inserm, en 2007. D'autres formes congénitales ont été par la suite décrites par son laboratoire. L'élargissement des titinopathies à d'autres champs de la pathologie musculaire s'est fait petit à petit et se poursuit encore. Quant à la physiopathologie des titinopathies, de nombreux travaux de recherche restent à conduire tant elle apparaît complexe et protéiforme. En conclusion, nous ne sommes qu'au tout début des connaissances concernant les titinopathies. Le gène *TTN* et son produit protéique, la titine, sont loin d'avoir livré tous leurs secrets.

### Remarques

- Des anticorps dirigés contre la titine existent dans la sclérodémie mais selon un mécanisme totalement différent (en l'occurrence auto-immun).
- Pour l'anecdote : en France, la famille décrite par F. Chapon (Caen) dans les années 1990 associant myopathie à corps cytoplasmiques et atteinte respiratoire était une bonne candidate pour des mutations du gène *TTN*. Une première analyse avait éliminé ce gène avant qu'une deuxième vienne confirmer que la titine était bien mutée, le tout rentrant dans le cadre d'une authentique HMERF.

### SUMMARY

#### Titin-related muscle disorders: an expanding spectrum

Titin-related diseases of the skeletal and cardiac muscles open a new, fruitful chapter of myology. Confined for a long time to a limited number of clinical entities, the phenotypic spectrum of titinopathies is nowadays expanding rapidly together with the discovery of many pathogenic mutations of the *TTN* gene. Like for many genes of large size, the fine tuning and use of high-throughput sequencing (NGS) constitutes a little revolution in the field. This powerful tool allows, although with real technical hurdles, the establishment of the definite diagnosis of titinopathy. A better knowledge of the natural history of each subtype of titinopathy enables as of now an optimized management of patients, notably when a cardiac or respiratory risk factor is identified. Research efforts in the titin-related conditions are gradually getting organized.

Interactions between clinicians and geneticists are an absolute necessity. The still fragmentary knowledge of the pathogenesis of each titinopathy prevents to date to figure out any curative therapy in the very near future.

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Chauveau C, Bonnemann CG, Julien C, et al. Recessive *TTN* truncating mutations define novel forms of core myopathy with heart disease. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 980-91.
2. Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, et al. Increasing role of Titin mutations in neuromuscular disorders. *J Neuromuscul Dis* 2016 ; 3 : 293-308.
3. Hackman P, Marchand S, Sarparanta J, et al. Truncating mutations in C-terminal titin may cause more severe tibial muscular dystrophy (TMD). *Neuromuscul Disord* 2008 ; 18 : 922-8.
4. Van den Bergh PY, Bouquiaux O, Verellen C, et al. Tibial muscular dystrophy in a Belgian family. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 248-51.
5. Pollazzon M, Suominen T, Penttilä S, et al. The first Italian family with tibial muscular dystrophy caused by a novel titin mutation. *J Neurol* 2010 ; 257 : 575-9.
6. Ohlsson M, Hedberg C, Brådvik B, et al. Hereditary myopathy with early respiratory failure associated with a mutation in A-band titin. *Brain* 2012 ; 135 : 1682-94.
7. Pfeffer G, Elliott HR, Griffin H, et al. Titin mutation segregates with hereditary myopathy with early respiratory failure. *Brain* 2012 ; 135 : 1695-713.
8. Palmio J, Evilä A, Chapon F, et al. Hereditary myopathy with early respiratory failure: occurrence in various populations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85 : 345-53.
9. Toro C, Olivé M, Dalakas MC, et al. Exome sequencing identifies titin mutations causing hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) in families of diverse ethnic origins. *BMC Neurol* 2013 ; 13 : 29.
10. Yue D, Gao M, Zhu W, et al. New disease allele and de novo mutation indicate mutational vulnerability of titin exon 343 in hereditary myopathy with early respiratory failure. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 172-6.
11. Izumi R, Niihori T, Aoki Y, et al. Exome sequencing identifies a novel *TTN* mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet* 2013 ; 58 : 259-66.
12. Pfeffer G, Joseph JT, Innes AM, et al. Titinopathy in a Canadian family sharing the British founder haplotype. *Can J Neurol Sci* 2014 ; 41 : 90-4.
13. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 619-28.
14. Evilä A, Palmio J, Vihola A, et al. Targeted next-generation sequencing reveals novel *TTN* mutations causing recessive distal titinopathy. *Mol Neurobiol* 2016 Oct 29. doi: 10.1007/s12035-016-0242-3.
15. De Cid R, Ben Yaou R, Roudaut C, et al. A new titinopathy: childhood-juvenile onset Emery-Dreifuss-like phenotype without cardiomyopathy. *Neurology* 2015 ; 85 : 2126-35.
16. Evilä A, Vihola A, Sarparanta J, et al. Atypical phenotypes in titinopathies explained by second titin mutations. *Ann Neurol* 2014 ; 75 : 230-40.
17. Lange S, Xiang F, Yakovenko A, et al. The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover. *Science* 2005 ; 308 : 1599-603.
18. Carmignac V, Salih MA, Quijano-Roy S, et al. C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 340-51. Erratum in: *Ann Neurol* 2012 ; 71 : 728.
19. Hackman P, Udd B, Bonnemann CG, Ferreira A, Titinopathy Database Consortium. 219<sup>th</sup> ENMC international workshop. Titinopathies international database of titin mutations and phenotypes, Heemskerk, The Netherlands, 29 April-1 May 2016. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 396-407.

### TIRÉS À PART

A. Ferreira

> Les dystrophies musculaires avec déficit en collagènes VI constituent des affections rares avec une présentation clinique très variable, couvrant un large spectre intermédiaire allant des formes congénitales, de type Ullrich, aux formes tardives de type Bethlem. Elles sont dues à des mutations des gènes *COL6A1*, *COL6A2* ou *COL6A3*. Elles ont en commun de se traduire par un déficit moteur et des rétractions progressifs. L'atteinte respiratoire participe à la gravité de l'affection pour certains patients. Elle est due au déficit du diaphragme et des muscles intercostaux, à la rétraction de la cage thoracique, et à la scoliose. Une atteinte parenchymateuse pulmonaire liée à la fragilité de la matrice extracellulaire favorisant la survenue de pneumothorax est suspectée. <

## Observation

Omar est un jeune homme âgé de 21 ans lors de la survenue de son premier épisode de pneumothorax. Il est originaire de Cuba, né à terme de parents non consanguins sans histoire familiale ni signes évoquant une pathologie neuromusculaire.

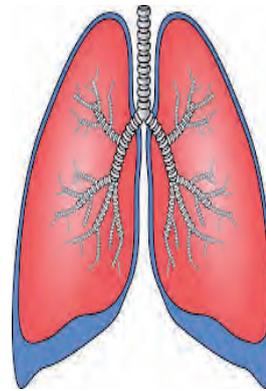
Dès le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse avaient été notés un oligoamnios et une diminution des mouvements fœtaux. L'accouchement s'est toutefois déroulé sans incident notable.

À la naissance, en revanche, sont observées une hypotonie néonatale et une subluxation de la hanche gauche. Une dysplasie bilatérale des hanches est alors été diagnostiquée. Une ténotomie des adducteurs est réalisée à l'âge de 9 mois, suivie d'une immobilisation par plâtre. Les premières acquisitions motrices ont été retardées car le nourrisson a longtemps porté un appareillage. Il a malgré tout marché à partir de l'âge de 12 mois cependant avec difficultés, sur de courtes distances et de manière anormale (la marche était rapportée comme dandinante).

Vignette (Photo © Pixabay - Creative Commons).

# Pneumothorax récidivants chez un patient atteint de dystrophie musculaire congénitale avec déficit en collagène VI

Rémi Bellance<sup>1</sup>, Rudy Valentino<sup>1</sup>, Bruno Sanchez<sup>1</sup>, Octavio Labrada-Blanco<sup>1</sup>, Linda Manere<sup>1</sup>, J. Andoni Urtizbera<sup>2</sup>, Elisabeth Sarrazin<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Hôpital Pierre-Zobda-Quitman, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique, France.

<sup>2</sup>Hôpital Marin de Hendaye, Centre de Compétence, et FILNEMUS, Marseille, France. [remi.bellance@gami.com](mailto:remi.bellance@gami.com)

Par la suite, des déformations des pieds se sont installées entraînant un important équin bilatéral responsable d'un arrêt de la marche à partir de l'âge de 5 ans. Une gêne respiratoire nocturne avait été signalée dès cette période mais non évaluée à notre connaissance. Le développement intellectuel était normal.

Les taux de CPK étaient peu modifiés lors de l'évolution de la maladie : 97 unités à 2 ans, puis oscillant par la suite autour de 600 unités (3 fois le taux normal), 564 à 3 ans et 626 à 4 ans.

Le bilan étiologique réalisé à Cuba, et en premier lieu une biopsie musculaire, a conclu à un tableau de dystrophie mais sans pouvoir étudier les protéines membranaires du muscle. Une étude génétique réalisée en août 1997 n'a pas révélé d'anomalie du gène de la dystrophine.

Le patient se rend dans notre service en Martinique à l'âge de 7 ans pour des investigations complémentaires et adaptation de sa prise en charge. L'anamnèse et le tableau clinique permettent de retenir le diagnostic de myopathie à début précoce, possiblement d'étiologie congénitale. L'atteinte motrice est diffuse et importante. La marche est impossible. Le patient parvient à se déplacer à quatre pattes. Les rétractions sont marquées surtout aux membres inférieurs et dans une moindre mesure aux coudes. Il y a une raideur rachidienne et une limitation de flexion du cou. Les doigts et les orteils sont hyperlaxes.



**EFR 21/04/2009 en position assise :**

VEMS 0,80 l soit -51,6 % (théorique 1,65 l).

Capacité vitale forcée 0,80 soit -59,3 % (théorique 1,96).

Capacité pulmonaire totale : 2,42 l soit -11,8 % (théorique 2,75 l).

**Novembre 2014, Ventilation type Bipap, paramètres :**

AVAsp VC 400

IPAP 10-20 (Mode ST)

EPAP 8

FR 16

T 11,1

Pente 3

**05 décembre 2014, Ventilation type Bipap, paramètres :**

AVAsp VC 400

Mode ST

IPAP 15

EPAP 4

FR 16

T 1 : 1,2

Pente 3

**EFR 03/09/2015 en position assise :**

VEMS 0,85 l soit 22,4 % (théorique 3,79 l).

Capacité vitale forcée 0,98 soit -22,3 % (théorique 4,40).

Capacité pulmonaire totale : 3,64 l soit 61,3 % (théorique 5,94 l).

**Gaz du sang du 03/09/2015 :**

pH 7,37 (N 7,38 à 7,42).

pCO<sub>2</sub> : 53,4 mmHg ; (N 35 à 45).

pO<sub>2</sub> : 85,5b mmHg (N 90 à 100).

**Paramètres respiratoires de février 2016 :** CVF : 13 %, CPT : 65 %.



Une nouvelle biopsie musculaire a confirmé l'aspect de dystrophie musculaire et montre dans un premier temps l'absence d'anomalie de la mérosine. L'étude complémentaire du collagène VI sur coupes confirme l'existence d'un déficit partiel (Pr M. Fardeau et Dr N. Romero).

Par la suite, une étude génétique familiale viendra confirmer le diagnostic de dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich avec déficit en collagène VI. Cette étude est réalisée par le Dr P. Richard en PCR et séquençage direct de type Sanger. Le patient est porteur de deux mutations faux-sens différentes dans le gène *COL6A2*, l'une héritée du père (c.2809 C>T ; p.Arg937Trp) et l'autre héritée de la mère (c.2192 C>T ; p.Thr731Met).

Sur le plan familial, aucun des deux parents ne présente de trouble et deux demi-sœurs et un demi-frère dans la filiation paternelle ne présentent aucun signe de pathologie neuromusculaire.

Le bilan pneumologique confirme un important syndrome restrictif avec une capacité pulmonaire totale de 59 % de la valeur théorique.

À l'âge de 8 ans, une ventilation non invasive nocturne est mise en place en raison d'un important syndrome restrictif respiratoire. Le suivi montre une stabilisation des paramètres ventilatoires et gazométriques.

Un nouveau traitement chirurgical des rétractions des membres inférieurs est réalisé l'âge de 9 ans. Les suites opératoires sont compliquées par un intense tableau algique est une neuro-aldodystrophie des articulations des membres inférieurs affectant particulièrement les pieds. De 9

à 21 ans il n'y a pas eu d'évènement significatif. Le déficit moteur s'est très lentement aggravé. Les rétractions segmentaires et axiales se sont progressivement majorées. Les capacités fonctionnelles restaient cependant comparables. L'utilisation d'un fauteuil roulant électrique est devenue nécessaire à partir de l'âge de 13 ans.

À partir de l'âge de 21 ans, le patient présente des accès de tachycardie associée à des douleurs thoraciques et une dyspnée. L'ensemble de ces symptômes s'accompagne de malaises, sans perte de connaissance cependant. Après évaluation pneumologique, les paramètres de la VNI sont modifiés et le volume courant augmenté. Le patient présente alors une décompensation de ses troubles avec une aggravation de la dyspnée et des altérations des gaz du sang, en particulier une hypercapnie persistante. Un scanner thoracique est réalisé et révèle un pneumothorax bilatéral qui est pris en charge par drainage. Par la suite quatre nouveaux pneumothorax se produisent dont trois de taille modérée à droite et un plus important à gauche.

Face aux récides des pneumothorax, et à l'importance des troubles engendrés (décompensations respiratoires, douleurs majeures, accès répétitifs de tachycardie), une décision collégiale, impliquant également des collègues de métropole, est prise en vue d'aboutir à un traitement définitif. Le patient est alors âgé de 23 ans. Il a suivi une formation en informatique de gestion mais n'a pu obtenir le diplôme de technicien supérieur. Il n'a pas d'activité professionnelle. Il vit à son domicile, assisté de son épouse et de sa mère. Une symphyse des feuillets pleuraux par talcage est réalisée en deux étapes. La première étape porte sur la cavité droite. Elle est réalisée sans complication et avec des suites simples. Puis la cavité gauche est traitée trois mois après. Des complications surviennent alors avec un hématome pariétal qui nécessitera une nouvelle intervention pour drainage ainsi que des transfusions sanguines. Des complications infectieuses viendront se greffer peu après rendant la situation très instable.

Une trachéotomie et une gastrostomie seront alors nécessaires pour passer ce cap difficile.

Actuellement, le patient a pu retourner à son domicile. Il est ventilé de façon invasive (trachéotomie) 18 à 20 h par jour. La gastrostomie n'a pas été maintenue et l'alimentation se fait de nouveau par voie orale. Le dernier poids connu était de 41 kg et le BMI à 14,4.

Une récidence de pneumothorax s'est produite récemment en juillet 2017. Cela s'est traduit par des douleurs modérées et des accès de tachycardie. Il n'y a pas eu de signe fonctionnel respiratoire. Au scanner, ce pneumothorax est resté limité en taille. Il a évolué favorablement, spontanément.



Il y aura eu au total sept pneumothorax en trois ans dont un survenu cinq mois après talcage.

## Commentaires

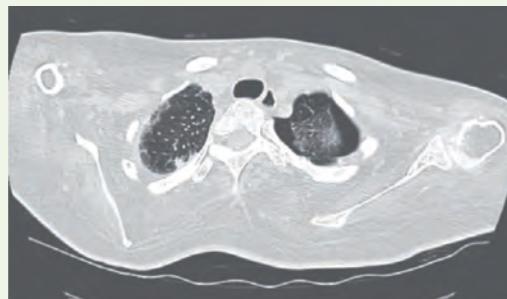
La myopathie d'Ullrich est la forme la plus sévère des dystrophies musculaires congénitales avec déficit en collagène VI. Elle associe un tableau de myopathie rétractile contrastant avec une hyperlaxité distale. L'atteinte respiratoire y est très fréquente, nécessitant dans bon nombre de cas un recours à une assistance respiratoire (invasive ou non). Les déformations rachidiennes relèvent plus du *rigid spine* que d'une scoliose vraie expliquant qu'il est rare de recourir à une arthro-dèse du rachis chez ces patients.

La survenue de pneumothorax chez un patient neuromusculaire bénéficiant d'une assistance respiratoire à pression positive n'est pas exceptionnelle. Ceci est généralement lié à des pressions trop élevées délivrées par le ventilateur. Dans le cas présent, le mécanisme pourrait être plus complexe qu'il n'y paraît ; comme le laisse penser la publication très récente de Kristin L. Fraser *et al.* [1]. Le collagène VI est un élément de structure essentiel du muscle, mais aussi du poumon, et de sa matrice extracellulaire [2]. Il en découlerait une fragilité anormale dans ce cadre, favorisant la survenue de pneumothorax dont certains peuvent être récidivants et multiples [1]. Kristin L. Fraser *et al.* rapportent deux contextes distincts : un premier groupe est constitué de nouveau-nés ou d'enfants avec un pneumothorax unique consécutifs à un mauvais réglage du ventilateur avec d'importantes modifications de pression intrathoracique. Le second groupe est constitué de patients adultes avec des pneumothorax récidivants associés au scanner à des anomalies du parenchyme pulmonaire. Dans le cas de notre patient, l'affection est apparue en période néonatale, le premier pneumothorax est survenu à l'âge de 21 ans en dehors de tout changement de paramètre de sa VNI. Il est passé inaperçu mais des changements importants de paramètres pourraient avoir favorisé les récurrences.

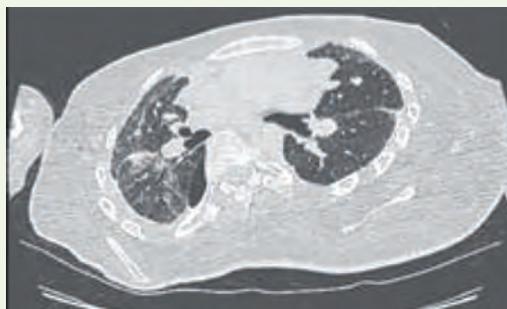
Le scanner thoracique est l'examen de référence pour dépister ces pneumothorax. Chez notre patient, le premier pneumothorax n'avait pu être détecté que rétrospectivement sur des radios simples. Par la suite, les récurrences ont pu être très rapidement identifiées au scanner et prises en charge en conséquence.

Ces pneumothorax et les complications consécutives ont conduit chez notre patient à une altération durable des fonctions respiratoires et le passage en ventilation invasive et quasi permanente n'a pu être évité. Les récurrences de pneumothorax se sont multipliées après et malgré les drainages réalisés. Le traitement définitif, précoce est donc nécessaire et recommandé dans ce type de situation. Un avis chirurgical précoce est nécessaire. La prise en charge doit être organisée de manière pluridisciplinaire, impliquant les différents spécialistes concernés : myologue, pneumologue, chirurgien thoracique, et réanimateur. L'état général et nutritionnel du patient doit aussi recueillir toutes les attentions et soins nécessaires en période pré et post-opératoire.

Une récurrence de pneumothorax s'est produite chez notre patient malgré le talcage. Elle est cependant restée limitée, sans incidence sur les paramètres respiratoires, et n'a pas nécessité de drainage.



TDM de pneumothorax avant le premier talcage.



TDM du dernier pneumothorax après les deux talcages.

Les conseils de prévention sont également importants à prendre en compte. Il s'agit de l'impact probable de la pression de ventilation mécanique avec une recommandation de limitation des pressions de ventilation au minimum nécessaire. Chez notre patient, l'une des décompensations a probablement été favorisée par une augmentation des paramètres de pression avant que les pneumothorax ne soient détectés.

Par ailleurs, les mobilisations brusques ou accidentelles pourraient être des facteurs déclenchant comme lors des actes de kinésithérapie respiratoire ou lors des transferts pour les patients très atteints sur le plan moteur. ♦

### Episodes of recurrent pneumothorax in a patient with collagen VI-related congenital muscular dystrophy

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Fraser KL, Wong S, Foley AR, Chhibber S, *et al.* Pneumothoraces in collagen VI-related dystrophy: a case series and recommendations for management. *ERJ Open Res* 2017 ; 3 : 00049-2017.
2. Foley AR, Quijano-Roy S, Collins J, *et al.* Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies. *Brain* 2013 ; 136 : 3625-33.

#### TIRÉS À PART

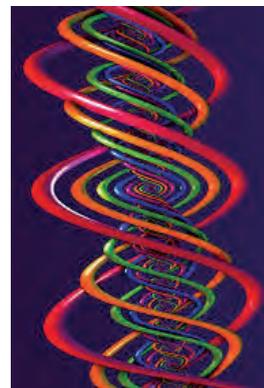
R. Bellance

Le NGS (*Next-Generation Sequencing*, Séquençage de Nouvelle Génération) a conduit depuis son avènement en 2005 à une révolution dans la dimension des analyses génétiques, par un changement majeur d'échelle des capacités de séquençage, avec de nombreuses applications initialement dans le domaine de la recherche, puis largement dans le domaine du diagnostic des maladies monogéniques hétérogènes [1]. Dans le cadre du second Plan National Maladies Rares (PNMR2 ; 2011-2014), les Laboratoires de Diagnostic Génétique des Centres Hospitaliers français ont été équipés progressivement en plateformes de NGS. L'implémentation du NGS dans les laboratoires hospitaliers français a permis l'intégration de ces analyses dans la démarche diagnostique pour de nombreuses pathologies génétiquement hétérogènes, dont les myopathies. Les analyses classiques par séquençage Sanger ont alors été progressivement remplacées par des approches NGS, majoritairement de type « panel de gènes » [1-3]. Néanmoins, en raison d'un manque initial de concertation des laboratoires sur le plan national, l'utilisation en routine diagnostique du NGS a rapidement été confrontée à des problèmes d'hétérogénéité à différents niveaux, notamment en termes de technologies utilisées (type de séquenceur), de listes de gènes analysées, de classification des variants identifiés, et d'intégration du NGS dans la démarche diagnostique. Ceci a conduit à une grande disparité dans l'offre diagnostique actuelle, complexifiant la visibilité pour les cliniciens prescripteurs (« *Quelle prescription d'analyses génétiques pour quelle indication, et où puis-je envoyer l'échantillon de mon patient atteint de myopathie ?* »).

