

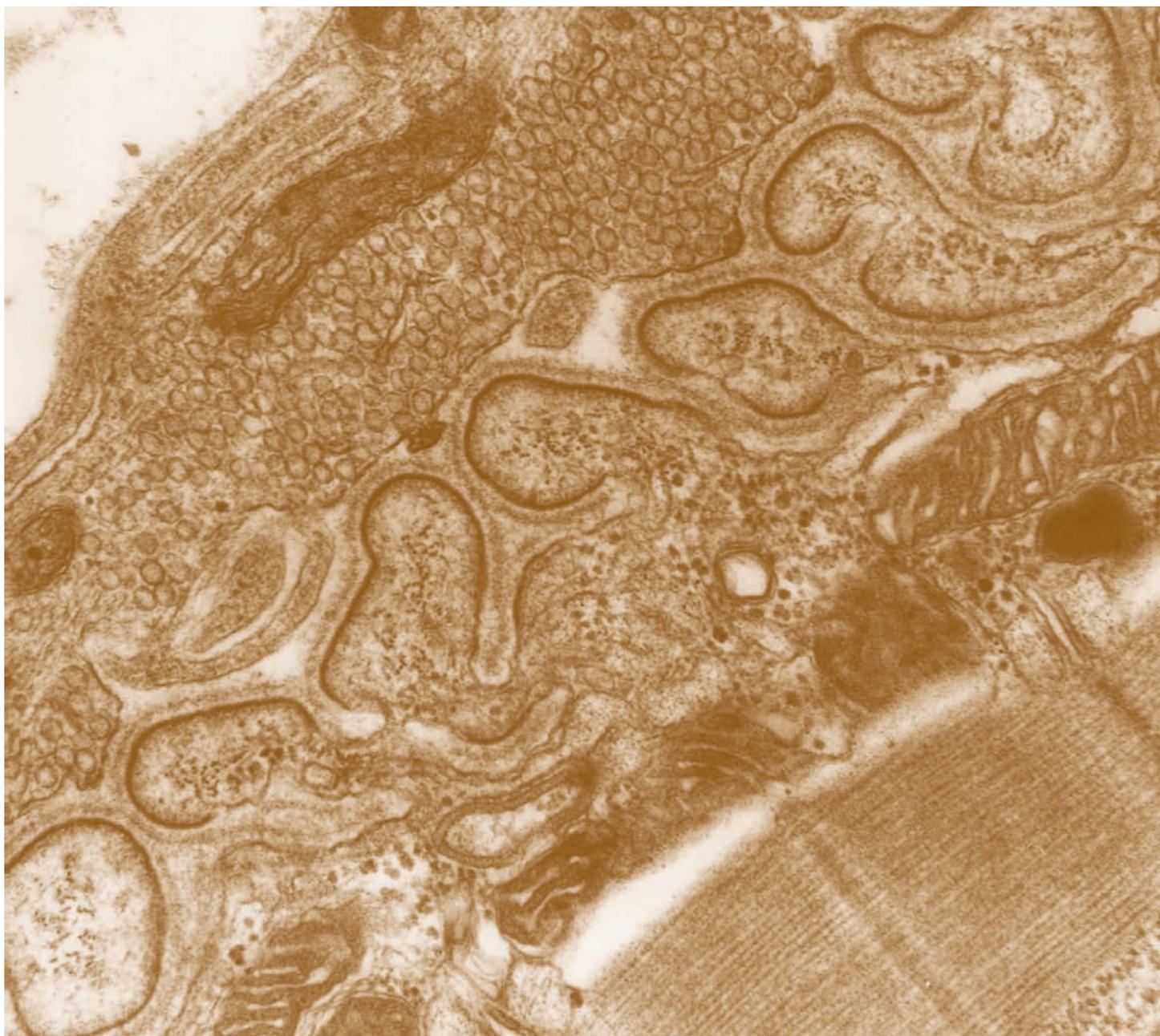
Les cahiers de **myologie**

Historique :
L'appareil
sous-neural

Mise au point :
Dysferlinopathies



N° 4 - avril 2011



Les cahiers de myologie

N° 4 AVRIL 2011

Rédaction

Directeurs de publication

Laurence Tiennot-Herment
Claude Desnuelle

Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea

Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol
Edwige Biard

Documentation

Christiane Bel

Correspondance

SFM

Centre de référence MNM
Hôpital Archet - BP 3079
06202 Nice cedex 03
desnuelle.c@chu-nice.fr

AFM

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

Siège social

Institut de Myologie
75651 Paris cedex 13

Conception

Sequoia (Makheia Group)