Cette problématique a été abordée sur le plan national depuis 2015 dans le cadre de différentes Filières de Soins Maladies Rares, et en lien avec l'Association Nationale de Praticiens en Génétique Moléculaire (ANPGM), avec la constitution de commissions ou groupes de travail spécifiques. Ceci a permis d'initier des travaux d'homogénéisation nationale des analyses par NGS (Figure 1). Dans le domaine des myopathies, le Sous-groupe Génétique Moléculaire de la Commission Outils diagnostiques de notre filière FILNEMUS a engagé différentes actions en ce sens, qui ont été présentées lors de la journée NGS-FILNEMUS en mars 2017 (vidéos des présentations disponibles sur le site [www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)). Par

## Vers une homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique pour les myopathies

Martin Krahn<sup>1,2</sup>, Mathieu Cerino<sup>1,2</sup>, Emmanuelle Campana-Salort<sup>1,3</sup>, Mireille Cossée<sup>4,5</sup>



<sup>1</sup>Aix Marseille Université, Inserm UMR\_S 910, GMGF, 13385, Marseille, France.

<sup>2</sup>APHM, Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfants, 13385, Marseille, France.

<sup>3</sup>APHM, Hôpital Timone, Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, Marseille, France.

<sup>4</sup>CHRU Montpellier, Laboratoire de Génétique moléculaire, Montpellier, France.

<sup>5</sup>Université Montpellier, Laboratoire de Génétique de maladies rares, Montpellier, France.

[martin.krahn@univ-amu.fr](mailto:martin.krahn@univ-amu.fr)  
[mireille.cossee@inserm.fr](mailto:mireille.cossee@inserm.fr)

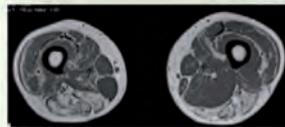
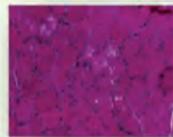
ailleurs, il est apparu rapidement que l'interprétation finale des résultats du NGS requiert une confrontation systématique aux données cliniques et paracliniques disponibles, dans l'idéal, lors d'une réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dédiée.

Nous avons souhaité présenter ici de manière synthétique, sous la forme d'un tableau détaillé (Tableau 1), un point d'étape clair récapitulant les différentes actions, finalisées, en cours ou prévues, depuis 2015 pour une homogénéisation nationale des analyses par séquençage de nouvelle génération dans la démarche diagnostique pour les myopathies. Ces actions seront activement poursuivies en coordination avec les futures plateformes nationales de séquençage à très haut débit (Plan France Médecine Génomique 2025). ♦

**Towards a national standardisation of NGS studies in the diagnosis of myopathies**

### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement leurs collègues cliniciens et de laboratoire, ainsi que les membres du Sous-groupe Génétique Moléculaire de la Commission Outils Diagnostiques de FILNEMUS et des différents groupes de travail de l'ANPGM, pour leur implication dans l'homogénéisation nationale des analyses par NGS.



**Document de recueil synthétique des données cliniques et paracliniques (en cours)**



Proposition de consentement - Groupe de travail Fondation maladies rares

Consentement pour l'examen des CARACTERISTIQUES GENETIQUES d'une personne et la conservation des échantillons dans une banque d'ADN ou un centre de ressources biologiques

IDENTIFICATION DU PATIENT (requise de son nom, prénom et date de naissance)	IDENTITE DU REPRESENTANT LEGAL DU PATIENT (nom de famille, prénom, adresse, numéro de téléphone)
Lien avec le patient :	
<input type="checkbox"/> Conjoint ou partenaire	<input type="checkbox"/> Autre

Je soussigné(e), reconnais avoir été informé(e) par le Dr \_\_\_\_\_, spécialiste en génétique, de la responsabilité du Dr \_\_\_\_\_

**Homogénéisation du consentement éclairé**



**Homogénéisation des panels de gènes analysés par NGS**

**Arbres décisionnels incluant les panels de gènes (en cours)**



**Systématisation des interactions avec laboratoires de recherche pour la validation fonctionnelle de pathogénicité des variants (prévu)**



**Inventaire des laboratoires**



**Homogénéisation de la classification des variants (en cours)**

ANPGM - ASSOCIATION DES PRATICIENS DE GENETIQUE MOLECULAIRE (ANPGM)

Recommandations ANPGM pour l'élaboration d'un compte rendu de résultats obtenus par analyse de Séquençage de Nouvelle Génération (NGS)

Références : BP-ANPGM\_009 Numéro de version : 1

Date de Création : 25/05/2014

Date de sa révision à jour : 12/07/2016

**Homogénéisation du Compte-Rendu de NGS**



**Document de synthèse pour discussion des données cliniques, paracliniques en RCP (en cours)**

Figure 1. Vue d'ensemble des actions d'homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique pour les myopathies. Le descriptif détaillé des actions nationales FILNEMUS et hors FILNEMUS réalisées depuis 2015 ou prévues est présenté dans le tableau. RCP : Réunions de Concertation Pluridisciplinaires ; NGS : Séquençage de Nouvelle Génération.

<b>Étape dans la démarche diagnostique</b>	<b>Actions nationales FILNEMUS réalisées, et documents/outils disponibles</b>	<b>Actions nationales réalisées hors FILNEMUS, et documents/outils disponibles</b>	<b>Actions nationales en cours ou prévues</b>
<p>Caractérisation phénotypique (dont orientation diagnostique, RCP pré-analyses NGS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Établissement de l'inventaire national des services d'anatomie pathologique</li> <li>- Établissement de Listes de gènes nationales consensuelles (disponibles sur l'espace professionnel du site <a href="http://FILNEMUS.www.filnemus.fr">FILNEMUS, www.filnemus.fr</a>)</li> <li>- Établissement de l'inventaire national des laboratoires, avec déclaration des listes de gènes analysées par les laboratoires respectifs (disponibles sur l'espace professionnel du site <a href="http://FILNEMUS.www.filnemus.fr">FILNEMUS, www.filnemus.fr</a>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mise à disposition d'un modèle national de consentement à l'étude des caractéristiques génétiques, et d'une Notice d'information pour un consentement à l'étude des caractéristiques génétiques (disponibles sur le site <a href="http://www.fondation-maladiesrarés.org/document/">www.fondation-maladiesrarés.org/document/</a>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actualisation des arbres décisionnels par thématique, avec intégration des listes de gènes consensuelles (Action FILNEMUS)</li> <li>- Systématisation des RCP d'indication pour analyses NGS (Action CNMRs/FILNEMUS)</li> <li>- Choix d'un outil national de RCP</li> </ul>
<p>Prescription d'analyses NGS* et adressage de l'échantillon au laboratoire</p>	<p>Réalisation des analyses NGS par le laboratoire</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Différentes actions d'homogénéisation des analyses (étapes pré-analytique, analytique et post-analytique), (Actions ANPGM et Réseau NGS-DIAG, informations disponibles sur le site de l'Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire <a href="http://www.anpgm.fr">www.anpgm.fr</a>); dont homogénéisation des comptes-rendus d'analyses génétiques par NGS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Différentes actions d'homogénéisation des analyses (étapes pré-analytique, analytique et post-analytique) (Actions ANPGM et Réseau NGS-DIAG); dont homogénéisation de la classification des variants (initié par FILNEMUS, ANDDI-RARE, DEFISCIENCE et Réseau NGS-DIAG); et systématisation de l'interaction des laboratoires de diagnostic génétique avec les laboratoires de recherche pour la validation fonctionnelle de pathogénéité de variants (Action FILNEMUS)</li> </ul>
<p>RCP post- analyses NGS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mise en place d'un consortium national destiné aux titinopathies</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elaboration d'un document de synthèse utilisable en RCP pour la discussion des données cliniques, paracliniques et génétiques (Action CNMRs/FILNEMUS)</li> <li>- Choix d'un outil national de RCP</li> </ul>

**Tableau 1. Actions réalisées ou prévues depuis la création de FILNEMUS en 2015 pour l'homogénéisation nationale des analyses par NGS dans la démarche diagnostique pour les myopathies.**

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; CRMN : Centre de Référence - Maladies Neuromusculaires

- \*La réalisation d'analyses NGS par le laboratoire nécessite l'envoi systématique de certains documents lorsque l'échantillon est adressé au laboratoire :
- Synthèse des données cliniques et paracliniques disponibles pour le patient et sa famille
- Consentement/attestation de consultation signés par le patient (ou tuteur légal) et le médecin prescripteur
- Prescription de l'analyse
- Documents relatifs à la facturation RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature) des analyses

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

3. Gorokhova S, Biancalana V, Lévy N, et al. Clinical massively parallel sequencing for the diagnosis of myopathies. *Rev Neurol* 2015 ; 171 : 558-71.

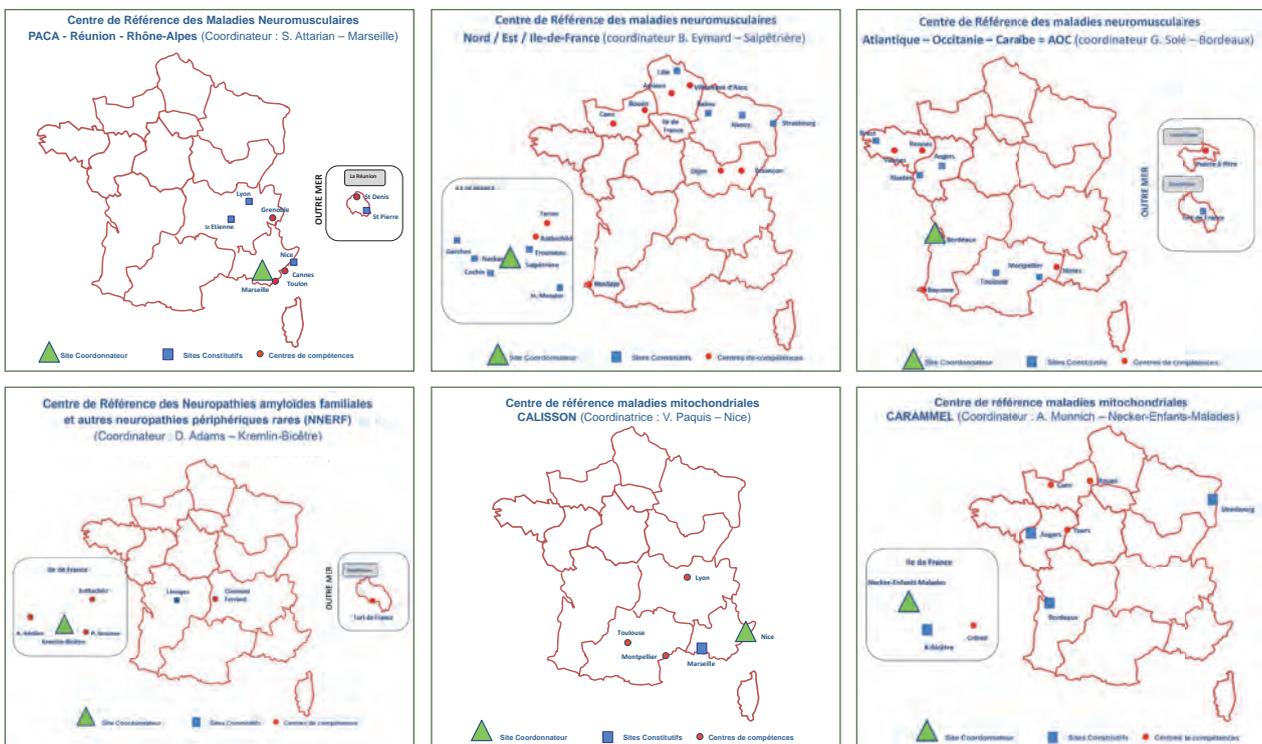
## RÉFÉRENCES

1. Krahn M, Lévy N, Bartoli M. Le séquençage de nouvelle génération appliqué au diagnostic de maladies monogéniques hétérogènes : notions essentielles pour le dialogue entre cliniciens et généticiens. *Cah Myol* 2016 ; 13 : 31-3.
2. Krahn M, Arveiler B. Le séquençage de nouvelle génération : principe, applications en diagnostic et perspectives. In : *livre national d'enseignement-Génétique Médicale-DFGSM2/3*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2016.

## TIRÉS À PART

M. Krahn

## La cartographie de la filière FILNEMUS évolue... d'après l'arrêté ministériel du 15 septembre 2017



FILNEMUS est une des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) retenues par le Ministère dans le cadre du second plan national maladies rares 2011-2016. Les affections relevant de la filière FILNEMUS incluent les maladies du muscle (myopathies), les maladies de la jonction neuromusculaire, les maladies rares du nerf périphérique et les amyotrophies spinales infantiles. À ce jour, on compte en France entre 40 000 et 50 000 personnes atteintes de pathologie neuromusculaire.

FILNEMUS rassemble les centres de références et les centres de compétence neuromusculaires et intègre également les laboratoires de diagnostic, l'ensemble des acteurs de la prise en charge pluridisciplinaire, les chercheurs travaillant sur la thématique neuromusculaire, les associations de patients, les acteurs du domaine médico-social ainsi que les sociétés savantes concernées par les maladies neuromusculaires.

FILNEMUS a pour objectifs d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires et de favoriser les interactions entre les différents acteurs au service du patient.

Le [site internet de FILNEMUS www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr) est un outil d'informations et de communication à destination des professionnels concernés par la Filière ainsi que pour les patients atteints de maladies neuromusculaires et leur famille.



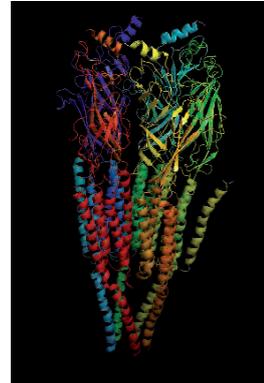
► La myasthénie est une maladie auto-immune avec, dans 80 % des cas, des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) positifs et deux formes cliniques distinctes, oculaire et généralisée. Les formes séronégatives sont relativement rares et cliniquement hétérogènes. Le diagnostic de la myasthénie séronégative reste souvent difficile, notamment pour les formes oculaires et est essentiellement basé sur une symptomatologie fluctuante caractéristique. La découverte des anticorps anti-RACH à faible affinité et des nouveaux anticorps comme les anti-MuSK (dirigés contre le récepteur spécifique de la tyrosine kinase), les anti-LRP4 (dirigés contre la protéine 4 reliée au récepteur des lipoprotéines de faible densité), les anti-*agrine* ou les anti-cortactine constitue un avancement considérable dans la compréhension de la physiopathologie de la myasthénie. Selon le profil sérologique, il est possible de prévoir la gravité potentielle de la maladie, la réponse aux traitements et le risque de pathologie thymique associée. ◀

### Diagnostic de la myasthénie séronégative

En l'absence d'anticorps spécifiques (anti-RACH ou anti-MuSK), le diagnostic de la myasthénie séronégative repose avant tout sur le tableau clinique caractéristique qui se manifeste essentiellement par une fatigabilité musculaire excessive à l'effort. La fluctuation des symptômes cliniques, le déficit moteur réversible et non systématisé constituent des éléments essentiels dans le diagnostic de la myasthénie ; diagnostic qui devrait encore être confirmé :

## Myasthénie auto-immune séronégative

Oana Catar, Anne-Catherine Aubé-Nathier, Aleksandra Nadaj-Pakleza



Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Atlantique-Occitanie-Caraïbes, FILNEMUS, Service de Neurologie, CHU d'Angers, France.  
[alpakleza@chu-angers.fr](mailto:alpakleza@chu-angers.fr)

– par la présence d'un défaut de transmission neuromusculaire mise en évidence par une étude électroneuromyographique (décrément significatif sur plusieurs couples nerf-muscles supérieur à 10 % ou allongement du « jitter » lors de l'étude en fibre unique) ;  
– et/ou par la réponse positive au traitement anticholinestérasique (test pharmacologique à l'édrophonium par voie intraveineuse ou traitement oral avec la pyridostigmine ou l'ambénonium) [1].  
Il existe un intérêt à refaire le dosage des anticorps anti-RACH à distance du diagnostic de la myasthénie, notamment à 6-12 mois si le premier dosage a été négatif [2].

Par ailleurs, il est nécessaire de rechercher des arguments en faveur d'une coexistence avec une autre pathologie auto-immune ; la plus fréquente étant la dysthyroïdie [1, 3].

Dans le diagnostic différentiel, il est essentiel de prendre en compte le syndrome myasthénique congénital à début tardif dont les manifestations cliniques peuvent être quasi identiques à celles observées dans la myasthénie auto-immune séronégative [4]. L'ensemble des éléments cliniques et paracliniques doit être analysé attentivement (Tableau 1). Par conséquent, l'existence d'un ou de plusieurs éléments parmi les suivants doit faire penser au syndrome myasthénique congénital :

- une amyotrophie et/ou un déficit musculaire permanent ;
- des rétractions tendineuses ;
- des antécédents familiaux de maladie neuromusculaire ;
- une coexistence d'un défaut de transmission neuromusculaire et d'un tracé myogène à l'examen électroneuromyographique (ENMG) ;
- une élévation modérée des créatinines phosphokinases (CPK) [1].



## « Nouveaux anticorps » : physiopathologie et aspects cliniques

L'origine auto-immune de la myasthénie a été déjà évoquée dans les années 1960 mais l'identification de l'anticorps anti-RACH n'a eu lieu qu'en 1976 [5]. Déjà à l'époque, il était clair que cet anticorps n'est pas systématiquement présent et que malgré des manifestations cliniques et électrophysiologiques évocatrices de la myasthénie, environ 20 % des patients avec des symptômes généralisés et environ 50 % de ceux avec une forme oculaire restent séronégatifs.

Les études menées dans les années 90 ont permis de confirmer que le facteur humoral est bien à l'origine de la myasthénie séronégative. Il faut notamment citer ici l'effet bénéfique des échanges plasmatiques dans ce groupe de patients ainsi que la présence de troubles de la transmission neuromusculaire chez la souris recevant du sérum de patients myasthéniques séronégatifs [6].

Deux hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène de « séronégativité » : 1/ que la technique de radioimmunoprécipitation (RIPA) pourrait ne pas être suffisamment sensible pour détecter les anticorps anti-RACH à faible concentration et 2/ qu'il existerait peut-être d'autres anticorps impliqués dans la pathophysiologie de la myasthénie auto-immune. Ces deux hypothèses ont été confirmées par la suite.

### Anticorps anti-RACH à faible affinité

L'existence d'une séroconversion a incité l'équipe anglaise d'Angela Vincent à rechercher les anticorps anti-RACH à faible affinité [7]. Il a été mis en évidence que ces anticorps ne peuvent pas être détectés par RIPA mais le sont par des techniques de transfection cellulaire. En effet, les anticorps anti-RACH à faible affinité se fixent uniquement sur les récepteurs agrégés comme c'est le cas sur la membrane des fibres musculaires. Ces anticorps sont majoritairement de sous-classe IgG1 et peuvent donc activer le complément (comme d'ailleurs les anti-RACH détectés par RIPA).

Ces anticorps anti-RACH à faible affinité sont à 100 % spécifiques de la myasthénie et peuvent être responsables de 16 à 38 % des cas de myasthénie séronégative [8, 9].

D'un point de vue clinique, les anticorps anti-RACH à faible affinité sont habituellement retrouvés chez les patients myasthéniques présentant un tableau peu sévère, le plus souvent de forme oculaire. La réponse aux traitements habituels est bonne avec un faible recours à la thymectomie chez 6 % des patients et un taux élevé de rémission estimé à 50 % [9].

### Anticorps anti-MuSK

En 2000, Blaes *et al.* ont rapporté la présence d'un anticorps se fixant sur un antigène musculaire différent du récepteur de l'acétylcholine [10]. Il a été rapidement conclu qu'il s'agit d'un anticorps anti-MuSK. Ces anticorps sont de type IgG4 et n'activent pas le complément. Les séries des patients myasthéniques décrits dans les années suivantes ont permis d'affirmer que cet anticorps

est responsable de 30 à 70 % des myasthénies sans anticorps anti-RACH et qu'il est hautement spécifique de la myasthénie. De plus, la sensibilité paraît nettement meilleure avec les techniques cellulaires qu'avec la RIPA, habituellement utilisée en routine pour le screening de ces anticorps [11].

La myasthénie aux anticorps anti-MuSK se distingue par un aspect clinique particulier (atteintes bulbaire et respiratoire fréquentes avec parfois une amyotrophie de la langue), par une mauvaise réponse aux traitements anticholinestérasiques et par une meilleure réponse aux échanges plasmatiques qu'aux perfusions d'immunoglobulines polyvalentes [12]. En général, aucune pathologie thymique n'est observée dans cette forme particulière.

La découverte de la physiopathologie de la myasthénie aux anticorps anti-MuSK a permis une meilleure compréhension du fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Les études menées dans les années 2000 ont montré le rôle crucial du complexe « agrinine-LRP4-MuSK » (Figure 1) dans l'agrégation des récepteurs d'acétylcholine à la membrane des fibres musculaires. Cela a été confirmé ensuite par la mise en évidence d'une implication des anticorps contre les protéines de ce complexe dans la physiopathologie de la myasthénie.

### Anticorps anti-LRP4

Détectés pour la première fois en 2011 dans la cohorte des patients myasthéniques [13], les anticorps anti-LRP4 interfèrent très vraisemblablement dans la liaison de l'agrine à son récepteur LRP4 et modifient l'agrégation des récepteurs de l'acétylcholine sur la membrane des fibres musculaires. Ils sont principalement de sous-classe IgG1 et activent le complément.

La pathogénicité de ces anticorps a été démontrée en injectant chez la souris des IgG de lapin immunisé avec l'antigène LRP4. Ces souris développaient alors des symptômes myasthéniques [14]. Néanmoins, il existe encore des éléments à clarifier. En effet, les premières études montrent que cet anticorps n'est pas complètement spécifique de la myasthénie et peut être retrouvé dans différentes pathologies neurologiques comme la sclérose amyotrophique latérale et la polymyosite. Il reste également à élucider l'existence d'une double positivité sérologique estimée à environ 13 % des myasthénies anti-RACH et anti-MuSK positives [15].

Selon les études menées ces cinq dernières années, les myasthénies aux anticorps anti-LRP4 sont retrouvées plus souvent chez les femmes et se distinguent cliniquement par la prédominance de formes bénignes, surtout oculaires et par une bonne réponse aux traite-

	<b>Anti-RACH</b>	<b>Anti-RACH à faible affinité</b>	<b>Anti-MuSK</b>	<b>Anti-LRP4</b>
<b>Pourcentage des patients myasthéniques atteints</b>	80 %	~ 5 %	~5 %	~ 5 %
<b>Population</b>	Jeunes adultes F > H Personnes âgées F = H	Jeunes adultes F > H Personnes âgées F = H	Jeunes femmes	Jeunes femmes
<b>Gravité</b>	Tous les grades de sévérité possibles	Principalement formes bénignes, le plus souvent oculaires	Principalement formes graves	Principalement formes bénignes, le plus souvent oculaires
<b>Implication du thymus</b>	Hyperplasie thymique, thymome	Hyperplasie thymique	Non	Hyperplasie thymique chez 30 % des patients
<b>Spécificités pour la myasthénie</b>	Oui	Oui	Oui	Non

**Tableau I. Principales caractéristiques des patients myasthéniques selon la sérologie retrouvée.**

ments habituels. En revanche, les patients avec une double séropositivité semblent présenter des formes plus sévères sur le plan clinique. Il a donc été suggéré que l'anticorps anti-LRP4 constitue un facteur pronostique aggravant chez les patients doublement positifs [15].

### Anticorps anti-agrine

Seule une quinzaine de patients myasthéniques avec des anticorps contre l'agrine ont été jusqu'à présent rapportés dans la littérature [3, 16, 17] et, à l'exception de trois cas, ils ont été décrits en association avec un autre anticorps pathogène connu (anti-RACH, anti-MuSK ou anti-LRP4). Selon quelques études, ces anticorps seraient présents en proportion égale chez l'homme et la femme, le plus souvent chez les adultes de 30 à 50 ans. Sur le plan clinique, il s'agit principalement de formes graves, avec une atteinte à prédominance bulbaire [17].

### Anticorps anti-cortactine

Décrit en 2014 par une équipe catalane, l'anticorps contre la cortactine [18] pourrait avoir son utilité dans le diagnostic de la myasthénie oculaire séronégative. Cet anticorps est retrouvé chez environ 20 à 24 % de patients présentant une myasthénie séronégative, définie dans cette étude comme étant sans anti-RACH, anti-MuSK ni anti-LRP4. Les deux tiers de ces patients ont des symptômes purement oculaires.

Les anticorps anti-cortactine peuvent être également détectés dans le sérum de 5 à 10 % des patients présentant une myasthénie aux anticorps anti-RACH. Les quelques études montrent déjà qu'il s'agit d'un anticorps relativement peu spécifique de la myasthénie puisque retrouvé dans de nombreuses maladies auto-immunes et également chez 5 % des sujets sains [18].

### Anticorps anti-ColQ

Le collagène Q joue un rôle capital dans le fonctionnement de la jonction neuromusculaire en ancrant l'acétylcholinestérase à la protéine MuSK. Il est donc une cible potentielle dans la myasthénie auto-immune. Les anti-

corps contre le collagène Q ont été décrits dans une seule étude [19]. Ils sont rarement détectés ; sur 415 patients étudiés, seulement 12 se sont avérés positifs, soit 2,9 % de la cohorte. Parmi ces 12 patients, 5 étaient également positifs aux anti-RACH (dont 4 à faible affinité) et 2 aux anticorps anti-MuSK. Dans le groupe témoin, 1 sérum sur 43 était positif (chez un patient épileptique).

La pathogénicité de ces anticorps paraît donc incertaine pour l'instant.

### Anticorps anti-titine

Connus depuis presque 30 ans, les anticorps anti-titine ont fait leur retour dans de récentes publications. Ces anticorps ont été longtemps considérés comme associés exclusivement à la myasthénie aux anticorps anti-RACH (20-40 %). Rarement détectés dans la myasthénie « anti-RACH positive » à début précoce (chez 6 %), ils indiquent dans cette population un haut risque de thymome concomitant (estimé à 50-95 % selon différentes études). Les anticorps anti-titine sont largement plus fréquents dans la myasthénie « anti-RACH positive » à début tardif (50-80 %) mais leur association avec le thymome est par contre ici beaucoup moins spécifique [20]. Ces dernières années, il a été possible d'affiner les techniques de détection des anticorps anti-titine et de remplacer le test ELISA par la RIPA, technique plus sensible. Ce test a permis d'identifier les patients myasthéniques triple-séronégatifs (sans anticorps anti-RACH, anti-MuSK ni anti-LRP4) mais porteurs d'anticorps anti-titine [3, 21]. Ces patients présentent une myasthénie cliniquement bénigne (n'excédant pas le stade III selon la classification MGFA) qui se manifeste le plus souvent par une fatigabilité modérée des quatre



Anti-agrine	Anti-cortactine	Anti-titine	Myasthénie séronégative (anti-RACH - anti-MuSK- anti-LRP4 -)
~ 4 %	~ 15 %	~ 40 %	~ 10 %
F = H Adultes	F > H Adultes	F < H Adultes, personnes âgées	F < H Adultes
Principalement formes graves	Principalement formes oculaires ou bénignes généralisées	Formes graves surtout si les anti-RACH également présents	Principalement formes bénignes, oculaires
Non	Non	Thymome	Rarement hyperplasie thymique
Non	Non	Non	-

membres ou par une atteinte oculaire isolée. Le thymome n'a pas été retrouvé dans cette population.

En revanche, la présence des anticorps anti-titine chez les patients ayant déjà des anticorps anti-RACH ou anti-MuSK constitue un facteur prédictif aggravant. Ces patients présentent habituellement des formes cliniques plus graves et, pour ceux qui ont également les anticorps anti-RACH, il existe un risque élevé de thymome [3].

Les anticorps anti-titine ne sont pas spécifiques de la myasthénie et peuvent être retrouvés notamment dans les différents syndromes neurologiques paranéoplasiques.

### Myasthénie « tri-séronégative »

Il existe pour l'instant très peu de cohortes publiées caractérisant les patients séronégatifs sans anticorps anti-RACH, anti-MuSK ni anti-LRP4 [3, 15, 22]. La recherche des anticorps anti-agrine et anti-titine n'a été réalisée que dans une seule cohorte [3].

Les données cliniques sont assez concomitantes. Les patients sont le plus souvent des femmes (ratio femme : homme entre 2 : 1 à 9 : 1). Le début des symptômes est variable mais les formes tardives semblent prédominer. Quant à la gravité de la maladie, les formes bénignes (MGFA I ou II) sont les plus fréquentes. En revanche, la réponse aux traitements est habituellement moins bonne que dans la myasthénie avec les anticorps anti-RACH, et la rémission complète est rarement observée. Les anomalies thymiques semblent être rarement associées (un cas de thymome [15] et une hyperplasie thymique chez 13 % des patients [3]).

### Résultats de l'étude clinique d'une cohorte angevine de patients myasthéniques séronégatifs

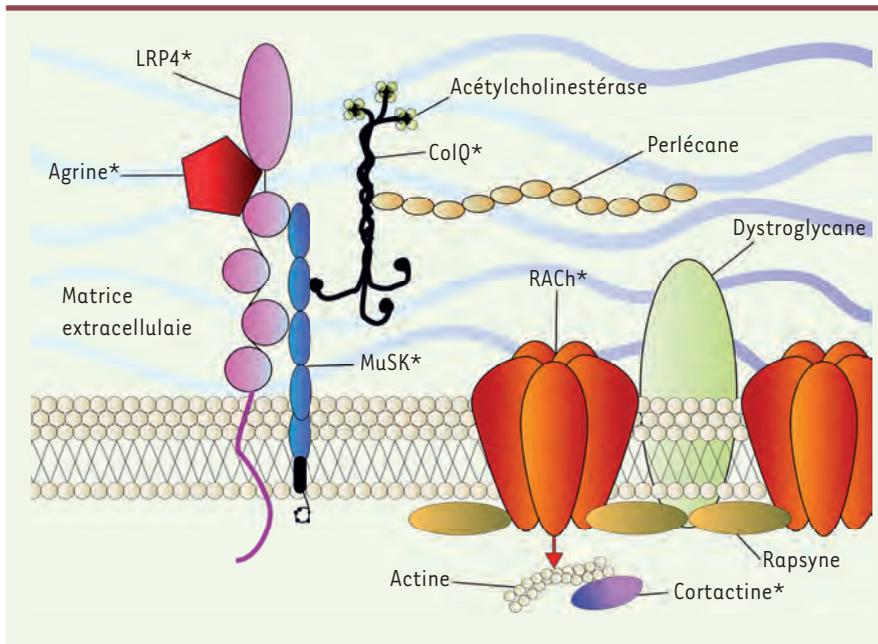
Parmi les 145 patients adultes suivis au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires d'Angers, 35 ont été considérés comme séronégatifs (sans anticorps anti-RACH ni anti-MuSK détectés par RIPA). Une séroconversion en anti-RACH a été observée chez 6 des

35 patients (17 %), le plus souvent dans le courant de la première année après l'apparition des symptômes mais chez une patiente, la séroconversion s'est produite après plusieurs dizaines d'années d'évolution de la maladie. Parmi les 29 patients restés séronégatifs, 59 % (17 patients) présentaient une forme oculaire et 41 % (12 patients) une forme généralisée. La sensibilité diagnostique de la recherche d'un bloc neuromusculaire et du test pharmacologique à l'édrophonium est restée faible (respectivement 28 % et 55,5 %). Les pathologies thymiques ont été rares (1 cas de thymome et 2 cas d'hyperplasie thymique).

Sur le plan clinique, la majorité des patients séronégatifs (70 %) avaient un score MGFA de I ou II ce qui correspond à la myasthénie d'expression clinique bénigne. Quarante-six pourcent des patients avec la forme généralisée et 27,7 % des patients avec la forme oculaire ont nécessité un traitement par immunosuppresseur et/ou par corticoïdes. La rémission pharmacologique complète a pu être induite chez la moitié des patients (15 sur 29). Ce résultat contraste avec le faible taux habituel des rémissions complètes chez les patients « tri-séronégatifs ». Il est probable que cette meilleure réponse aux traitements soit en lien avec la présence dans notre cohorte de patients avec des anticorps anti-RACH à faible affinité ou avec des anti-LRP4.

### Conclusions

Le diagnostic de la myasthénie séronégative est parfois difficile à établir. La symptomatologie peut être assez limitée, les formes oculaires étant les plus fréquentes. Les examens complémentaires comme la recherche du



**Figure 1. Protéines de la jonction neuromusculaire.** \*Protéines impliquées ou potentiellement impliquées dans la myasthénie auto-immune.

bloc neuromusculaire ou le traitement anticholinesthésique d'épreuve peuvent parfois ne pas être concluants.

La séroconversion en myasthénie anti-RACH n'est pas rare (17 % dans notre cohorte angevine) ; il existe donc un intérêt de refaire le dosage des anticorps anti-RACH et anti-MuSK à distance du diagnostic.

Grâce à la découverte des anticorps anti-RACH à faible affinité il est actuellement possible de confirmer le diagnostic chez 16 à 38 % des patients présentant une la myasthénie séronégative, principalement oculaire. La présence des « nouveaux anticorps » comme les anti-LRP4 ou les anti-agrine, dont la spécificité n'est pour l'instant pas clairement établie, apporte néanmoins un argument complémentaire quant à l'implication d'un facteur humoral dans la myasthénie séronégative. Ces avancés dans le domaine de la myasthénie auto-immune ont été possibles avec le développement des techniques cellulaires. Ces techniques sont laborieuses et permettent uniquement une estimation semi-quantitative de la concentration en anticorps. Leur utilisation comme examen de routine dans le diagnostic de la myasthénie auto-immune reste donc pour l'instant limitée aux anticorps anti-RACH à faible affinité<sup>1</sup>. ♦

### Seronegative myasthenia gravis

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). *Myasthénie auto-immune*. Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est, juillet 2015.
2. Sanders DB, Andrews I, Howard JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1997 ; 48 : S40-5.

3. Cordts I, Bodart N, Hartmann K, et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *J Neurol* 2017 ; 264 : 1193-203.
4. Garg N, Yiannikas C, Hardy TA, et al. Late presentations of congenital myasthenic syndromes: how many do we miss? *Muscle Nerve* 2016 ; 54 : 721-7.
5. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976 ; 26 : 1054-9.
6. Burges J, Vincent A, Molenaar PC, et al. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 1994 ; 17 : 1393-400.
7. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008 ; 131 : 1940-52.
8. Devic P, Petiot P, Simonet T, et al. Antibodies to clustered acetylcholine receptor: expanding the phenotype. *Eur J Neurol* 2014 ; 21 : 130-4.
9. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015 ; 72 : 642-9.
10. Blaes F, Beeson D, Plested P, et al. IgG from seronegative myasthenia gravis patients binds to a muscle cell line, TE671, but not to human acetylcholine receptor. *Ann Neurol* 2000 ; 47 : 504-10.
11. Huda S, Waters P, Woodhall M, et al. IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017 ; 4 : e357.
12. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011 ; 44 : 36-40.
13. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 418-22.
14. Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 5190-202.
15. Marino M, Scuderi F, Samengo D, et al. Flow cytometric analysis of anti-LRP4 (LDL receptor-related protein 4) autoantibodies in Italian patients with myasthenia gravis. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0135378.
16. Zhang B, Shen C, Bealmeir B, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One* 2014 ; 9 : e91816.
17. Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014 ; 82 : 1976-83.
18. Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 1003-7.
19. Zoltowska KM, Belaya K, Leite M et al. Collagen Q: a potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2015 ; 348 : 241-4.
20. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014 ; 130 : 229-33.
21. Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, et al. Titin antibodies in seronegative myasthenia gravis: a new role for an old antigen. *J Neuroimmunol* 2016 ; 292 : 108-15.
22. Huda S, Woodhall MR, Vincent A, Heckmann JM. Characteristics of acetylcholine-receptor-antibody-negative myasthenia gravis in a South African cohort. *Muscle Nerve* 2016 ; 54 : 1023-9.

#### TIRÉS À PART

A. Nadaj-Pakleza

<sup>1</sup> Dosage d'anticorps anti-RACH de faible affinité. Adresse d'envoi du prélèvement : Pr L. Schaeffer, Dr T. Simonet et Dr I. Rouvet, Centre de Biotechnologie Cellulaire - Centre de Biologie Est, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France.

# L'intelligence artificielle à l'aide des myologues

## Le point de vue d'un non robot

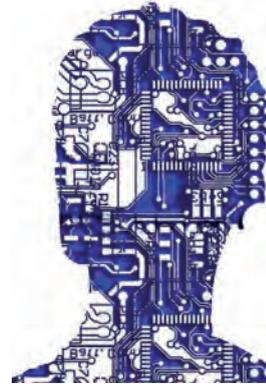
Eytan Beckmann<sup>1,2</sup>, Bruno Peyrou<sup>3</sup>, Laure Gallay<sup>4</sup>, Jean-Jacques Vignaux<sup>1,2</sup>



### Mise au point sur la médecine numérique

La médecine est un art mais aussi une science en constante évolution. Le terme de « médecine de précision », lancé en 2015 par un décret du Président Obama est défini par le *National Institute of Health* (NIH) comme une « approche émergente pour le traitement et la prévention des maladies qui tient compte de la variabilité individuelle des gènes, de l'environnement et du mode de vie de chaque personne » [1]. L'essor des capacités de séquençage et autres méthodes moléculaires, la constante diminution des coûts associés, l'apparition de nouvelles technologies d'analyse biomédicales et de nouveaux outils permettant de recueillir, stocker et analyser ces données, favorisent son expansion. Souvent présentée comme une médecine sur mesure ou personnalisée adaptée à chaque patient, la médecine de précision est caractérisée par l'utilisation massive de données digitales (*big data*). L'analyse de ces données contribue au développement des connaissances médicales : elle guide le médecin et l'aide à améliorer les prestations de soin pour atténuer voire retarder des maladies tant au niveau individuel qu'au niveau de la population [2].

Proposé par Lee Hood, ce concept visionnaire prend en compte les caractéristiques particulières de chaque individu et est appelé médecine 4P « Personnalisée, Prédicative, Préventive et Participative » [3]. Ces attributs lui offrent de nouveaux atouts pour répondre à certains défis actuels (errance et erreurs diagnostiques, suivis insuffisants, besoin de nouvelles solutions thérapeutiques, etc.) transformant ainsi la médecine jusqu'alors principalement réactive en une médecine proactive, dans laquelle le patient est acteur du suivi, de la gestion et de l'entretien de sa santé.



<sup>1</sup>Institut Dauphine d'Ostéopathie, Paris, France.

[www.osteoparis13.com](http://www.osteoparis13.com)

<sup>2</sup>Cabinet d'Ostéopathie, 75013 Paris, France.

<sup>3</sup>19 rue de la Comète, 75007 Paris, France.

<sup>4</sup>Service de Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France ; INMG, CNRS UMR 5310-Inserm U1217, Université Lyon 1, France.

### Médecine personnalisée

La médecine personnalisée telle que définie précédemment repose sur la capacité à recueillir un maximum de données (observations ou résultats d'analyses) liées à l'individu, parmi lesquelles les informations liées à son génome.

Les génomes de deux individus pris au hasard présentent, en moyenne, environ 6 millions de variations d'un ou d'une succession de plusieurs nucléotides. Ce type de variations ou polymorphisme, souvent appelé SNP (prononcer « snip ») est la source la plus fréquente de variation génétique entre deux individus. Il confère une spécificité et une identité génétique propre à chacun, sur laquelle se greffent des facteurs environnementaux, l'ensemble contribuant au caractère unique de tout individu. Cette spécificité influe fortement sur les capacités de l'individu à développer une pathologie, à lutter contre elle et à répondre aux traitements.

Les observations recueillies dans le cadre de la médecine personnalisée pourraient donc permettre de prodiguer des soins adaptés à chaque individu, et par conséquent, de le traiter plus efficacement, ainsi que de prévenir ou de ralentir l'apparition de certaines maladies.

### Médecine prédictive

L'essor de la panoplie d'outils qui permettent de générer et d'analyser les données de santé d'un grand nombre d'individus offre de nouvelles perspectives cliniques. Les développements de la génomique ont d'ores et déjà permis, notamment grâce au séquençage du génome, d'identifier des mutations ou variants génétiques qui favorisent ou qui sont à l'origine de tumeurs, et par conséquent

Vignette © Lightwise©/123RF  
[https://fr.123rf.com/photo\\_11221489\\_la-inteligencia-artificial-que-muestra-a-un-ser-humano-en-el-ciberespacio-con-el-fondo-digital-de-co.html](https://fr.123rf.com/photo_11221489_la-inteligencia-artificial-que-muestra-a-un-ser-humano-en-el-ciberespacio-con-el-fondo-digital-de-co.html)

d'optimiser les stratégies thérapeutiques associées [4]. La connaissance de ces particularités génétiques et moléculaires tout comme celles d'autres facteurs de risques liés aux habitudes de vie et à l'environnement permettent soit d'améliorer le suivi et le dépistage du cancer chez les patients à risque [4], soit de proposer des traitements personnalisés [5, 6]. L'analyse de toutes ces données qui contiennent de plus en plus d'informations longitudinales, permet, grâce à l'utilisation d'algorithmes de modélisation, d'affiner les paramètres menant au diagnostic, de définir le bénéfice des traitements et d'estimer, voire prédire, les durées et les conditions de survie de patients à risque [7].

### Médecine préventive

La médecine préventive se situe à l'intersection des différents univers que sont le *big data*, la technologie et la médecine elle-même. « Préventive », elle offre la possibilité de contourner ou d'éviter, grâce à une prise en charge adaptée, la survenue des pathologies. Ainsi l'un des intérêts majeurs de la médecine préventive est qu'elle permet, chez des personnes à risque, d'identifier très tôt dans leur développement, des pathologies encore asymptomatiques. En rendant possible une prise en charge adéquate (traitement, mesures hygiéno-diététiques), elle peut freiner, retarder voire enrayer l'apparition de ces maladies, et donc avoir des effets positifs sur la qualité de vie et le bien-être des individus concernés comme sur les coûts afférents à la prise en charge de leurs pathologies.

Des outils tels que les objets connectés (*e-Health*) peuvent améliorer la prise en charge en aidant au suivi et à l'évaluation de certains troubles et pathologies ainsi qu'au dépistage précoce de certaines dégradations de la santé [8].

### Médecine participative

L'émergence des objets connectés et l'accès de plus en plus aisé aux données médicales (*via* internet, association de malades, forum, littérature médicale grand public, etc.) donnent à l'individu une place centrale dans le système de santé [8]. Ces éléments contribuent au développement de la médecine participative et incitent le patient à être plus attentif à sa santé et à la préserver. Les données issues de ces nouveaux outils appartenant au champ de la e-santé pourraient bientôt compléter celles provenant du domaine médical.

Aux côtés du praticien et des autres professionnels de la santé [9] le patient sera de plus en plus sollicité à participer à sa propre prise en charge.

### Comment faire du 4P ?

Grâce à l'apparition de ces nouvelles technologies, chaque individu sera associé à un nuage de données propres (cliniques, organiques, génomiques, chimiques, moléculaires, environnementales ou liées à leur mode de vie, imagerie, réseaux sociaux, etc.). En 2014 la quantité de données relatives à la santé aurait déjà atteint, aux États-Unis seulement, le zetabytes ( $10^{21}$  bytes, soit 1 milliard de terabytes) [10]. Ces données, systémiques, recueillies dans le temps, parfois en quasi-continu, et digitalisées, représentent en quelque sorte, pour chaque

individu, un avatar de son état biologique et clinique, et sont à la base de la médecine 4P.

De puissants outils informatiques et des modèles complexes sont nécessaires pour transformer ces données en informations utilisables ainsi que pour extraire des renseignements pertinents à l'interprétation de l'état de santé d'un individu. Ces nouveaux modèles et algorithmes (« *deep learning* », etc.) sont appelés à jouer un rôle croissant dans l'amélioration de la gestion de la santé publique de demain.

### L'intérêt du *deep learning*

Le *deep learning* (« apprentissage profond » en français) méthode phare de l'intelligence artificielle (IA) et branche de ce que l'on nomme « machine learning », est un système d'apprentissage et de classification. Basé sur des « réseaux de neurones artificiels numériques », il permet à un programme de reconnaître un contenu, d'analyser des données de plus en plus complexes et de les classer [11]. Appliqué concrètement au domaine médical, le *deep learning* apparaît comme un outil précieux pour assister les médecins et les professionnels de la santé dans leur prise de décision et pour simplifier la gestion des données médicales (Figure 1). Il pourrait enfin et surtout faciliter la recherche « translationnelle » qui fait le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique ou les applications thérapeutiques, afin d'accélérer le progrès médical au profit des malades.

### Des outils précieux pour les praticiens

Déjà en usage dans le cadre de recommandations thérapeutiques et de diagnostic, les techniques « d'apprentissage profond », outils qui permettent de transformer la masse énorme d'informations collectées en connaissance, aident des experts en imagerie médicale à mieux identifier, classer, quantifier, repérer les anomalies et interpréter des images issues de radiographies [12], de PET/Scan [13] et/ou d'IRM [14]. Ils favorisent le dépistage de certains cancers, de fractures et même d'atteintes dues à la maladie d'Alzheimer [15].

En évaluant différentes caractéristiques cliniques et globales, ces outils peuvent aider au diagnostic et à la prédiction/prévision de certaines pathologies comme des cancers [7, 16]. Une étude comparative a souligné leur valeur ajoutée dans la démarche diagnostique de cancers de la peau, l'analyse par l'IA d'images issues de biopsies, surpassant en vitesse et en exactitude la plupart des techniques conventionnelles [17]. Et même si pour l'heure, le diagnostic du médecin, assisté de ces techniques, reste le plus précis et fiable [18], le binôme



Figure 1. L'intérêt pour les praticiens.

fonctionnel, praticien/IA apparaît comme précieux dans des situations complexes, et semble appelé à se développer dans un avenir proche. Autre apport important, ces outils permettent une collecte exhaustive et standardisée de données médicales complexes et aident à leur interprétation dans le cadre de l'analyse et de la gestion de l'état de santé d'un individu et de potentielles atteintes à venir [19].

Les médecins sont aujourd'hui victimes de la progression vertigineuse des connaissances médicales (le temps de doublement des connaissances médicales en 1950 était de 50 ans, en 2010 de 3,5 ans et en 2020, il devrait être de seulement 73 jours) [20]. Cette augmentation explosive est plus rapide que nos capacités à les assimiler et à les appliquer efficacement, d'où l'utilité d'outils comme le *deep learning*. Compte tenu de l'avancée rapide dans ces domaines, il est légitime d'anticiper que le *deep learning*, qui, pour certaines applications, atteint déjà une précision comparable, voire meilleure que celle du diagnostic d'un médecin non-assisté [18], continuera à s'améliorer. Son application clinique, sous forme d'algorithmes d'analyse et de soutiens décisionnels, jumelée au savoir-faire du praticien, permettra ainsi d'affiner le diagnostic, de diminuer le nombre d'erreurs et d'optimiser la prise en charge du malade et l'orientation rapide et personnalisée du processus thérapeutique.

Ainsi, ces nouveaux outils, par l'analyse de données diverses, assisteront le médecin en fournissant des informations personnelles, précises et fiables.

### ... Pour la recherche

Le développement des intelligences artificielles permet de réduire les coûts et durées des processus de recherche. Par exemple, l'analyse d'un grand nombre de données génomiques par des IA facilite

la détection de mutations (mais pas encore sa validation fonctionnelle pour l'instant), accélérant ainsi la découverte d'options thérapeutiques adaptées et individualisées.

D'autre part, grâce aux réseaux sociaux (Twitter, Facebook, etc.), un très grand nombre de données épidémiologiques peuvent être recueillies. Leur analyse pourrait permettre d'améliorer les connaissances en santé publique et de surveiller et anticiper le développement de certaines maladies [21], l'efficacité des thérapies administrées [22] ou même d'identifier des réactions indésirables dues à l'utilisation de certains médicaments [23]. La recherche médicamenteuse pourrait ainsi, elle aussi, profiter de ces outils. L'analyse de données « omics » permettrait non seulement l'identification de nouveaux biomarqueurs représentatifs de pathologies mais aussi de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de médicaments plus efficaces. Ainsi, grâce à l'analyse de 70 000 articles scientifiques par une IA, des protéines associées à de nombreux cancers ont pu être identifiées [24]. Cette découverte, pour autant qu'elle ait pu être faite, aurait pris des années si elle avait été réalisée par des moyens humains.

### ... Pour les patients

Certains patients n'ont pas attendu l'arrivée de la médecine de précision pour se mobiliser et s'engager dans la prise en charge de leur propre santé. Internet permet de consulter diverses sources d'informations.

« Dr Google », par exemple, bien que loin de l'expertise médicale, est à la portée de tous. D'autres moyens abondent, comme le marché du *Direct-to-Consumers* (D2C) dont la société *23andMe* qui propose une analyse génétique est sans doute l'archétype. Les associations de patients peuvent influencer et faire avancer l'état des connaissances [22].

Les objets connectés (ECG, glucomètre, tensiomètre, podomètre, polysomnographe, etc. dont les nombre et champs d'applications ne cessent de croître) permettent aussi de collecter des données de santé brutes, longitudinales et segmentées accessibles aux patients comme à leurs médecins. L'analyse de ces informations pourrait permettre au praticien d'améliorer ses connaissances sur la santé du patient, et à ce dernier de s'impliquer durablement dans la dynamique de sa propre santé et de prendre les mesures requises pour la préserver [8].

Certaines applications permettent déjà de réaliser des pré-diagnos-tics en temps réel et de conseiller le patient pour mieux réguler ses constantes vitales et prévenir les complications [25].

### Une nomenclature commune

Les données médicales et personnelles des patients sont par essence complexes, et hétérogènes. Elles se présentent sous de multiples formats. Leur analyse requiert une harmonisation cruciale. Il est donc impératif d'assurer l'interopérabilité – notion transversale qui permet à divers outils ou systèmes technologiques de pouvoir communiquer [26] – entre, par exemple, les langages médicaux, biologique, génétique, le vocabulaire formel ou informel et la grammaire irrégulière, les textes ou les images. L'IA doit en effet maîtriser un vocabulaire contrôlé et normalisé afin de décrire les relations entre chaque langage. *Snomed* ([www.snomed.org/snomed-ct](http://www.snomed.org/snomed-ct)) ou *Human Phenotype Ontology* (<http://human-phenotype-ontology.github.io/about.html>) sont des exemples de standards de nomenclature que l'IA doit pouvoir gérer. Des normes d'interopérabilité pour les échanges entre applications du domaine de la santé existent déjà – comme la norme HL7 (*Health Level Seven* ; <http://www.hl7.org/>) – qui favorisent l'intégration de données d'origines diverses au sein de l'IA. Ces normes dites « sémantiques » structurent et codifient les données et le vocabulaire, à des fins d'interprétation et d'interopérabilité.

### Les maladies neuromusculaires

L'IA dispose d'un potentiel encore peu exploité comme outil d'appoint pour la gestion des maladies génétiques. Pour les maladies rares, la base de données OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) qui recense les gènes humains et phénotypes associés, dénombre à ce jour plus de 8 000 phénotypes dont environ 6 000 ont des bases moléculaires connues, et près de 4 000 gènes mutés liés à ces phénotypes ont été identifiés [27, 28]. Cette liste se rallonge chaque année de quelques 50 nouveaux gènes [28]. Cette accélération dans la croissance de la connaissance de l'étiologie génétique est due essentiellement aux développements des techniques de séquençage génomique et à la réduction des coûts afférents.

Devant la variabilité majeure des expressions pathologiques et la difficulté de la validation formelle au niveau fonctionnel, les relations phénotypes-génotypes restent cependant complexes, requérant *in fine* une expertise médicale pour les définir. Pour certains de ces gènes, une mutation peut conduire à plus d'une pathologie. D'autre part, certains patients sont porteurs de mutations dans différents gènes, responsables de caractéristiques cliniques souvent floues et difficiles à classer.

Dans OMIM, on dénombre ainsi plus de 200 maladies neuromusculaires qui diffèrent par leurs causes (génétiques, auto-immunes, inflammatoires, etc.), zones d'atteintes (cellules musculaires, jonctions neuromusculaires, etc.), conséquences (orthopédiques, cardiaques, respiratoires, digestives, etc.) et gravité sur l'organisme des patients [29].

### L'intérêt du *deep learning* pour les maladies neuromusculaires

#### À travers le suivi des symptômes

Le parcours diagnostique des maladies neuromusculaires est très variable. Certains tableaux cliniques atypiques peuvent compliquer la tâche du médecin et nécessiter une multitude d'examen complémentaires, plus ou moins lourds et coûteux. Dans certains cas, un laps de temps de plusieurs mois, voire plusieurs années, peut séparer la première consultation de l'établissement du diagnostic. Certains patients atteints de maladies rares attendent même près de 4 ans avant que ne commence la démarche de recherche de diagnostic [30]. Cette errance diagnostique est souvent due à la rareté de ces maladies et à un manque de formation dans leur domaine. D'après les résultats d'une enquête portée par l'AFM-Téléthon (Symposium AFM-Téléthon/FILNEMUS, congrès Myology 2016, Lyon) à destination des malades atteints de maladies neuromusculaires sans diagnostic précis, 288 participants ont répondu être en errance depuis en moyenne plus de 16 ans (25 % sont en errance depuis plus de 20 ans, 50 % sont en errance depuis plus de 10 ans).

En analysant les symptômes des patients et en examinant les bases de données de ces symptômes, l'IA pourrait apporter des solutions à ces problématiques et seconder le médecin dans le choix des investigations ou des avis spécialisés à demander.

Ces données forment une masse d'informations considérable dont l'augmentation rapide rend l'assimilation de la mise à jour difficile. L'utilisation de l'IA, nourrie par ces jeux de données, permettrait au médecin d'être non seulement constamment tenu au courant des dernières avancées, mais aussi d'être plus efficace, plus

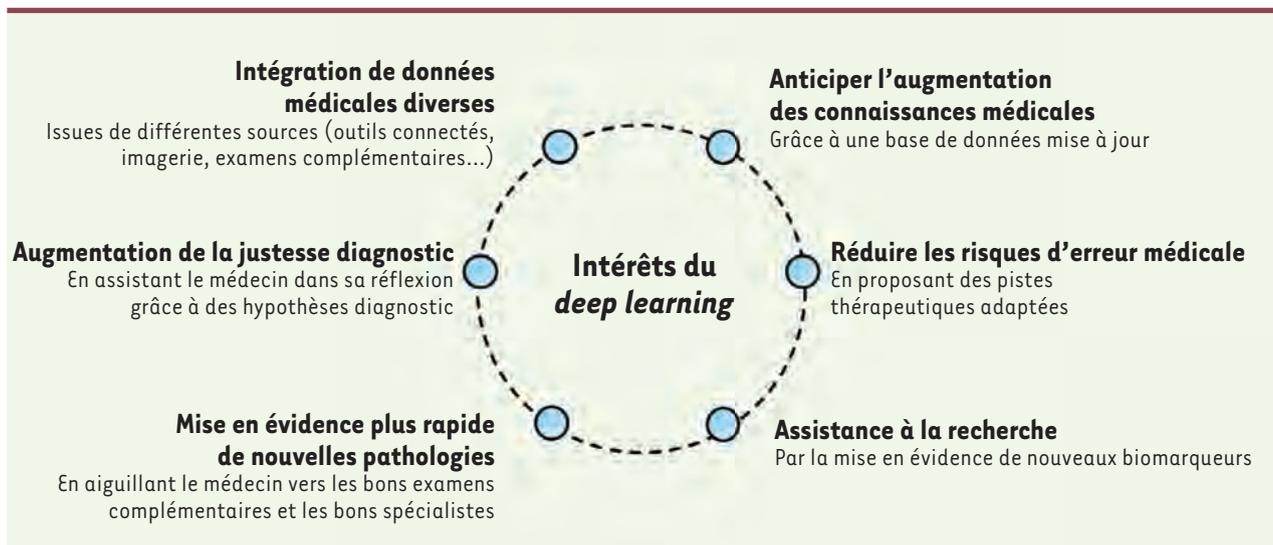


Figure 2. Les intérêts du deep learning.

précis dans son diagnostic et plus focalisé dans la prise en charge à mettre en place.

### L'intégration et la standardisation des données

Pour qu'une « intelligence artificielle », utilisant des algorithmes de deep learning, puisse analyser et interpréter des données associées aux pathologies neuromusculaires, il est fondamental de lui proposer un apprentissage sur des informations médicales pertinentes [31].

Pour cela on peut aborder les choses suivant deux approches différentes : la première est basée sur la quantité d'informations présentes dans les bases de données (« data-driven » [19]), la seconde sur la qualité de ces données (« goal-driven » [32]).

Dans le premier cas, les différents algorithmes se servent de la masse des données pour analyser et proposer différents résultats. Or, dans le cas des maladies neuromusculaires, souvent orphelines, le problème majeur est la rareté des données [31].

Dans le deuxième cas, les informations fournies par la base de données doivent d'être les plus pertinentes possibles. Pour cela, il est nécessaire de faire entrer dans la boucle une « intégration » supervisée. Afin d'éviter les erreurs et les biais issus de données incomplètes ou partiellement exactes, la base de données doit contenir aussi bien les tableaux cliniques de chaque pathologie que les données épidémiologiques, les examens complémentaires associés à chaque pathologie, les données génétiques, les avancées de la recherche, etc.

Dans le but de valider la base de données, il semble nécessaire que des experts spécialisés dans ce domaine interviennent pour en consolider l'architecture en contrôlant les liens entre les différentes données entrées, confirmer que les corrélations entre elles sont légitimes et exploitables et vérifier la bonne nomenclature et terminologie. Dans le cadre du Programme d'action communautaire de l'UE en santé publique, la Commission européenne a cofinancé EPIRARE (*European Platform for Rare Disease Registries*) un projet sur les registres des

maladies rares qui a débuté officiellement le 15 avril 2011.

Cette intégration de données supervisée, appelée « standard d'intégration », est basée sur l'expérience de médecins experts qui retranscrivent leur raisonnement clinique et choisissent les données à utiliser lors de l'apprentissage. Cette étape est fondamentale pour que l'IA puisse ensuite « s'entraîner » à raisonner pour finalement proposer des résultats cohérents. Cette intervention humaine dans la structuration de la base de données par l'utilisation de « labels » (catégories), induit un « biais » humain. Avec le temps et l'incrémentation de la base de données, ce biais pourrait être réduit, voire supprimé, faisant alors tendre l'IA vers une approche « data-driven ».

### Réaliser un suivi médical, reproductible, fiable et expertisé

L'intégration de symptômes par le patient lui permettrait d'enregistrer ses propres données de santé sous la forme d'un carnet de santé virtuel et ainsi mieux renseigner le système médical sur son état général. L'IA pourrait aussi, grâce à l'analyse des données, détecter une éventuelle dégradation et ainsi avertir le patient ou le médecin.

De plus, l'analyse de ces données de santé, comparées aux données épidémiologiques présentes dans la base de données de l'IA, pourra aider le médecin à affiner son diagnostic. En effet, en comparant les probabilités et prévalences de pathologies associées à des tableaux cliniques assez similaires, l'IA pourra indiquer instantanément au médecin quel type de pathologie serait la plus probable chez un patient donné.

## Limites

Le monde médical utilise et utilisera de plus en plus l'Intelligence Artificielle. Quant à la médecine elle aura tendance à se personnaliser toujours plus.

Il n'en reste pas moins que le concept actuel de « médecine personnalisée », tel que nous l'avons décrit tout comme le décrivent de multiples publications, même s'il suscite un grand enthousiasme, n'est pas encore une réalité. Et malgré les succès initiaux, l'ampleur et l'étendue de ses champs d'action ne sont pas encore connues. Seul l'avenir apportera des réponses. Le débat est ouvert.

Une série d'interrogations se posent déjà, qu'il s'agisse de la confidentialité et la sécurité des données médicales enregistrées dans les bases de données ou des questions éthiques comme celles concernant les limites de ce qui peut ou doit être dit au patient, à tout moment, y compris au moment de découvertes fortuites.

L'opacité de certains raisonnements algorithmiques liés aux IA ainsi que le risque éventuel d'une dérive vers une (dé)responsabilisation médicale sont aussi des sujets nécessitant un cadre éthique bien défini.

## Conclusion

La médecine actuelle fait face à de nombreux défis - immense quantité de données médicales à mémoriser, découverte de nouvelles pathologies et de nouveaux gènes ou de mutations pouvant ralentir l'établissement d'un diagnostic (cause d'errances) - ainsi qu'aux très fortes similarités cliniques pouvant induire des erreurs médicales.

Grâce à l'émergence de la médecine 4P et à l'intervention d'intelligences artificielles capables d'intégrer et analyser différentes données médicales issues de la clinique et de la vie quotidienne, ces difficultés pourraient être, au moins en partie, résolues (Figure 2).

En effet, une IA reliée à une base de données constamment mise à jour, servant d'outil d'appoint au médecin et l'assistant dans sa pratique pourrait, grâce à des algorithmes de soutien décisionnels cliniques (suivant des consensus de protocoles de pratiques normalisés, réalisés et validés par des experts), aider le médecin dans sa démarche diagnostique.

Il est important de souligner que les intelligences artificielles pourraient permettre l'optimisation de nombreuses prises en charge sans pour autant pallier l'expertise médicale, l'indispensable relation humaine patient-praticien, la responsabilité du diagnostic et le choix thérapeutique. Cette association médecin-IA permettrait alors, grâce à des algorithmes décisionnels de pointe mis au point avec l'aide d'experts, de réaliser une analyse continue des données médicales améliorant ainsi l'ensemble de la prise en charge du malade. ♦

**The potential of artificial intelligence in myology: a viewpoint from a non-robot**

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le Professeur Bruno Eymard et Jean-Yves Hogrel pour leur soutien et le Professeur Jean-Claude Kaplan pour sa relecture attentive.

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Medicine USNLo. What is precision medicine? April 4, 2017.
2. Hawgood S, Hook-Barnard IG, O'Brien TC, Yamamoto KR. Precision medicine: Beyond the inflection point. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 300ps17.
3. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *Nat Biotechnol* 2012 ; 29 : 613-24.
4. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 346ra92.
5. Ghasemi M, Nabipour I, Omrani A, et al. Precision medicine and molecular imaging: new targeted approaches toward cancer therapeutic and diagnosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016 ; 6 : 310-27.
6. Martin SD, Coukos G, Holt RA, Nelson BH. Targeting the undruggable: immunotherapy meets personalized oncology in the genomic era. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 2367-74.
7. Mohebian MR, Marateb HR, Mansourian M, et al. A hybrid computer-aided-diagnosis system for prediction of breast cancer recurrence (HPBCR) using optimized ensemble learning. *Comput Struct Biotechnol J* 2017 ; 15 : 75-85.
8. Beckmann E, Vignaux JJ. Les objets connectés peuvent-ils aider les patients atteints de pathologies neuromusculaires ? *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 (hs2) : 22-6.
9. Hood L, Auffray C. Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Med* 2013 ; 5 : 110.
10. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst* 2014 ; 2 : 3.
11. Tual M. Comment le « deep learning » révolutionne l'intelligence artificielle. *Le Monde* 24.07.2015.
12. Nasr-Esfahani E, Samavi S, Karimi N, et al. Melanoma detection by analysis of clinical images using convolutional neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016 ; 2016 : 1373-6.
13. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanahally A, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: a deep learning approach for quantifying tumor extent. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 46450.
14. Meyer S, Mueller K, Stuke K, et al. Predicting behavioral variant frontotemporal dementia with pattern classification in multi-center structural MRI data. *Neuroimage Clin* 2017 ; 14 : 656-62.
15. Saman Sarraf DDD, John A.E. Anderson, Ghassem Tofighi. DeepAD: Alzheimer's disease classification via deep convolutional neural networks using MRI and fMRI. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* 2016.
16. Vandenberghe ME, Scott ML, Scorer PW, et al. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 45938.
17. Masood A, Al-Jumaily A. Semi-advised learning model for skin cancer diagnosis based on histopathological images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016 ; 2016 : 631-4.
18. Wang J. Deep learning based diagnostics: unlocking a \$16 billion market. Ark Inves, December 2016 (available from: <https://ark-invest.com/research/deep-learning-based-diagnostics>).
19. Miotto R, Li L, Kidd BA, Dudley JT. Deep patient: an unsupervised representation to predict the future of patients from the electronic health records. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 26094.
20. Densen P. Challenges and opportunities facing medical education. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2011 ; 122 : 48-58.
21. Zhao L, Chen J, Chen F, et al. Social media nested epidemic simulation via online semi-supervised deep learning. *Proc IEEE Int Conf Data Min* 2015 ; 2015 : 639-48.
22. Wicks P. Could digital patient communities be the launch pad for patient-centric trial design? *Trials* 2014 ; 15 : 172.
23. Cocos A, Fiks AG, Masino AJ. Deep learning for pharmacovigilance: recurrent neural network architectures for labeling adverse drug reactions in Twitter posts. *J Am Med Inform Assoc* 2017 24 : 813-21.
24. Picton G. Study shows promise in automated reasoning, hypothesis generation over complete medical literature. Baylor College of Medicine, 2014, Aug 25 (Available from: [https://www.bcm.edu/news/research/automated-reasoning-hypothesis-generation?cm\\_cm\\_uid=4627248008121488885617&cm\\_msc\\_uid\\_50200000=1493398142](https://www.bcm.edu/news/research/automated-reasoning-hypothesis-generation?cm_cm_uid=4627248008121488885617&cm_msc_uid_50200000=1493398142)).



## RÉFÉRENCES

25. BewellConnect. Santé - Mieux connaître les risques pour mieux les prévenir (Available from: <https://bewell-connect.com/sante/>).
26. HIMSS. What is Interoperability? 2013 (available from: <http://www.himss.org/library/interoperability-standards/what-is-interoperability>).
27. OMIM Gene Map Statistics [Internet]. Updated September 20<sup>th</sup>, 2017 (available from: <https://www.omim.org/statistics/geneMap>).
28. OMIM Update List [Internet]. 2017 (available from : <https://www.omim.org/statistics/update>).
29. AFM-Téléthon. Maladies neuromusculaires 2016 (available from: <http://www.afm-telethon.fr/maladies-neuromusculaires-6676>).
30. Donnart A. L'errance de diagnostic-Erradiag, résultats de l'enquête sur l'errance diagnostique: alliances maladies rares (available from : <http://www.alliance-maladies-rares.org/lerrance-de-diagnostic/>).
31. Travers Ching DSHA. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *BioRxiv* 2017, May 28.
32. Ingo Schnabel MP. *Goal-driven software development*. In : Society IC, ed. Proceedings of the 30<sup>th</sup> Annual IEEE/NASA Software Engineering Workshop, April 24-28, 2006.

### TIRÉS À PART

E. Beckmann

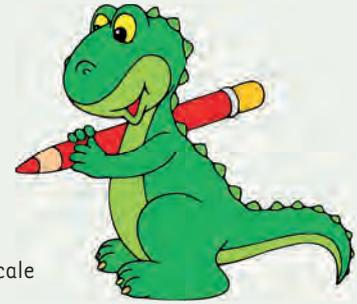
#### « Un bémol du Dinosaur émérite »

##### « A word of caution from the Emeritus Dinosaur »

Bien qu'il ne relève pas spécifiquement de la myologie, le sujet abordé dans le texte précédent nous a paru mériter d'être proposé à notre lectorat, pour son importance et pour les qualités pédagogiques de l'exposé. Néanmoins il nous paraît nécessaire de souligner que, à l'exception de l'imagerie et de la morphologie, les performances qui sont annoncées ici sont encore du domaine de la conjecture. Les prendre pour des faits accomplis serait donner du crédit à une vision très à la mode selon laquelle la pratique médicale pourrait se réduire à des traitements algorithmiques.

Craig Venter, le sulfureux fondateur de la compagnie HLI (Human Longevity, Inc), qui prétend repousser les limites de la vie par une utilisation massive des données génomiques, est le chantre de cette nouvelle médecine « science des données étayée par la clinique », qui remplacerait l'ancienne médecine, « science clinique étayée par des données » (<https://www.humanlongevity.com/wp-content/uploads/HLI-FactSheet.pdf>).

*Je renvoie aussi le lecteur au pénétrant article de Siddharta Mukherjee « A.I. VERSUS M.D. » paru dans The New Yorker le 3 avril 2017 (<https://www.newyorker.com/magazine/2017/04/03/ai-versus-md>)*



**Jean-Claude Kaplan**

Institut Cochin, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France.

[jeanclaude.kaplan@gmail.com](mailto:jeanclaude.kaplan@gmail.com)

**SAVE THE DATE** July 6 - 10, 2018 | Vienna, Austria

**ICNMD 2018** 15TH INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROMUSCULAR DISEASES  
[www.icnmd2018.org](http://www.icnmd2018.org)

WIFI LOGN  
 Ludwig Boltzmann Institute  
 Experimental and Clinical Traumatology

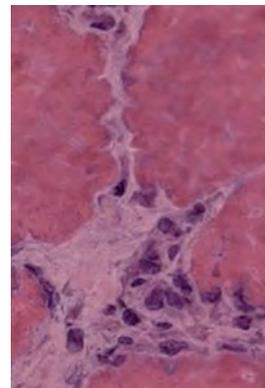
> Le cadre nosologique des myopathies inflammatoires (MI) a évolué. L'objectif était de comparer la répartition de ces MI entre diagnostic initial et après relecture avec application des classifications récentes. Ont été inclus les 28 patients suivis à Bordeaux avec un diagnostic de MI, ayant eu une biopsie et un bilan entre 2012 et 2014. Parmi eux, 18 % avaient un auto-anticorps spécifique. Tous ont été traités par corticoïdes, plus de 3/4 par immunosuppresseurs. Initialement on retrouve une majorité de polymyosite (PM) et dermatomyosite (DM). Après relecture, 39 % sont classés comme myosite de chevauchement (MC), 25 % comme DM et la part des myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) augmente à 18 %. Sous réserve d'un travail rétrospectif, les données concordent avec la littérature : haute prévalence des MC, sous-estimation des MNAI, intérêt d'individualiser les groupes de patients de moins bon pronostic. <

Le cadre nosologique des MI connaît d'importantes évolutions avec l'individualisation d'entités comme les MNAI ou le syndrome des anti-synthétases (AS). La découverte de nouveaux auto-anticorps (AAC) et l'amélioration des techniques histologiques participent à une meilleure connaissance des MI. Une nouvelle classification a été proposée [1] avec un intérêt diagnostique mais aussi pronostique et thérapeutique [2]. Cliniquement les MI se présentent par un déficit moteur proximal subaigu avec myalgies. Les troubles de la déglutition et respiratoires ne sont pas rares. Le diagnostic repose sur la clinique, l'élévation franche des CK, éventuellement l'imagerie mais surtout sur la réalisation d'une biopsie musculaire (BM). Longtemps on a distingué les dermatomyosites (DM) et les polymyosites (PM). Cette classification a été remise en cause par la découverte de nouveaux AAC et le démantèlement d'entités spécifiques, la PM « isolée » est devenue rare [3]. Il est désormais consensuel de classer les MI au sein des entités suivantes : dermato-

## Diagnostic des myopathies inflammatoires au CHU de Bordeaux de 2012 à 2014

### Application des nouvelles classifications

Fanny Duval



Service de neurologie, centre de référence des maladies neuromusculaires, hôpital Pellegrin, CHU, Bordeaux, France.  
fanny.duval@chu-bordeaux.fr

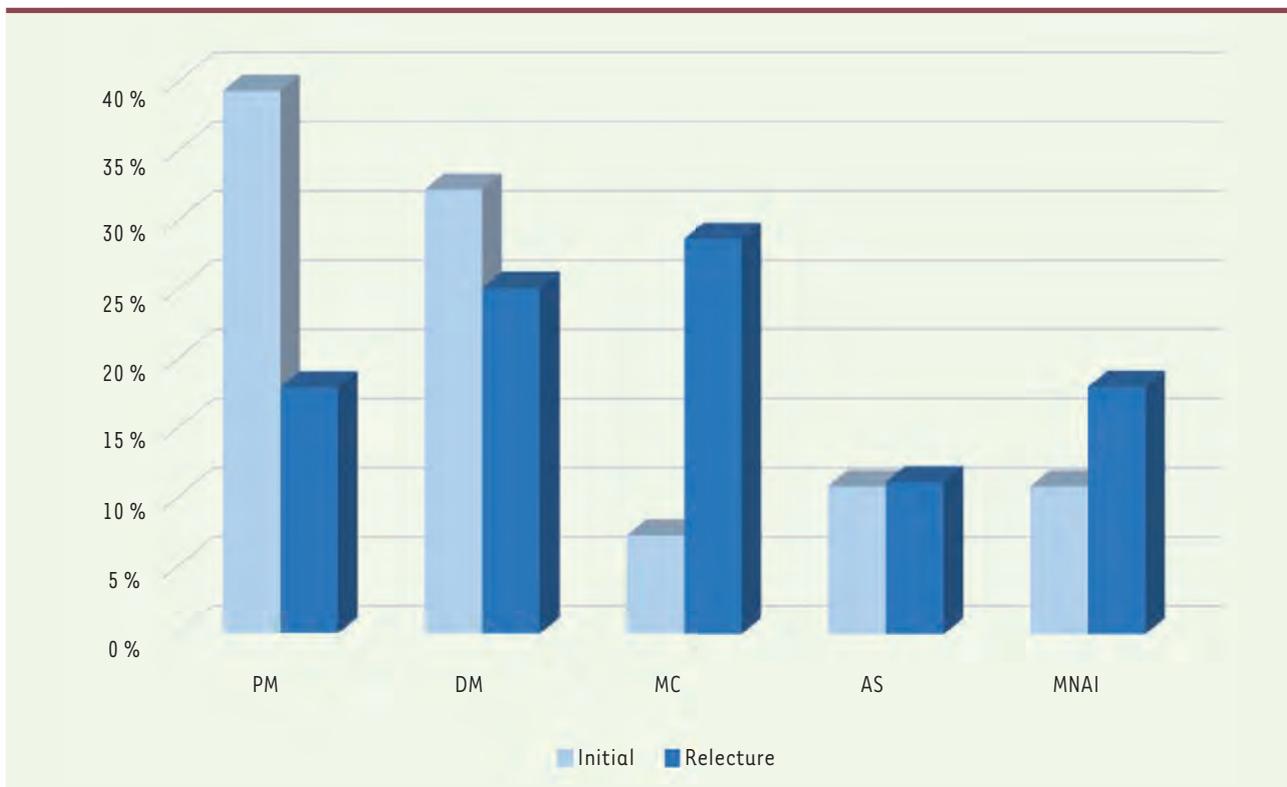
myosites ; myosites de chevauchement [4] classées en trois entités : associées à une connectivite, associées à un AAC non spécifique, syndrome des AS [5] ; PM (définition histologique et absence d'AAC associé ou spécifique) et MNAI [6, 7].

### Méthodes

L'objectif de ce travail monocentrique rétrospectif était d'appliquer les classifications les plus récentes, aux patients suivis au CHU de Bordeaux entre 2012 et 2014 avec un diagnostic de MI primitive, en reprenant l'ensemble du dossier (clinique, biologique, histologique...) et de comparer l'évolution entre le diagnostic retenu initialement à celui retenu après relecture de l'ensemble du dossier. Les myosites à inclusions (IBM) sont exclues de ce travail.

Étaient donc inclus les patients adultes biopsiés entre le 01/01/2012 et le 31/12/2014 avec un diagnostic initial de MI et ayant eu un bilan immunologique étendu. Ont été exclus de ce travail les patients ayant eu un bilan biologique incomplet ou suivis moins de trois mois ainsi que les patients biopsiés mais non suivis sur le CHU, et ceux dont le suivi a permis de retenir un diagnostic autre (IBM, hémopathie, myopathie infectieuse)

Ont été recueillis à partir du dossier informatisé : âge, sexe, service d'origine et présentation clinique, taux de CK initial, résultats du bilan immunologique, résultats de la BM ainsi que les traitements et l'évolution. Pour les dossiers discordants (entre diagnostic initial ana-



**Figure 1. Évolution du diagnostic.** PM : polymyosite ; DM : dermatomyosite ; MC : myosite de chevauchement hors syndrome des anti-synthétases ; AS : syndrome des anti-synthétases ; MNAI : myopathie nécrosante à médiation auto immune.

tomopathologique et celui du clinicien), une relecture a été réalisée par le Pr Martin-Négrier, avec si nécessaire la réalisation de techniques complémentaires non disponibles initialement. L'ensemble des dossiers clinico-biologiques et histologiques a ensuite été rediscuté. Les critères utilisés sont ceux s'appuyant sur les classifications de l'*ENMC international workshop* de 2003 [8] et une publication concernant plus spécifiquement les myosites de chevauchement [9].

Sur les 83 dossiers remplissant les critères sur la période étudiée, 22 ont été exclus (absence de suivi sur le CHU), trois par manque de données, 30 du fait d'un diagnostic final retenu discordant (principalement IBM mais aussi de manière plus anecdotique SLA, GVH musculaire...).

Au final 28 dossiers remplissaient l'ensemble des critères dont une dizaine a nécessité une relecture par l'anatomopathologiste.

## Résultats

Dans cette série, on note 85 % de sujets féminins, l'âge moyen diffère peu entre les deux sexes. Une très large majorité est issue des services de neurologie, de médecine interne et de dermatologie (Figure 1).

85 % des patients avaient un déficit moteur, 15 % des myalgies isolées ou une découverte fortuite d'élévation des CK dans un bilan de connectivité.

25 % avaient une atteinte distale associée et 21 % une atteinte axiale. La moitié avait une atteinte cutanée (uniquement des DM et MC).

21 % avaient une atteinte respiratoire (3 AS, 1 DM, des MC). Le taux moyen de CK était de 3262 U/L (avec des valeurs très variées : de 43 à 16 500 U/L). La présence d'un anticorps anti-antigènes nucléaires solubles était détectée chez 35 % (surtout des anti-SSA). Le panel « dot-myosite » n'apportait une réponse positive que dans 18 % des cas (3 anti-Mi2, 2 anti-PL7). Une imagerie musculaire a été réalisée chez 61 %, (IRM pour 81 % des imageries réalisées) avec des signes évocateurs de MI dans 92 % des cas. 100 % des patients ont reçu une corticothérapie après le diagnostic, 79 % des patients ont reçu au moins un immunosuppresseur, dont 4 ont reçu un traitement par cyclophosphamide. Les IgIV ont été utilisées chez 42 %, en phase initiale ou lors de rechute au sevrage des corticoïdes.

## Discussion

Sur les diagnostics initiaux, on notait une nette prédominance PM suivies par les DM. L'application des critères les plus récents entraîne mécaniquement l'augmentation de la proportion des MC (tous types confondus) qui est la plus représentée, suivie par les DM. Cet élément est concordant avec les séries rapportées dans la littérature [1]. Il reste 5 cas étiquetés PM, qui ne

présentent pas de signes cutanés, pas de stigmates d'auto-immunité sur le plan biologique, pas d'argument histologique ou évolutif pour un autre diagnostic. Le taux de patients ayant une positivité pour un AAC paraît faible comparé aux chiffres avancés jusqu'à 80 % de positivité dans certaines séries [10]. Les titres les plus élevés pour les AAC non spécifiques se retrouvent dans le cadre des MC. Se pose donc la question de la sensibilité des techniques immunologiques utilisées et de la recherche exhaustive de signes en faveur d'une connectivité chez ces patients, ce taux de PM restant supérieur à ceux avancés dans les articles les plus récents.

La relecture de certaines biopsies et la réalisation de techniques complémentaires en immuno-histochimie (C5-b9...) a permis d'affiner ou de corriger certains diagnostics sur le plan histologique. Néanmoins aucune de ces techniques n'est totalement sensible [11, 12] et la relecture des dossiers montre que tous les critères histologiques ne sont pas présents, même avec des tableaux cliniques typiques. Chez plusieurs patients, le marquage du CMH de classe I était peu évocateur d'une myopathie inflammatoire alors que le reste du tableau l'était. Cela illustre la nécessité d'utiliser des techniques complémentaires et du dialogue anatomopathologiste/cliniciens.

De par son caractère rétrospectif et des critères d'exclusions stricts sur le plan de la complétude des données clinico-biologiques il existe un probable biais de sélection avec probable sous-estimation de la catégorie MNAI et des anti-synthétases. On peut aussi s'interroger sur la sous-représentation des formes sévères ou paranéoplasiques dans cette série, là aussi par un possible biais de recrutement.

Ce travail illustre les difficultés diagnostiques parfois posées par les MI. La plupart des caractéristiques des patients de cette série est concordante avec les données de la littérature, néanmoins du fait d'un probable biais de sélection, elle en diffère par une moindre sévérité.

## En conclusion

L'application des classifications les plus récentes aboutit à une répartition différente des patients avec une diminution PM et une plus grande fréquence MC, ce qui est concordant avec les données de la littérature. La meilleure connaissance des spécificités de certains syndromes comme ceux des anti-synthétases ou les MNAI, tant sur le plan clinique que biologique et histologique apportera probablement encore des modifications à cette répartition au cours des années à venir. L'intérêt principal reste à aboutir à des groupes plus homogènes de patients ayant des caractéristiques évolutives spécifiques, afin d'en optimiser le suivi et le traitement. La discussion du dossier clinique et biologique avec l'anatomopathologiste paraît donc primordiale dans cette optique. L'utilisation en routine de nouveaux immunomarquages apporte des éléments supplémentaires, de même que l'élargissement des panels sanguins d'auto-anticorps détectés. Cependant le diagnostic reste posé sur un faisceau d'arguments, aucune technique n'étant totalement sensible et spécifique. L'utilisation de bases de données dédiées alimentées de manière prospective permettrait probablement une meilleure connaissance de la répartition, de l'incidence et du profil évolutif de ces patients.

## Diagnosis of inflammatory myopathies at the CHU Bordeaux from 2012 to 2014: implementation of novel classifications

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Benveniste O. Acquired inflammatory myopathies: interest of specific autoantibodies for their classification. *Rev Prat* 2015 ; 65 : 607-12.
2. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2010 ; 10 : 346-52.
3. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology* 2003 ; 61 : 288-9.
4. Allenbach Y, Benveniste O. Auto-anticorps au cours des myosites. *Rev Med Interne* 2014 ; 35 : 437-43.
5. Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, et al. Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine (Baltimore)* 2014 ; 93 : 318-32.
6. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 367-71.
7. Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies: a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012 ; 38 : 632-46.
8. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014 ; 93 : 150-7.
9. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119<sup>th</sup> ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004 ; 14 : 337-45.
10. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005 ; 84 : 231-49.
11. Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 343-54.
12. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, et al. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 2015 ; 51 : 253-8.



**Abonnez-vous  
à médecine/sciences**

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

TIRÉS À PART  
F. Duval

> La prise en charge précoce en médecine physique et réadaptation des patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth est indispensable pour limiter les conséquences de la maladie et tenter de ralentir son évolution [1, 2]. Elle comprend kinésithérapie - qualité de l'équilibre, prévention des chutes, limitation de la fatigue à la marche, maintien d'un périmètre de déplacement efficace, endurance - et ergothérapie - efficacité de la préhension, maintien d'une autonomie fonctionnelle. L'éducation du patient à son auto-entretien est un enjeu sur le long terme. Les mots clés sont étirements, postures, maintien des amplitudes articulaires, renforcement musculaire, endurance et travail proprioceptif. Cet article s'appuie sur l'expérience de l'hôpital de jour du service de Rééducation Neuro-Orthopédique de l'hôpital Rothschild, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. <

### Bilans analytiques et fonctionnels, équilibre et marche, préhension et autonomie fonctionnelle

Toute prise en charge commence par des bilans articulaires (orteils, pieds et chevilles, mais aussi genoux, hanches et rachis, mains et membres supérieurs), musculaires, sensitifs (superficiel et surtout profond) et fonctionnels : qualité et quantité de marche, test sur 3 mètres (*Time up and Go test*) ou marche pendant 6 minutes (TM6), test d'équilibre monopodal, *Functional Reach Test*, marche « funambule », périmètre fonctionnel de marche (utilisation d'aides techniques, canne simple, canne anglaise, déambulateur, rollator), accès aux terrains irréguliers, montée et descente des escaliers (en enchaînant, marche par marche, avec ou sans aide des rampes). L'échelle d'évaluation de l'équilibre de Berg - 14 items côtés de 0 à 4 (Norme 56) - donne

## Maladie de Charcot-Marie-Tooth

### Éléments de rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, ergothérapie

Patrick Sautreuil<sup>1</sup>, Delphine Delorme<sup>1</sup>, Anne Baron<sup>2</sup>, Michèle Mane<sup>1</sup>, Besma Missaoui<sup>1</sup>, Philippe Thoumie<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Service de Rééducation Neuro-orthopédique, Hôpital Rothschild, Paris, France.  
<sup>2</sup>Samsah APF, Montpellier, France.  
[patrick2sautreuil@gmail.com](mailto:patrick2sautreuil@gmail.com)

une valeur globale. Les pieds sont évalués au niveau podologique et de leur chaussage [3]. Les mains et la préhension sont évaluées en ergothérapie.

### Bilans instrumentaux

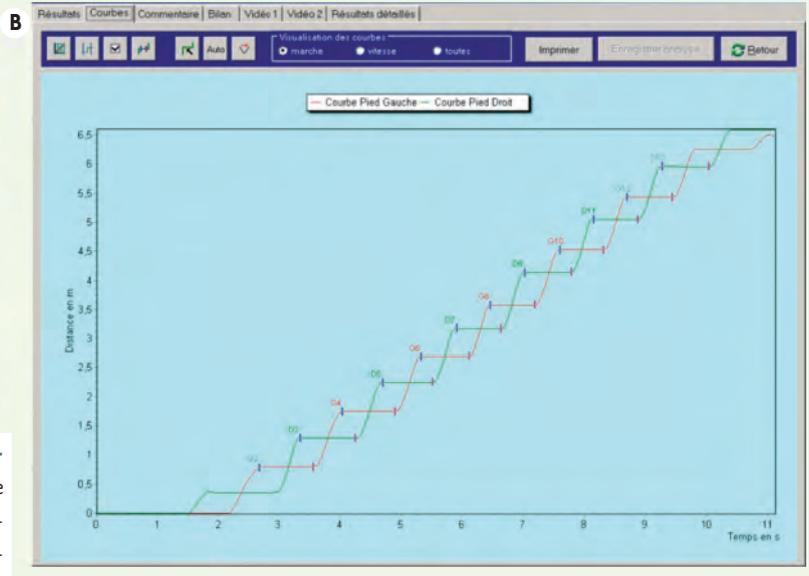
Les bilans sont également instrumentaux : bilan de l'équilibre sur plate-forme de stabilométrie (yeux ouverts puis fermés, sur sol dur, sur mousse) ; bilan de la marche avec un Locomètre (rythme, amplitude du pas, symétrie, *Figure 1*) ; isocinétisme (évaluation du couple fléchisseurs/extenseurs des genoux et du rachis).

### Proprioception

L'atteinte sensitive profonde affecte l'équilibre et la marche. Elle est évaluée cliniquement à l'aide d'un diapason et de la perception du mouvement des articulations.

L'équilibre s'évalue avec une plateforme de stabilométrie (Satel<sup>®</sup>, *Figure 2A*) : sur sol dur puis sur mousse yeux ouverts et fermés (51,2 secondes), sur sol dur yeux ouverts, penché en avant puis en arrière (12 secondes). La plateforme enregistre la projection du centre des pressions. Le programme calcule le quotient de Romberg (surface





**Figure 1. A. Évaluation de la marche avec le Locomètre Satel.** Un fil accroché à chaque pied enregistre les principaux paramètres : cadence, symétrie, longueur d'enjambée, temps d'appui et temps de balancement, vitesse. **B. Exemple de courbe obtenue avec le Locomètre Satel :** mesure de la longueur du pas, de la symétrie, de la vitesse de déplacement (en rouge : jambe gauche ; en vert : jambe droite).



**Figure 2. Plateforme Satel. A.** Évaluation de l'équilibre sur plateau instable (ici dans le sens antéro-postérieur) et affichage sur l'écran mural des résultats (fréquence des oscillations, fonction FFT ou Fast Fourier Transformation). **B.** Plateforme Satel utilisée comme outil de rééducation de l'équilibre (exemple d'exercice visant à maintenir le carré rouge à l'intérieur d'une bande en zigzag qui défile verticalement).

du déplacement du centre de pression yeux fermés/yeux ouverts) et le quotient plantaire (surface sur mousse/sol dur). La plateforme différencie les appuis sur les pieds droit et gauche et permet de mettre en évidence des asymétries d'appui et d'équilibre.

Le même outil est utilisé pour la rééducation proprioceptive et de l'équilibre (Figure 2B). La répétition des enregistrements permet d'évaluer et de documenter l'évolution.

### Isocinétisme

La rééducation sur machine isocinétique concerne les genoux (muscles ischio-jambiers et quadriceps) et les extenseurs/fléchisseurs du rachis

(Figures 3 et 4). Le travail musculaire se fait en travail concentrique (rapprochement des extrémités musculaires, équivalent pour les quadriceps, à monter des escaliers) ou en excentrique (éloignement des extrémités du muscle, freinage, comme dans la descente des escaliers).

### Marche sur tapis roulant

La déambulation sur tapis roulant permet de faire varier et d'évaluer vitesse, pente et durée. On peut ainsi estimer le périmètre de marche, étalonner la fatigabilité et travailler l'endurance.



Figure 3. Évaluation isocinétique du genou droit (concentrique ou excentrique).



Figure 5. Vibralgic® (utilisé ici chez une patiente atteinte de sclérose en plaques).

### Travail sur cyclo ergomètre

Autre composante de la rééducation (dont certains patients s'équipent à domicile), le travail sur cyclo ergomètre est destiné aux membres inférieurs et/ou aux membres supérieurs (Figure 4).

Parmi les autres composantes de la rééducation, signalons la stimulation sensitive de la peau plantaire avec le Vibralgic® [4] (Figure 5).



Figure 4. Travail couplé des membres supérieurs et inférieurs sur Motomed®.

### Rééducation proprioceptive et parcours de marche

La rééducation proprioceptive consiste à faire marcher les patients sur des matériaux de textures et de densités différentes, sur des surfaces instables (trampolines), les yeux ouverts ou fermés ou bien encore avec des lunettes qui occultent une partie du champ visuel (inférieur ++). Cela permet de ré-enrichir des informations proprioceptives insuffisantes (versant sensitif de la maladie) jusqu'alors compensées par la vue. Même si, parallèlement au vieillissement, la qualité de la vue diminue, elle reste dans l'équilibre et la marche prédominante surtout en cas de déficit sensitif profond. La qualité et la complexité des parcours sont fonction de l'imagination du kinésithérapeute (Figure 6).

### Relaxation

Le travail musculaire provoque des courbatures qui sont atténuées ou prévenues par l'utilisation d'un appareil qui réalise des vibrations à effet massant, le Fleximatic®.

### Auto-entretien de la marche

Le patient a l'obligation de poursuivre dans sa vie quotidienne les exercices appris en rééducation (postures, étirements) et d'entretenir son périmètre de marche.



**Figure 6. A. Parcours varié parsemé de difficultés** : marche sur des matériaux de textures et densité différentes, cônes à déplacer obligeant à contrôler son équilibre, passage par un trampoline, etc. **B. Marche protégée en barre parallèle avec travail de l'équilibre axial** : boule dans une assiette, objet à garder sur la tête, obstacle à enjamber...



**Figure 7. Jeune patient atteint de la CMT récemment opéré de ses pieds creux.** Stimulation plantaire avec des boules à picots.

Parmi les auto-exercices conseillés, un accessoire fait de boules à picots réalise une stimulation sensitive superficielle de la plante des pieds (Figure 7).

### Ergothérapie : bilan de la préhension

L'ergothérapie a pour rôle de préciser, par des bilans spécifiques, l'atteinte fonctionnelle des membres supérieurs comme par exemple les capacités gestuelles et les préhensions. Il est notamment important de pouvoir évaluer le degré d'atteinte de la musculature intrinsèque des mains (en souplesse, force et endurance) dont le retentissement fonctionnel impacte considérablement les prises fines, en particulier du côté dominant (écriture). L'apparition d'une griffe medio-ulnaire est une des caractéristiques fréquente de l'atteinte des mains dans la CMT.

Les mains et la préhension sont évaluées en ergothérapie : bilan fonctionnel de Kapandji (dont petite et grande courses des pouces), bilan générique du 400 points dont évaluation de la force de préhension (Figure 8A) ; test de dextérité du Purdue Pegboard ou du Nine Hole Pegboard (Figure 8B), bilan gestuel des membres supérieurs. Les différentes sensibilités analytique et fonctionnelle des mains sont également évaluées : sensibilité thermoalgique, sensibilité discriminative (ex : Two Point discrimination test et hand Weinstein™ monofilaments), sensibilité proprioceptive statique et kinesthésique.

L'entretien de la qualité de la préhension est un enjeu pour l'autonomie dans la vie quotidienne. L'entraînement sensitivo-moteur consiste en un reconditionnement de la musculature intrinsèque et des préhensions fines. Au préalable, il est intéressant de faire un travail de détente musculaire de l'ensemble du membre supérieur (dont mobilité et stabilité de la scapula) et



**Figure 8. A.** Évaluation de la force de la pince pouce-index avec le *Pinch Gauge*.  
**B.** Test de dextérité du *Purdue Pegboard*.

d'harmoniser les musculatures intrinsèques/extrinsèques des mains. La fabrication d'orthèses spécifiques et individualisées adaptées à chaque patient peut aider à cette prise de conscience (*Figure 9*).

### Auto-entretien

L'auto-entretien, réalisé quotidiennement selon un programme appris au cours de l'hospitalisation de jour, est un facteur déterminant dans la préservation des capacités de préhension. Il commence par des étirements qui cherchent à éviter en priorité les rétractions des articulations du pouce et des doigts ainsi que du poignet (lutte contre la griffe des doigts et du pouce). En fonction de la force résiduelle des pouces et des mains, des pâtes de dureté différentes sont utilisées pour des prises globales ou orientées : extension des doigts, flexion des intrinsèques, flexion-extension et abduction-opposition du pouce (*Figure 10*). Le patient doit respecter les programmes déterminés lors du bilan ergothérapique et ne pas dépasser un niveau raisonnable de fatigue.

### Le domicile

L'adaptation du domicile en fonction des capacités fonctionnelles des patients entre également dans les compétences des ergothérapeutes



**Figure 9. Entraînement de la préhension fine** : l'orthèse permet de limiter la sur-sollicitation des muscles extrinsèques du pouce en faveur des muscles intrinsèques (petite et grande course du pouce).



**Figure 10. Entraînement de la force avec de la pâte de rééducation.**

qui étudieront les différentes stratégies permettant de réduire les limitations d'activité : stratégies de compensation gestuelle, apport d'aides techniques ou d'aides humaines ou conseils de réagencement architectural.

Il en est de même pour une éventuelle adaptation des activités de loisirs (*Figure 11*), du poste de conduite automobile voire du poste de travail. La réussite de ces projets personnalisés et pluridisciplinaires repose sur la qualité d'échange en réseau (équipes spécialisées, MDPH...).

### Conclusion

La prise en charge en médecine physique et de réadaptation des patients atteints de la maladie de Charcot-



Figure 11. Réentraînement de la dextérité au piano.

Marie-Tooth doit être précoce afin d'établir, après un bilan clinique des déficits articulaires, musculaires et sensitifs, grâce à des appareils dédiés, un programme spécifique pour chaque patient. Réalisée par des médecins de Médecine Physique, des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes, elle garantit la préservation de la qualité de l'équilibre et de la marche, du périmètre de mobilité et des préhensions. Il prévient les chutes aux conséquences souvent catastrophiques. Il maintient une efficacité manuelle qui garantit l'indépendance dans la vie de tous les

jours. Prolongée par l'auto-entretien quotidien, la prise en charge en hôpital de jour, renouvelée régulièrement, est le garant du maintien de la qualité de vie. ♦

### Charcot Marie Tooth disease: principles of rehabilitation, physiotherapy and occupational therapy

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Dimitrova EN, Božinovikj I, Ristovska S, et al. The role of rehabilitation in the management of patients with Charcot-Marie-Tooth disease: report of two cases. *Open Access Maced J Med Sci* 2016 ; 4 : 443-8.
2. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation management of the Charcot-Marie-Tooth syndrome: a systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e3278.
3. Sautreuil P, Mane M, Missaoui B, et al. Premiers chaussages orthétiques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 (hs2) : 17-21.
4. Pazzaglia C, Camerota F, Germanotta M, et al. Efficacy of focal mechanic vibration treatment on balance in Charcot-Marie-Tooth 1A disease: a pilot study. *J Neurol* 2016 ; 263 : 1434-41.

#### TIRÉS À PART

P. Sautreuil

## Programme de l'Hôpital de Jour de l'Hôpital Rothschild dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth

Service de Rééducation Neuro-Orthopédique du Pr Philippe Thoumie en relation  
avec l'Institut de Myologie de la Salpêtrière et le Centre de Référence des Maladies Rares du Kremlin-Bicêtre

Durée de 8 semaines, 2 à 3 séances/semaine.

Fréquence : 1/an ou tous 18 à 24 mois.

Durée 4 h : kinésithérapie, ergothérapie, balnéothérapie, podologie, orthophonie.

**Médical** : Médecine Physique, et, en fonction des besoins, ORL, cardiologue, psychologue, consultation d'Appareillage, Neuro-Acupuncture.

**Évaluation clinique** : testing musculaire, évaluation de la sensibilité profonde au diapason, score pallesthésique (orteils, cheville, genou, hanche). Échelles fonctionnelles : score de Berg, test de marche de 6 minutes, *Time up and Go* test, *Functional Reach* test.

**Évaluation instrumentale** : stabilométrie (sol dur, sur mousse, yeux ouverts, yeux fermés), locométrie, isocinétisme (stabilisateurs du genou : quadriceps et ischio jambiers ; stabilisateurs du rachis : fléchisseurs et extenseurs du tronc).

Programme de rééducation centré sur les étirements, la stimulation de la proprioception et le renforcement musculaire.

Renforcement musculaire aérobie :

- analytique ;
- sur appareil d'isocinétisme.

Endurance : cyclo-ergomètre, tapis de marche.

Parcours de marche yeux ouverts ± amputation du champ visuel supérieur, inférieur, latéral.

Escaliers.

Stimulation sensitive : au niveau de la plante des pieds par le Vibralgic (bénéfice non encore documenté).

Physiothérapie (auto) massage des muscles sollicités après exercice pour éviter les crampes (voire corps entier) avec le Fleximatic.

Mises en situation.

Nouvelle évaluation à la fin des 8 semaines.



➤ Malgré un essai de phase II prometteur, l'acide sialique à libération prolongée n'a pas confirmé son efficacité sur une plus large population de patients. Une déception certaine, mais d'autres pistes thérapeutiques restent ouvertes comme évoqué lors des 23<sup>e</sup> Journées Neuromusculaires à Marseille les 6 et 7 septembre derniers. ◀

L'appellation unique de myopathie GNE fait désormais consensus [1]. Elle recouvre celles de myopathie distale de type Nonaka, de myopathie épargnant le quadriceps, de myopathie à inclusions autosomique récessive (hIBM) et de myopathie distale à vacuoles bordées.

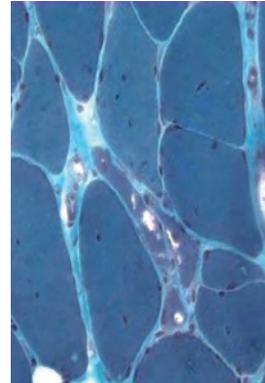
Décrite pour la première fois en 1981, cette maladie autosomique récessive résulte de mutations du gène *GNE*. Situé sur le chromosome 9, il code l'UDP-N-acétylglucosamine-2-épimérase/N-acétylmannosamine kinase. Cette protéine exerce deux activités enzymatiques (épimérase et kinase) sur la voie de synthèse endogène de l'acide sialique, ou acide N-acétylneuraminique. La mutation du gène *GNE* entraîne une réduction de 30 à 60 % du taux d'acide sialique dans les muscles atteints [2]. Le constat de cette hyposialylation, même si son rôle pathogénique exact reste mal connu, a légitimé l'essai d'un traitement substitutif.

### Une idée séduisante mais des résultats décevants

L'apport d'acide sialique chez l'animal (souris transgéniques) avait des effets prometteurs [3, 4]. Chez l'homme, l'administration intraveineuse d'immunoglobulines, dont la concentration en acide sialique atteint 8 µmoles/g, a été évaluée dès 2005 chez quatre patients porteurs d'une myopathie GNE [5]. Leur amélioration clinique ne s'est pas accompagnée de modifications histologiques en faveur d'une augmentation de la sialylation musculaire. Néanmoins, cette étude à faible effectif n'était pas contrôlée et surtout s'appuyait, pour évaluer l'efficacité, sur la mesure de la force du quadriceps. Or ce muscle est quasi constamment épargné dans la myopathie GNE.

## Myopathie GNE : L'échec avéré de l'acide sialique... et après ?

Sylvie Marion<sup>1</sup>, Anthony Béhin<sup>2</sup>,  
Shahram Attarian<sup>3,4</sup>



<sup>1</sup>AFM-Téléthon, Évry, France.

<sup>2</sup>Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris-Est, Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

<sup>3</sup>Centres de référence des maladies neuromusculaires et SLA, CHU La Timone, Marseille, France.

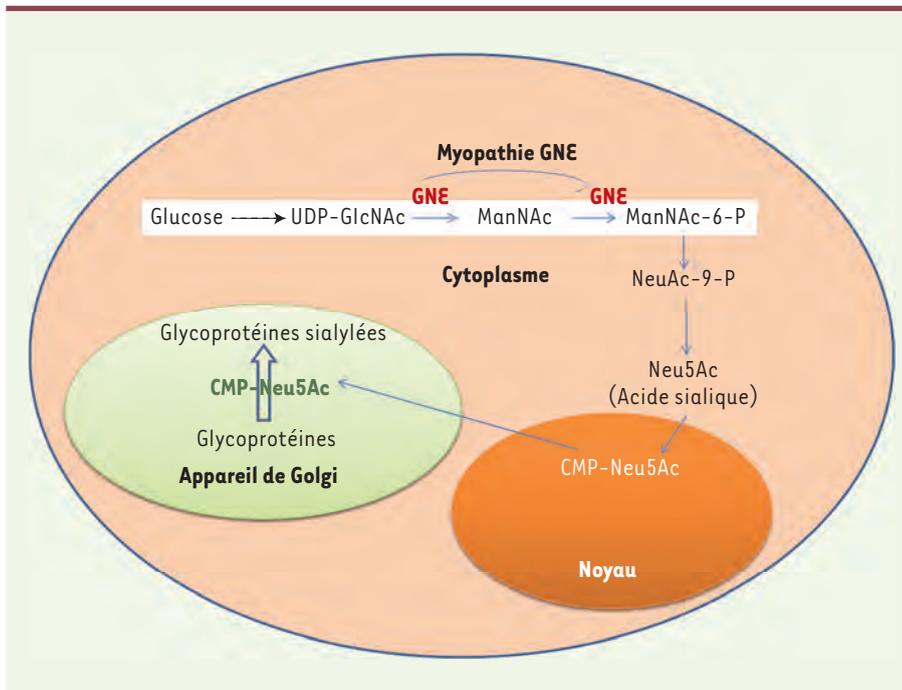
<sup>4</sup>Pôle Neurosciences Cliniques, Aix-Marseille Université, France. [smarion@afm-telethon.fr](mailto:smarion@afm-telethon.fr)

L'acide sialique ayant une demi-vie très courte, le laboratoire Ultragenyx en a développé une forme retard, objet en 2012 d'un essai clinique de phase II contre placebo sur 47 patients, aux États-Unis et en Israël. Deux dosages (3 et 6 g/jour) ont été testés, avec une amélioration significative du score composite des membres supérieurs (*upper extremity composite* ou *UEC score*) [6], des résultats suffisants pour initier en 2015 un essai international de phase III. Randomisé, et en double aveugle, il a porté sur l'administration *per os* de 6 g par jour d'acide sialique retard ou d'un placebo à 89 patients capables de marcher 200 mètres ou plus au test des six minutes de marche. Le critère de jugement primaire était identique à celui de la phase II : l'amélioration de la force aux membres supérieurs (*UEC score*). Les critères secondaires consistaient en l'amélioration de la force musculaire aux membres inférieurs et d'un score spécifique développé par Ultragenyx (*GNE myopathy functional activity scale* ou *GNEM-FAS*). Les résultats ont été annoncés par un communiqué de presse du laboratoire américain en date du 22 août 2017<sup>1</sup>. Sur les critères primaires comme les critères secondaires, il n'existe aucune différence significative entre le groupe de patients traités par l'acide sialique et le groupe placebo. Ultragenyx a arrêté le développement de la molécule.

### Agir en amont

Mais d'autres approches thérapeutiques sont d'ores et déjà explorées, à commencer par l'utilisation du ManNAc (N-acétylmannosamine), un précurseur de l'acide sialique en cours de développement. Lors d'un

<sup>1</sup> Ultragenyx Announces Top-Line Results from Phase 3 Study of Ace-ER in GNE Myopathy, consultable sur <http://www.ultragenyx.com>



**Figure 1.** Voie de biosynthèse de l'acide sialique.

nismes secondaires potentiels par l'observation du profil protéomique des biopsies musculaires de patients atteints d'une myopathie GNE [10]. Elle a ainsi identifié des variations dans l'expression de nombreuses protéines, impliquées dans des mécanismes cellulaires aussi divers que l'organisation du cytosquelette et le fonctionnement énergétique, avec des anomalies mitochondriales. ♦

**GNE myopathy: proven failure of sialic acid supplementation... what's next?**

essai clinique de phase I, randomisé en double aveugle contre placebo [7], l'administration d'une dose unique de 3, 6 ou 10 g de ManNAc a entraîné une augmentation de sa concentration sanguine et une production d'acide sialique. Ce précurseur a donc été utilisé par la cellule. Un essai clinique de phase II est en cours au *National Institutes of Health Clinical Center* (Bethesda, États-Unis). Il porte sur une administration orale biquotidienne de 6 g de ManNAc chez 12 patients atteints d'une myopathie GNE. Les premiers résultats, à 12 mois, ont été présentés l'an passé. Ils sont plutôt favorables avec un impact sur la force musculaire jugé significatif par les auteurs, mais qui reste à confirmer par un essai randomisé sur davantage de patients. Certaines souris ayant développé des tumeurs sous ManNAc, des solides essais de tumorigenèse sont également nécessaires avant d'envisager une utilisation au long cours chez des patients jeunes.

### Au-delà de la sialylation

Comme de nombreuses maladies neuromusculaires, la myopathie GNE fait aussi l'objet d'essais de thérapie génique, pour l'heure au stade préclinique. Chez la souris, l'injection d'un virus adéno-associé (*adeno-associated virus* ou *AAV*) apportant le gène *GNE* humain permet une expression durable et sûre de la protéine, et pas seulement dans le muscle injecté [8]. À noter qu'une approche par lipoplex, qui consiste à associer le gène à un liposome, a été testée en 2011 chez une patiente, avec une efficacité probable (expression du gène) mais des effets secondaires non négligeables [9]. De nouvelles pistes thérapeutiques pourraient émerger très bientôt grâce à la recherche fondamentale, clé d'une meilleure connaissance des processus pathogènes de la maladie. Le stress oxydatif pourrait en faire partie, qui apparaît de façon précoce. Une équipe israélienne a mis au jour d'autres méca-

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Huizing M, Carrillo-Carrasco N, Malicdan MC, et al. GNE myopathy: new name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 387-9.
2. Urtizberea JA, Béhin A. Myopathie GNE. *Les Cahiers de Myologie* 2015 ; 31 : 20-7.
3. Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, et al. A Gne knockout mouse expressing human GNE D176V mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 2669-82.
4. Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I. A preclinical trial of sialic acid metabolites on distal myopathy with rimmed vacuoles/hereditary inclusion body myopathy, a sugar-deficient myopathy: a review. *Ther Adv Neurol Disord* 2010 ; 3 : 127-35.
5. Sparks S, Rakocevic G, Joe G, et al. Intravenous immune globulin in hereditary inclusion body myopathy: a pilot study. *BMC Neurol* 2007 ; 7 : 3.
6. Argov Z, Caraco Y, Lau H, et al. Aceneuramic acid extended release administration maintains upper limb muscle strength in a 48-week study of subjects with GNE myopathy: results from a phase 2, randomized, controlled study. *J Neuromuscul Dis* 2016 ; 3 : 49-66.
7. Xu X, Wang AQ, Latham LL, et al. Safety, pharmacokinetics and sialic acid production after oral administration of N-acetylmannosamine (ManNAc) to subjects with GNE myopathy. *Mol Genet Metab* 2017 ; 122 : 126-34.
8. Mitrani-Rosenbaum S, Yakovlev L, Becker Cohen M, et al. Sustained expression and safety of human GNE in normal mice after gene transfer based on AAV8 systemic delivery. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : 1015-24.
9. Nemunaitis G, Jay CM, Maples PB, et al. Hereditary inclusion body myopathy: single patient response to intravenous dosing of GNE gene lipoplex. *Hum Gene Ther* 2011 ; 22 : 1331-41.
10. Sela I, Milman Krentsis I, Shlomai Z, et al. The proteomic profile of hereditary inclusion body myopathy. *PLoS One* 2011 ; 6 : e16334.

### TIRÉS À PART

S. Marion



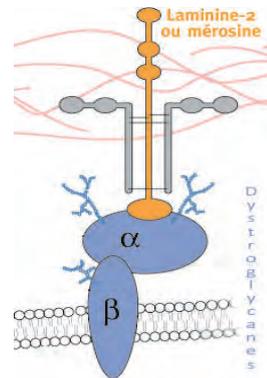
## Intérêt du NGS dans un cas atypique de LGMD liée à l'alpha-dystroglycane

### Résumé

Des défauts de l'O-glycosylation de l'alpha-dystroglycane ( $\alpha$ -DG) sont responsables d'un large éventail de maladies neuromusculaires allant des dystrophies musculaires congénitales (DMC) sévères associées à un développement anormal du cerveau et des yeux, aux formes légères de dystrophie des ceintures. L'étude présentée ici [1] rapporte le cas d'une patiente ayant développé un déficit et une fonte musculaire de la ceinture pelvienne devenues symptomatique à l'âge de 42 ans. Le séquençage de l'exome (régions codantes de tous les gènes) a révélé la présence d'une substitution à l'état homozygote (c.131T > G (p.Leu44Pro)) dans le gène *DPM3*. Ce dernier code la sous-unité 3 de la dolichol-P-mannose (DPM) synthase, entraînant une réduction de moitié de l'activité enzymatique. La diminution de DPM disponible comme substrat essentiel donneur pour les O-mannosyltransférases (POMT) 1 et 2 explique le défaut de la O-glycosylation de l' $\alpha$ -DG dans le muscle squelettique. Les résultats de cette étude démontrent que des mutations du gène *DPM3* peuvent être à l'origine induire d'une présentation clinique de dystrophie des ceintures peu grave et isolée, sans cardiomyopathie associée.

### Commentaire

Les dystroglycanes (DG), alpha et bêta, sont les éléments centraux du complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine et permettent notamment d'assurer le lien entre le cytosquelette intracellulaire et la matrice extracellulaire. La sous-unité  $\alpha$ -DG est très fortement glycosylée et pas moins de 18 gènes sont impliqués dans les  $\alpha$ -DGpathies dont le point commun est un défaut de la glycosylation de cette sous-unité [2].



Centre de Recherche en Myologie,  
Sorbonne Universités, UPMC –  
Inserm UMRS 974, Institut de  
Myologie, Groupe Hospitalier  
Pitié-Salpêtrière, Paris, France.  
[v.allamand@institut-myologie.org](mailto:v.allamand@institut-myologie.org)

Dans l'étude présentée ici, la présentation clinique et les résultats d'immunomarquages sur la biopsie musculaire avec l'anticorps le plus communément utilisé pour détecter l' $\alpha$ -DG (IIH6), avaient d'emblée orienté vers un diagnostic de LGMD lié à l' $\alpha$ -DG. Le séquençage de l'exome de la patiente, dans le cadre du projet MYO-SEQ [3] a permis d'identifier un variant homozygote dans le gène *DPM3* codant une enzyme intermédiaire dans la chaîne de O-glycosylation. Toutes les prédictions (fréquence, conséquences au niveau protéique) suggéraient fortement la pathogénicité du variant, qui de plus co-ségrégait parfaitement avec la maladie dans la famille. D'un point de vue fonctionnel, la synthèse de dolichol-P-mannose (DPM) est diminuée de moitié dans les fibroblastes de la patiente. Le DPM étant un substrat important requis dans la synthèse des chaînes N- ou O- glycanes, le déficit de glycosylation de l' $\alpha$ -DG détecté par l'anticorps IIH6 se trouve donc explicité.

Des mutations des trois sous-unités de la DPM synthase avaient précédemment été rapportées, associant des présentations cliniques différentes de celle décrite ici, de moindre sévérité. Ce travail montre à nouveau l'intérêt du NGS pour élucider des cas atypiques ou sans solution évidente. ♦

### NGS to the rescue of an atypical case of alphas dystroglycanopathy with a LGMD phenotype

### LIENS D'INTÉRÊT

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

### RÉFÉRENCES

1. Lefeber DJ, Xu L, Lek M, et al. A homozygous *DPM3* mutation in a patient with alpha-dystroglycan-related limb girdle muscular dystrophy. *Neuromuscular Disord* 2017 ; Jul 17. pii: S0960-8966(17)30436-4.
2. Bouchet-Séraphin C, Chelbi-Viallon M, Vuillaumier-Barrot S, Seta N. Gènes impliqués dans les alpha-dystroglycanopathies. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 (hs2) : 40-5.
3. Johnson K, Bertoli M, Phillips L, et al. The MYO-SEQ project: application of exome sequencing technologies to 1000 patients affected by limb-girdle weakness of unknown origin. *Neuromuscular Disord* 2016 ; 26 : S161.

## Lu pour Vous Préclinique

Dominique Mornet<sup>1</sup>, Jean-Thomas Vilquin<sup>2</sup>

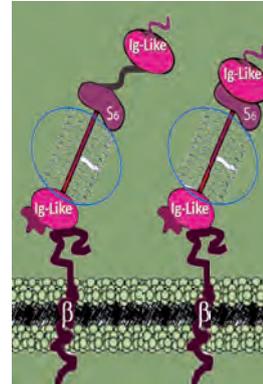
### Flexibilité structurale au sein de l' $\alpha$ - dystroglycane

Dominique Mornet

#### Résumé

En 1992, il a été établi qu'un seul ARN messenger, issu du gène *DAG1*, produisait une protéine unique qui allait être maturée pour donner finalement 2 glycoprotéines dénommées DAG-1 et DAG-2. Ces dernières seront par la suite désignées comme les protéines 156-DAG et 43-DAG puis cataloguées comme étant respectivement les formes  $\alpha$  et  $\beta$ - (DG). L'entité  $\beta$ -DG est ancrée dans la membrane cellulaire et accroche d'une part l' $\alpha$ -DG qui se situe dans la matrice extracellulaire et d'autre part la dystrophine située dans le cytoplasme de la cellule.

L'étude menée dans ce travail [1] clone, exprime et purifie un segment N-terminal (résidus 52-315) correspondant à la séquence humaine de l' $\alpha$ -DG. Une telle protéine recombinante est alors soumise à diverses approches expérimentales : (1) des expériences de fluorimétrie à balayage différentiel (excitation 470-505 nm, et émission 540-700 nm) qui sont répétées 3 fois en utilisant un gradient de température de 20 à 90°C ; (2) des analyses de protéolyses limitées qui utilisent une batterie de protéases de spécificités différentes ; (3) une mise au point de conditions originales de cristallisation pour de nouvelles données via la technique de diffusion des rayons X aux petits angles. La structure cristallographique de l' $\alpha$ -DG a ainsi été obtenue avec une résolution de 1,8 Angströms. En appliquant ces différentes méthodes, une relative flexibilité dans la structure de la version humaine de l' $\alpha$ -DG est mise en évidence. Ce lien flexible dont la conformation est l'objet de l'étude présentée, est visualisé avec deux conformations différentes permettant une connexion entre la structure de type Immunoglobuline (Ig = résidus 62-160) et le domaine qui ressemble à une petite sous-unité ribosomale dite « S6 » (correspondant aux résidus 182-305).



<sup>1</sup>Ancien DR2CNRS, PhyMedExp, Université de Montpellier, Inserm U1046, CNRS, UMR 9214, Montpellier, France.

[domimornet@gmail.com](mailto:domimornet@gmail.com)

<sup>2</sup>Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC-Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

[jt.vilquin@institut-myologie.org](mailto:jt.vilquin@institut-myologie.org)

L'ensemble des résultats conforte des études similaires, déjà menées avec la séquence de l' $\alpha$ -DG exprimée chez la souris, grâce auxquelles les auteurs avaient préalablement acquis leur expertise. Cette nouvelle étude démontre ainsi la plasticité moléculaire d'une partie N-terminale de la version humaine de l' $\alpha$ -DG. Cette plasticité pourrait avoir un rôle important pour les interactions fonctionnelles impliquant une liaison avec ses nombreux autres partenaires au niveau de la matrice extracellulaire.

#### Commentaire

Au fur et à mesure des découvertes sur la structure/la biologie des dystroglycanes, il a été montré qu'un peptide unique de 98 kDa est obtenu à partir de l'ARN messenger de 5,8 kb. Un clivage enzymatique spécifique donne alors deux chaînes peptidiques de 72 et 26 kDa. Une maturation impliquant plusieurs types de glycosylations va générer les entités de 156 et 43 kDa. Ces glycosylations post-traductionnelles sont relativement importantes et la nature des groupements glycosylés va dépendre de la spécificité tissulaire.

Progressivement, le portrait-robot des dystroglycanes est revisité avec d'une part l'identification précise du site de maturation alpha-bêta (séquence GLY-653-SER-654), et d'autre part les aspects mécanistiques de la conformation finale de la forme  $\alpha$ -DG résultant des divers types de sucres associés à la glycosylation extensive de cette protéine ainsi que les défauts de glycosylation associés. C'est notamment le cas de la mutation p.T192M sur la forme humaine de l' $\alpha$ -DG pour son impact spécifique dans l'inhibition de la glycosylation par la « *Glycosyltransferase-like protein LARGE1* » dite LARGE [2].

Depuis 2004, les données cristallographiques de la partie N-terminale de  $\alpha$ -DG sont connues et une analyse précise de la zone comprenant les résidus 30 à 315 indiquait clairement la présence des 2 sous-domaines Ig (aa 62-160) et S6 (aa 182-305). De plus, une étude originale de 2015 rapporte une tendance à une protéolyse partielle en présence de la métalloprotéinase MMP2 de cette zone [3].



Il est également bien établi que l' $\alpha$ -DG possède une grande affinité pour les laminines et autres protéines contenant un domaine LG (laminine globulaire) et diverses protéoglycane. Il représente ainsi un module autonome qui peut être libéré par la protéolyse dirigée par les furines dans l'espace extracellulaire et/ou les fluides corporels. Le domaine N-terminal Ig a été proposé comme ayant des fonctions supplémentaires dans le processus de la glycosylation impliqué dans la voie de maturation du peptide précurseur des dystroglycane comme le souligne une récente revue sur le sujet [4]. On peut y ajouter une potentielle fonction dans la signalisation trans-synaptique spécifique d'un sous-type inter-neuronal, révélant une corrélation entre la diversité moléculaire pré-synaptique et post-synaptique. Pour toutes ces raisons, il paraît important de bien établir le degré de flexibilité qui existe dans cette portion N-terminale de l' $\alpha$ -DG pour mieux en comprendre la structure nécessaire à une fonctionnalité totale.

### Structural flexibility of the human $\alpha$ -dystroglycan

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Covaceuszach S, Bozzi M, Bigotti MG, et al. Structural flexibility of human  $\alpha$ -dystroglycan. *FEBS Open Bio* 2017 ; 7 : 1064-77.
2. Kanagawa M, Saito F, Kunz S, et al. Molecular recognition by LARGE is essential for expression of functional dystroglycan. *Cell* 2004 ; 117 : 953-64.
3. Sbardella D, Sciandra F, Gioia M, et al.  $\alpha$ -dystroglycan is a potential target of matrix metalloproteinase MMP-2. *Matrix Biol* 2015 ; 41 : 2-7.
4. Brancaccio A, Adams JC. An evaluation of the evolution of the gene structure of dystroglycan. *BMC Res Notes* 2017 ; 10 : 19.

## Myopathie de Duchenne Bénéfices de la thérapie génique par voie systémique chez le chien

Jean-Thomas Vilquin

#### Résumé

L'injection chez le chien GRMD, un des modèles animaux de la myopathie de Duchenne, d'un vecteur viral contenant un gène codant une microdystrophine stabilise ou améliore durablement l'état clinique des animaux. L'injection est réalisée par voie locale ou systémique, sans immunosuppression, et les effets, mesurés par de nombreuses techniques complémentaires, persistent jusqu'à deux ans au moins [1].

La myopathie de Duchenne est provoquée par des mutations du gène de la dystrophine causant l'absence de son expression et/ou de sa fonctionnalité. Un microgène canin optimisé, appelé microdystrophine (cMD1), a été développé pour permettre l'emballage par un vecteur adéno-associé (rAAV2/8), particulièrement efficace pour le ciblage

musculaire squelettique et cardiaque. Deux voies d'injections ont été testées successivement chez le chien GRMD, en absence de toute immunosuppression. La voie locorégionale par perfusion de membre sous légère surpression, et la voie systémique intraveineuse ont toutes deux permis une distribution efficace des vecteurs. Les injections ont été bien tolérées à toutes doses ( $1 \times 10^{13}$ ,  $2 \times 10^{13}$  et  $10^{14}$  génomes viraux par kg), n'entraînant pas de toxicité hématologique, biologique, rénale, hépatique. L'expression de dystrophine tronquée a été mise en évidence par des techniques complémentaires (immunohistochimie, *Western-blot*, Q-PCR). Ces traitements ont permis la réduction de la régénération musculaire et des dépôts de collagène (fibrose), une réduction oedémateuse, de l'inflammation et de la nécrose, une stabilisation ou une amélioration de la force musculaire, l'ensemble suggérant une réduction de la pathologie dystrophique chez les chiens. Des variations ont été rapportées en fonction des voies, des doses, et des territoires analysés. Par voie locorégionale, les effets sont particulièrement marqués au territoire d'injection, mais sont également observés dans des zones en aval. L'administration systémique, plus globale, améliore à long terme le phénotype clinique : les chiens restent ambulants, ont un meilleur score clinique, et survivent plus longtemps par rapport aux animaux non traités. De manière très intéressante, une réponse immunitaire humorale est générée contre le produit de transgène, mais de manière transitoire et non délétère, et disparaît au cours du temps. Une réponse humorale forte (anticorps neutralisants) est développée contre les capsides des vecteurs. Aucune réponse à médiation cellulaire n'a été observée. Ces résultats vont dans le sens d'une stabilisation ou d'une amélioration dose-dépendante du statut clinique et ouvrent la voie à des essais cliniques chez l'Homme.

#### Commentaire

Ces travaux représentent une synthèse, un aboutissement d'années de recherche consacrées à comprendre puis à circonvenir les nombreuses complexités liées à la myopathie de Duchenne et à son approche thérapeutique. La conception d'un transgène canin « microdystrophine » optimisé et finement régulé est indissociable des études structurales et fonctionnelles de cette protéine et de son gène gigantesques, et de la biologie moléculaire des contrôles d'expression. Mais la définition d'un petit transgène résulte aussi de la définition rigoureuse des meilleurs vecteurs et de leur biologie. L'efficacité du concept de supplémentation génique a dû être prouvée successivement *in vitro*, puis chez le petit animal par différentes voies, puis finalement chez

le gros animal, qui reproduit plus fidèlement la physiopathologie et la sensibilité immunologique humaines, ce qui nécessite une connaissance approfondie des subtilités de ces modèles. L'efficacité des vecteurs est particulièrement remarquable, et l'absence de réaction immunologique peut lever des obstacles thérapeutiques, éthiques, et battre en brèche certains dogmes.

Plusieurs publications confirment et renforcent l'intérêt thérapeutique de ces approches d'injection systémique de vecteurs AAV. Ainsi, l'expression de dystrophine peut être promue par la technique du saut d'exon en utilisant un transgène spécifique véhiculé par voie locorégionale au sein d'un vecteur AAV chez le chien GRMD [1]. De même, en utilisant un transgène codant cette fois-ci la myotubularine, il est possible de corriger la totalité de la musculature et d'améliorer durablement la survie, les scores neurologiques, la force, la respiration dans un modèle canin déjà symptomatique de myopathie myotubulaire liée au chromosome X (XLMT1), sans déclencher de réaction immunologique délétère [2].

Des questions peuvent certes encore se poser : l'effet s'atténue-t-il au très long cours, notamment du fait de la croissance corporelle, de la dilution des génomes viraux, de l'inactivation des promoteurs ?

La réponse immunologique anti-virale persiste-t-elle, décline-t-elle, peut-elle être contrôlée ? Est-il possible d'envisager une ré-administration, ou le traitement de sujets sensibilisés aux AAV ? Il est cependant permis d'espérer qu'une étape importante est franchie vers la définition de nouvelles stratégies d'essais cliniques.

### **Duchenne muscular dystrophy: efficacy of systemic AAV-mediated gene transfer in a dog model**

#### **LIENS D'INTÉRÊT**

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

#### **RÉFÉRENCES**

1. Le Guiner C, Montus M, Servais L, *et al.* Forelimb treatment in a large cohort of dystrophic dogs supports delivery of a recombinant AAV for exon skipping in Duchenne patients. *Mol Ther* 2014 ; 22 : 1923-35.
2. Mack DL, Poulard K, Goddard MA, *et al.* Systemic AAV8-mediated gene therapy drives whole-body correction of myotubular myopathy in dogs. *Mol Ther* 2017 ; 25 : 839-54.



## **NEGATIVE RESULTS**

SCIENTIFIC JOURNAL

**Scientific findings are like icebergs,  
it floats with around 10% of published  
discovery above 90% of negative results.**

**To shape a better science, we need to  
have access to the whole 100% of results.**



[www.negative-results.org](http://www.negative-results.org)

## Lu pour Vous Clinique

Claire-Cécile Michon<sup>1,2</sup>, Christian Réveillère<sup>1,3,4</sup>

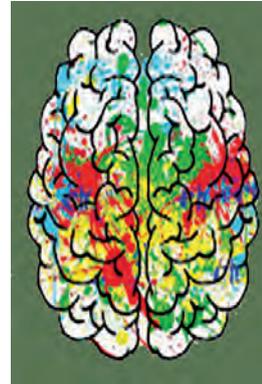


### Déclin cognitif lié à l'âge chez des adultes atteints de DM1

Une étude longitudinale sur 9 ans

#### Résumé

Une atteinte cognitive est fréquemment rapportée dans la dystrophie myotonique de Steinert (DM1), particulièrement dans les formes congénitales et infantiles. Dans les formes de l'adulte jeune et tardive, en dépit d'un niveau intellectuel dans la norme, des difficultés spécifiques sont souvent constatées : d'attention et d'inhibition, de mémoire de travail, de vitesse de traitement de l'information, de planification et de flexibilité mentale. Quelques études se sont intéressées à l'évolution avec l'âge de ces troubles chez l'adulte DM1, mais les résultats restent hétérogènes. L'équipe canadienne présente ici [1] une étude longitudinale sur 9 ans. Dans leur étude, soutenue par l'AFM-Téléthon, les auteurs se sont intéressés à une population de plus de 40 ans : 115 adultes atteints de DM1, dont 90 atteints de la forme de l'adulte et 25 de celle à révélation tardive. Tous les sujets ont été évalués sur le plan cognitif à deux reprises. Le bilan comprenait une évaluation du niveau intellectuel global (WAIS-R), de la mémoire verbale à court terme et à long terme (*California Verbal Learning Test*), des



<sup>1</sup>Psychologue, PhD, AFM-Téléthon, Évry, France.

<sup>2</sup>Service de Génétique, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

<sup>3</sup>Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil, France.

<sup>4</sup>Université de Tours, France. [ccmichon@afm-telethon.fr](mailto:ccmichon@afm-telethon.fr) [creveillere@afm-telethon.fr](mailto:creveillere@afm-telethon.fr)

capacités visuo-constructives et de la mémoire spatiale (Test de la Figure Complexe de Rey), du langage (fluences verbales – Animaux, lettres F et S ; et dénomination d'images – Boston), du contrôle exécutif (Stroop) et de l'attention soutenue et sélective (Ruff 2 et 7). A 9 ans d'intervalle, pour l'ensemble des 115 sujets, les résultats mettent en évidence un déficit significatif d'attention visuelle, des capacités en mémoire verbale et de vitesse de traitement de l'information. À l'inverse, une amélioration des performances est observée pour les fluences verbales et dans le fonctionnement intellectuel global. Les sujets présentant une forme de l'adulte ont obtenu des résultats significativement plus bas que les sujets présentant une forme tardive de la maladie, et ce pour les deux évaluations (évaluation initiale et à 9 ans). Néanmoins, la différence de performance entre les deux évaluations (déclin cognitif) est plus importante dans la forme tardive que dans la forme classique de la maladie. Cette évolution des troubles est corrélée à la durée de la maladie et à l'âge du sujet, mais non au niveau intellectuel initial, ni au nombre de répétition de triplets CTG. Pour les auteurs, ces résultats signent un vieillissement précoce et accéléré, avec une évolution différente du vieillissement normal et donc spécifique à la DM1.

#### Commentaire

Cette étude canadienne est la première évaluant, sur un nombre aussi important de sujets, l'évolution avec l'âge des troubles cognitifs pour les deux formes adultes de la DM1. Par ailleurs, c'est la première fois qu'une étude met en évidence une évolution des troubles cognitifs spécifique à la forme tardive de la DM1. Les résultats de l'étude corroborent ceux de Winblad *et al.* (2016) [2] : l'évolution des troubles cognitifs est liée à la durée de la maladie, mais pas à la taille de la répétition de triplets CTG. Par ailleurs, ces résultats sur le déclin cognitif apportent un éclairage important sur le débat actuel concernant la possible évolution des troubles cognitifs en lien avec celle du système

Vignette (Photo © Pixabay - Creative Commons).

nerveux central. La DM1 comporte-t-elle une dimension neurodégénérative ? Ici, certains troubles rapportés, liés au vieillissement dans la DM1, font penser au vieillissement normal (déficit d'attention visuelle, en mémoire verbale et de vitesse de traitement de l'information). Le vieillissement cognitif normal se caractérise en effet non par une détérioration mais par une baisse des performances. Celle-ci est observée dans les domaines suivants : attention (attention soutenue et baisse de l'alerte), idéo-moteur (ralentissement essentiellement moteur), flexibilité mentale, mémoire (nécessité d'un plus grand nombre d'indices de rappel), apprentissage (temps d'apprentissage d'informations nouvelles allongé), des difficultés attentionnelles et enfin au niveau langagier (utilisation de phrases plus longues à base de périphrases à valeur explicative et descriptive). Bien qu'il y ait des similitudes entre l'évolution normale du fonctionnement cognitif et celle observée au sein de cette cohorte de 115 adultes DM1 et en dépit de l'amélioration chez ces derniers des performances aux fluences verbales et du fonctionnement intellectuel global, les auteurs soulignent la précocité du déclin cognitif pour les déficits d'attention visuelle, en mémoire ver-

bale et de vitesse de traitement de l'information) (vers 50 ans/60 ou 70 ans pour le vieillissement normal selon les fonctions cognitives). Si ces observations conduisent les auteurs à aller dans le sens de l'hypothèse d'une évolution neurodégénérative de la DM1, son caractère non-global, constitue une particularité pour la DM1. ♦

### Age-related cognitive decline in adults with DM1: a 9-year longitudinal study

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

- Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: a 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 61-72.
- Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up stud. *Eur J Neurol* 2016 ; 23 : 1471-6.

## www.myobase.org

Ce portail documentaire rassemble les documents sur les **maladies neuromusculaires**, les **situations de handicap** qu'elles génèrent et leurs **aspects psychologiques**.

### Une sélection pertinente de plus de 52000 notices bibliographiques

- > **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale
- > **livres, thèses**
- > **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales
- > **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents
- > **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

### UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher... OK

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

▶ PUBLICATIONS AFM-Téléthon

▶ BRÈVES

▶ DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

▶ INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

### DIFFÉRENTS ACCÈS AUX NOUVEAUTÉS QUOTIDIENNES

Alertes Myobase

Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fo...

Veille Neuromusculaire

Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, La "V..."

File RSS

Les File RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi...

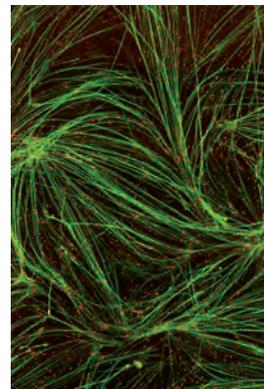
- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Abonnez-vous aux **alertes thématiques**. Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**

> Au cours du développement musculaire, les noyaux se positionnent activement le long des fibres musculaires, façonnant les Domaines Nucléaires (DN). Ce positionnement semble essentiel à la fonctionnalité des fibres car des défauts d'établissement des DN sont toujours associés à des dysfonctionnements musculaires. Des études montrent que le positionnement nucléaire est dynamique, suggérant que, dans des pathologies présentant des délocalisations nucléaires, relocaliser les noyaux pourrait restaurer certaines fonctionnalités musculaires. Les microtubules sont essentiels au positionnement précoce des noyaux dans les fibres musculaires. Le réseau microtubulaire étant totalement remodelé pendant la maturation musculaire, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les « protéomes associés aux microtubules » évoluent au cours de la maturation des fibres, ce qui contribue à la formation et au maintien des DN dans les fibres matures. Nous avons mené une approche biochimique *in vitro* afin d'isoler les protéines associées aux microtubules dans des fibres immatures et matures. L'identification des protéines par spectrométrie de masse a permis la sélection de candidats, associés/exprimés de façon différentielle aux microtubules pendant la maturation des fibres et potentiellement impliqués dans le contrôle des DN. Nous déchiffrons actuellement, *via* un criblage siARN, l'implication respective de ces candidats sur les différentes phases d'établissement des DN en utilisant une méthode non biaisée d'analyse statistique des DN dans les myotubes, en fonction de leur contenu en noyaux. Cette approche conduira à l'identification de nouvelles voies liées à la mise en place des DN et permettra d'identifier des candidats sur lesquels agir dans des pathologies associées de type myopathies centronucléaires (CNM). <

## Prix Master 2016 de la SFM

### Domaine nucléaire et protéome microtubulaire au cours de la maturation des fibres musculaires

Nathalie Couturier, Vincent Gache

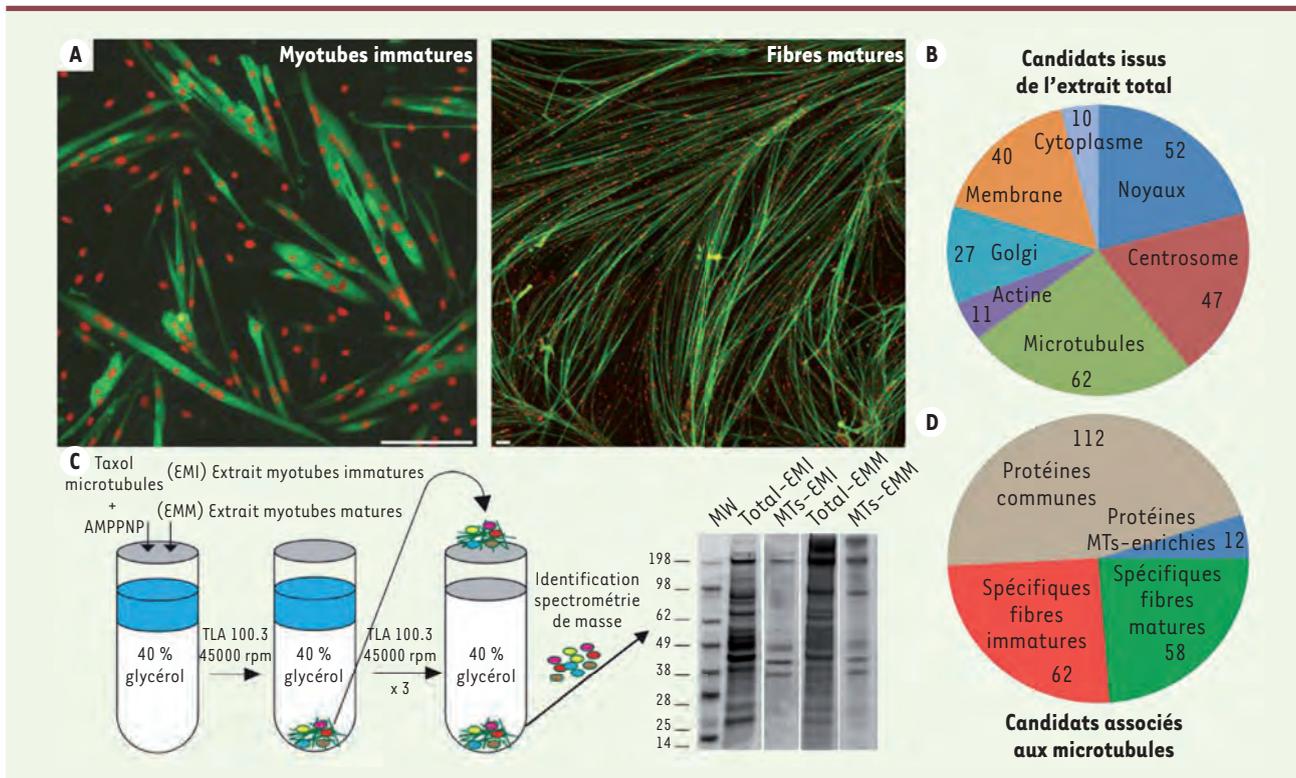


Institut NeuroMyogène- CNRS  
UMR 5310 - Inserm U1217 -  
Université de Lyon, Lyon, France.  
[vincent.gache@inserm.fr](mailto:vincent.gache@inserm.fr)

#### Contexte et hypothèse

Les fibres musculaires composent le muscle strié squelettique et proviennent de la fusion de cellules spécialisées : les myoblastes. Ces cellules ont la capacité de fusionner entre-elles par milliers afin de former un syncytium : le myotube [1]. Ces myotubes sont des fibres musculaires encore immatures et devront subir différentes étapes de maturation pour permettre leur bon fonctionnement : la formation de l'appareil contractile (agencement entre les réseaux d'actine et de myosine à la base des sarcomères), la mise en place du réseau de réticulum sarcoplasmique (réserves calciques) ou bien encore l'établissement d'un contact efficace entre la fibre et le motoneurone à la jonction neuromusculaire (permettant une réponse adéquate de la fibre musculaire suite à l'excitation par le motoneurone). Les noyaux qui composent les fibres musculaires suivent aussi un processus de maturation vis-à-vis de leur conformation propre mais aussi de leur positionnement le long de la fibre. Les étapes précoces de positionnement des noyaux le long des myotubes commencent à être mieux comprises et passent par des mouvements nucléaires contrôlés par différents acteurs clefs du cytosquelette tels que les microtubules, les moteurs moléculaires ainsi que certaines protéines associées aux microtubules (*microtubule associated proteins*). Par exemple, après l'événement de fusion entre myoblastes, les noyaux vont rapidement se positionner au centre du myotube *via* un mécanisme dynéine-dépendant [2]. Les noyaux s'alignent et s'espacent les uns





**Figure 1. Protéomes microtubulaires des fibres musculaires immatures et matures.** **A.** Immuno-marquages de myotubes immatures (3 jours de différenciation) et de myofibres matures (11 jours de différenciation) *in vitro* marqués pour les noyaux (rouge) et la chaîne lourde de la myosine (vert). Barres d'échelles = 150  $\mu$ m. **B.** Localisation subcellulaire des protéines candidates sélectionnées à partir des extraits cellulaires totaux. **C.** Protocole biochimique utilisé pour purifier et identifier le protéome microtubulaire dans les myotubes. **D.** Sélection des protéomes microtubulaire qui seront analysés par criblage siARN.

des autres pour se répartir régulièrement au centre des myotubes en formation grâce à une interaction entre MAP7 et Kif5B [3]. Cependant, ce mécanisme semble beaucoup plus complexe qu'il n'y paraît, avec l'implication d'au moins 17 autres kinésines dans ce processus combinant mouvement nucléaire et alignement précoce des noyaux [4]. Les étapes finales de maturation positionnelle des noyaux telles que la « périphérisation », leur espacement et leur maintien à la périphérie restent encore à identifier. Les réseaux de cytosquelette d'actine et de microtubules sont totalement remodelés durant la maturation des fibres musculaires avec une forte accumulation péri-nucléaire observée en comparaison à leur organisation dans des cellules mononuclées. Récemment, ces réseaux cytosquelettiques ont été mis en évidence comme un potentiel support à la « périphérisation » des noyaux [5].

Les conséquences fonctionnelles d'une mauvaise localisation des noyaux sur les fibres ont longtemps suscité des interrogations. Une désorganisation du positionnement nucléaire, que ce soit en termes d'espacement ou de « périphérisation », est toujours associée à un dysfonctionnement de la fibre musculaire [3]. Particulièrement, dans certaines conditions pathologiques, telles que dans les CNM où les noyaux perdent (ou n'acquièrent pas) cette localisation périphérique et se concentrent au centre des fibres musculaires [6]. Des

études ont montré que l'altération de la localisation des noyaux dans les fibres musculaires influençait négativement la fonctionnalité de ces fibres [3]. Par conséquent, la maturation positionnelle des noyaux au cours de la formation des fibres musculaires est essentielle pour obtenir une fibre musculaire mature fonctionnelle. Ces données suggèrent un effet bénéfique de la restauration positionnelle des noyaux dans les fibres musculaires dans les pathologies associées.

### Identification de nouveaux régulateurs du positionnement nucléaire

Mon travail de thèse consiste à comprendre l'influence des protéines associées au réseau microtubulaire sur le positionnement nucléaire dans les fibres musculaires au cours du développement et de la maturation de ces fibres. Particulièrement, nous recherchons des protéines spécifiquement associées au réseau microtubulaire dans les fibres matures contrôlant la mise en place tardive des noyaux dans les fibres musculaires. Pour ce faire, nous avons développé une



stratégie d'identification protéomique différentielle entre des fibres musculaires immatures et matures grâce à une méthode originale de culture *in vitro* de cellules primaires de souris (Figure 1A) [5]. Cette analyse nous a permis d'identifier et de sélectionner un premier groupe de protéines (249) (Figure 1B). Cette approche globale a été complétée par une approche ciblée sur le protéome spécifiquement associé au réseau microtubulaire en utilisant deux stratégies complémentaires (Figure 1C). La première repose sur la purification des microtubules avec leurs protéines associées par centrifugation sur coussin de glycérol après addition dans l'extrait cytoplasmique de Taxol® afin de stabiliser le réseau microtubulaire au cours de sa formation. La deuxième approche consiste en un enrichissement microtubulaire par ajout préalable de microtubules stabilisés à l'aide du Taxol® dans l'extrait cytoplasmique. Les microtubules et protéines associées purifiés par ces deux approches ont ensuite été analysés par spectrométrie de masse. Nous avons par la suite classé les protéines en trois grandes catégories : spécifiquement exprimées dans les étapes précoces de différenciation des myotubes (3 jours de différenciation, immatures), spécifiques d'un stade de différenciation tardif (11 jours de différenciation des fibres, matures) et une dernière catégorie regroupant les protéines exprimées de façon non spécifique aux deux stades de maturation des fibres. Ce classement nous a permis de sélectionner 244 protéines d'intérêt dont le rôle sur le positionnement des noyaux ainsi que sur les caractéristiques du réseau microtubulaire sera étudié à travers un criblage phénotypique en utilisant la technique des siARN (Figure 1D).

### Mise en place de la stratégie de criblage par siARN

Des cellules primaires purifiées à partir de souriceaux C57BL/6 âgés de 5 jours sont induites dans la voie de la différenciation courte (3 jours de différenciation), ou longue (11 jours de différenciation). L'effet de l'inhibition de chacune des protéines sélectionnées sur le positionnement des noyaux sera apprécié dans ces deux phases. L'analyse à 3 jours est basée sur un *plugin* développé dans ImageJ® par notre équipe combinée à une analyse statistique dans RStudio® afin d'extraire et d'analyser différents paramètres en lien avec les myotubes formés et le positionnement des noyaux. Nous obtenons ainsi automatiquement l'index de fusion, la longueur et l'aire des myotubes, l'aire des domaines nucléaires au cours de la formation des myotubes (grâce à la classification des myotubes en fonction de leur nombre de noyaux). Différents paramètres reliés aux distributions/localisations des noyaux le long des myotubes formés sont aussi extraits. À partir de ces données, nous avons développé un index qui permet de rendre compte de l'effet de l'absence de chaque protéine ciblée par un siARN sur le phénotype global de répartition des noyaux dans les myotubes étudiés. L'analyse à 11 jours est basée sur des mesures réalisées sur les fibres musculaires matures obtenues comme la largeur des fibres, les distances entre noyaux adjacents et la « périphérisation » des noyaux. Cette analyse quantitative est combinée à une analyse plus qualitative des fibres sur leur aptitude à former des sarcomères et des tubules-T matures. Cette

approche protéomique nous a déjà permis d'identifier de nouveaux acteurs du positionnement nucléaire au cours de la formation des fibres musculaires. L'identification de ces protéines va permettre une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la formation des fibres musculaires mais surtout d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques pour les pathologies associées de type CNM. ♦

### SUMMARY

#### Myonuclear domain and microtubule proteome during skeletal muscle maturation

In the normal course of muscle fiber development, myonuclei actively position and adapt a precise localization in mature fibers, shaping MyoNuclear Domains (MNDs). Myonuclei positioning in fibers appears to be essential for muscle function as defects in MNDs settings are always associated with dysfunction (*i.e.*, centronuclear myopathy, sarcopenia). Previous studies have shown that myonuclei positioning in fibers is reversible, suggesting that in pathologies presenting MNDs impairment, myonuclei could be re-addressed to the “correct” position in fibers and this could benefit to muscle function. Cytoskeleton networks, and particularly microtubules, have been implicated in early nuclei localization in myotubes. As the microtubule network is completely redesigned during muscle maturation, we hypothesized that “microtubule associated proteomes” would change between immature and mature fibers and contribute to a microtubule-dependent process resulting in MNDs setting and maintenance in mature fibers. We performed an *in vitro* biochemical approach to isolate microtubules partners in immature (myotubes) and mature myofibers. Using mass-spectrometry identification, we selected 244 candidates, differentially associated/expressed with microtubules during myofiber maturation and potentially controlling MNDs settings. We are currently conducting a siRNA screen approach on these candidates to decipher their respective implication in early and late phases of MNDs establishment, using an unbiased assay developed by our team allowing statistical analysis of MNDs regarding myonuclei content. This approach will lead to the identification of new pathways related to nuclear positioning and MNDs setting in normal condition and in myopathies associated to MNDs impairment such as CNMs. ♦

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Wakelam MJ. The fusion of myoblasts. *Biochem J* 1985 ; 228 : 1-12.
2. Cadot B, Gache V, Vasyutina E, et al. Nuclear movement during myotube formation is microtubule and dynein dependent and is regulated by Cdc42, Par6 and Par3. *EMBO Rep* 2012 ; 13 : 741-9.
3. Metzger T, Gache V, Xu M, et al. MAP and kinesin-dependent nuclear positioning is required for skeletal muscle function. *Nature* 2012 ; 484 : 120-4.
4. Gache V, Gomes ER, Cadot B. Microtubule motors involved in nuclear movement during skeletal muscle differentiation. *Mol Cell Biol* 2017 ; 28 : 865-74.
5. Falcone S., Roman W., Hnia K., et al. N-WASP is required for Amphiphysin-2/BIN1-dependent nuclear positioning and triad organization in skeletal muscle and is involved in the pathophysiology of centronuclear myopathy ; *EMBO Mol Med* 2014 ; 6 : 1455-75.
6. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008 ; 3 : 26.

**TIRÉS À PART**

V. Gache

## L'École d'Été de Myologie de Paris

20 ans déjà !



Promotion 1998



Promotion 2017

En vingt ans d'existence, la *Summer School of Myology* organisée à l'Institut de Myologie de Paris a formé près de 800 spécialistes, médecins ou scientifiques, venus du monde entier.

La prochaine édition aura lieu du 18 au 23 juin 2018 prochains.

Plus de renseignements sur <http://ssmparis.free.fr>

Depuis les années 1990, la contribution du laboratoire du Pr Kevin P. Campbell à l'Université d'Iowa City (Iowa, USA) a été capitale dans l'identification et la caractérisation du complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine (ou DGC pour *dystrophin glycoprotein complex*) [1, 2].

Le Pr Kevin P. Campbell, très longtemps associé aux travaux de M. Fardeau et F. Tomé à Paris et ayant accueilli plusieurs post-docs français, a réuni en juillet dernier plus de 40 membres, anciens et actuels, du « *Campbell lab* » à Iowa City afin d'échanger sur leurs parcours professionnels respectifs suite à leur passage dans le laboratoire<sup>2</sup> (Figure 1).

Les présentations ont permis de mettre en avant la variété et la richesse des parcours suivis, tant dans le domaine académique dans des universités et hôpitaux à travers le monde (Canada, Corée du Sud, France, Irlande, Japon, Mexique, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède, Taiwan, États-Unis), que dans le secteur privé (Eli Lilly and Company ; Stem Pharm, Inc. ; Integrated DNA Technologies ; Sanofi Genzyme) ou associatif (Coalition to Cure Calpain 3 ; Juvenile Diabetes Research Foundation ; Tuberous Sclerosis Alliance). Il est réjouissant de noter que plusieurs d'entre nous ont poursuivi nos carrières dans la myologie et continuent ainsi de contribuer à la meilleure compréhension de la biologie des tissus musculaires, les mécanismes pathogéniques et les options thérapeutiques. ♦

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature* 1989 ; 338 : 259-62.
2. Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, et al. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature* 1990 ; 345 : 315-9.

<sup>1</sup> Conférence de « L'heureux hasard de la membrane des cellules musculaires : passé, présent et futur ».

<sup>2</sup> V. Allamand a été chercheuse post-doctorante dans le laboratoire de K.P. Campbell de mars 1996 à décembre 2000.

## Muscle Membrane Serendipity conference : Past, Present, and Future Conference<sup>1</sup>

20-23 juillet 2017, Iowa City

Valérie Allamand



Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.  
[v.allamand@institut-myologie.org](mailto:v.allamand@institut-myologie.org)



Figure 1

TIRÉS À PART  
V. Allamand



# A g e n d a

## 2 0 1 7

### Conférence TREAT-NMD Alliance

27-29 novembre 2017  
(Freiburg, Allemagne)

<http://treat-nmd-conference.org/>

### Euro-NMD

30 novembre 2017  
(Freiburg, Allemagne)

<http://ern-euro-nmd.eu/2017-meeting/>

### Téléthon

8-9 décembre 2017  
(partout en France)

[www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)

## 2 0 1 8

### Assises Françaises de Génétique Humaine et Médicale

24-26 janvier 2018  
(Nantes, France)

[www.assises-genetique.org/fr/](http://www.assises-genetique.org/fr/)

### International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy

25-27 janvier 2018  
(Cracovie, Pologne)

<https://krakow2018.sma-europe.eu/>

### Réunion annuelle de la Société Française de Neuropédiatrie

31 janvier-2 février 2018  
(Bordeaux, France)

[www.sfnp-congres.fr/](http://www.sfnp-congres.fr/)

### Journées de Neurologie de Langue française

10-12 avril 2018  
(Bordeaux, France)

[www.jnlf.fr/agenda/journ%C3%A9es-de-neurologie-de-langue-fran%C3%A7aise-jnlf-2018](http://www.jnlf.fr/agenda/journ%C3%A9es-de-neurologie-de-langue-fran%C3%A7aise-jnlf-2018)

### 21<sup>st</sup> Summer School de Myology de Paris

18-23 juin 2018  
(Paris, France)

Contact : [ja.urtizbera@free.fr](mailto:ja.urtizbera@free.fr)

### Neuromuscular Translational Summer School

2-6 juillet 2018  
(Newcastle, Royaume-Uni)

<http://ern-euro-nmd.eu/event/neuromuscular-translational-summer-school/>

### 15<sup>th</sup> International Congress on Neuromuscular Diseases

6 - 10 juillet 2018  
(Vienne, Autriche)

[www.icnmd2018.org/](http://www.icnmd2018.org/)

### 12<sup>e</sup> Congrès Mondial de la Société Internationale de Médecine Physique et de Réadaptation (ISPRM)

8-12 juillet 2018  
(Paris, France)

[www.isprm2018.com/](http://www.isprm2018.com/)

### Colloque asiatique et océanien de myologie (AOMC)

fin juillet 2018  
Malaisie

[www.aomc.info/](http://www.aomc.info/)

### WMS Annual Meeting

2-6 octobre 2018  
(Mendoza, Argentine)

[www.worldmusclesociety.org/news](http://www.worldmusclesociety.org/news)

### Journées annuelles de la SFM

21-23 novembre 2018  
(Brest, France)

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