Mise en page et Impression

Kremlin-Lino - 01 46 63 18 36

Parution

2 numéros/an
Prix du numéro : 18 €
ISSN 2108-2219

Réseau des correspondants

Algérie : Meriem Tazir

Allemagne : Hans H. Goebel

Argentine : Alberto L. Rosa,

Ana Lia Taratuto

Belgique : Peter Van den Bergh

Bénin : Jules Alao

Brésil : Edmar Zanoteli

Canada : Jean-Pierre Bouchard

Chili : Jorge A. Bevilacqua

Chypre : Kyproula Christodoulou

Costa-Rica : Maria Quesada

Croatie : Nina Canki-Klein

Espagne : Carmen Navarro

Etats-Unis : Kevin Flanigan

Finlande : Carina Wallgren-

Pettersson

Italie : Corrado Angelini

Japon : Keiko Ishigaki

Liban : André Mégarbané

Mali : Idrissa Ahmadou Cissé

Maroc : Ilham Slassi

Mexique : Rosa-Elena Escobar

Pérou : Ricardo Fujita

Royaume-Uni : Kate Bushby

Russie : Valery Kazakov

Suède : Anders Oldfors

Suisse : Thierry Kuntzer

Tunisie : Fayçal Hentati

Uruguay : Mario Medici

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine

Guillaume Bassez

Gisèle Bonne

Serge Braun

Gillian Butler-Browne

Françoise Chapon

Jamel Chelly

Bernard Clair

Jean-Marie Cuisset

Isabelle Desguerre

Christian Devaux

Denis Duboc

Brigitte Estournet

Bruno Eymard

Léonard Féasson

Xavier Ferrer

Luis Garcia

Marcela Gargiulo

Romain Gherardi

Frédéric Gottrand

Emmanuelle Guiraud

Jean-Yves Hogrel

Jean-Claude Kaplan

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Judith Melki

Nadine Pellegrini

Isabelle Pénisson-Besnier

Yann Péréon

Jean Pouget

Pascale Richard

Hélène Rivière

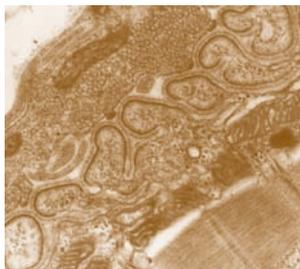
Norma Romero

Emmanuelle Uro-Coste

Jean-Thomas Vilquin

Louis Viollet

Karim Wahbi



Détail d'une micrographie électronique
de plaque motrice de muscle de Grenouille
(cliché René Couteaux).

Les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site internet de la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org

Quoi de plus naturel que d'aimer s'exprimer dans sa langue maternelle. Avoir la possibilité de nuancer l'expression de sa pensée, de faire ressentir dans ses propos ce que l'on considère comme essentiel, de mettre si l'on veut un peu de fantaisie dans l'expression des choses les plus sérieuses et un peu de profondeur dans celle de choses plus légères. Voilà un plaisir qui compense la peine de l'écriture. User des qualités reconnues de notre langue, de la richesse de son vocabulaire et de la précision de sa syntaxe est source de bonheurs simples et exquis. Et rien n'est plus délicieux que les accents ou singularités que ceux ou celles n'ayant pas eu le français comme langue maternelle savent y mettre, comme touches ou couleurs inattendues.

Cette préférence pour la langue maternelle est, en fait, propre à toutes les langues, à toutes les cultures. Nous savons bien que ceux qui souffrent le plus des tortures subies par leur langue sont nos amis anglais, dont la langue merveilleuse a été captée, simplifiée, transformée pour devenir un « triste patois » scientifique international.

Mais ce n'est pas seulement pour le plaisir de ne pas martyriser davantage nos amis anglophones que « Les Cahiers de Myologie » ont été édités en langue française. Cela s'est fait, de façon tout à fait naturelle, devant le succès soutenu des réunions en langue française du Groupe d'Etudes en Myologie, des Journées annuelles de notre Société (la Société Française de Myologie) et du choix de l'Association Française contre les Myopathies de publier une revue médico-scientifique en partenariat avec une Société savante.

Il était, certes, nécessaire que cette revue reste pleinement accessible à ceux et celles n'ayant pas eu la chance ou la possibilité d'acquérir très jeune une maîtrise de l'anglais.

De plus, nous emboîtons le pas à d'autres publications, exemple « Médecine Sciences » qui ont aujourd'hui une

vraie place parmi les revues d'excellence dans le domaine scientifique et médical.

Il y a un motif encore plus profond à l'audace de proposer que cette nouvelle revue concernant une science émergente soit en langue française. Celui-ci est d'échapper au conformisme actuel de l'édition internationale dans notre domaine, la myologie. Un conformisme affligeant imposé sans doute par les modalités de conception et d'évaluation propres aux comités éditoriaux. Ces derniers ne peuvent échapper à la tentation de promouvoir d'abord une logique de répétition et de référence (on pourrait écrire la

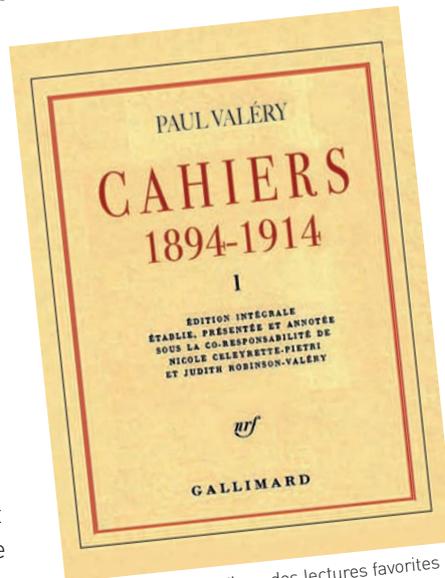
révérence !) aux normes dominantes. S'il y a eu quelque audace à lancer « Les Cahiers de Myologie » dans notre langue, ce n'est donc pas seulement pour le plaisir d'user à notre guise des qualités propres au français, mais aussi d'y introduire un peu de liberté. Par exemple, d'inclure à côté des revues d'actualité ou de synthèse scientifiques, des rubriques d'expression plus personnelle, qu'elles soient de nature historique ou philosophique.

Il n'est pas possible, bien sûr, de demander aux auteurs et rédacteurs des articles des « Cahiers de Myologie » de

lire, avant de se mettre à l'ouvrage, quelques pages de Diderot, de Flaubert ou de Paul Valéry. Aussi éventuellement nous les invitons, pour leur plaisir, à lire quelques lignes de ces petits ouvrages pleins de légèreté et d'esprit qu'Erik Orsenna a consacré à l'écriture de notre langue. Il n'est décidément pas interdit d'amener de temps en temps un sourire sur les lèvres des lecteurs des « Cahiers de Myologie ».

Michel Fardeau

Co-Directeur de la Rédaction



Ces Cahiers étaient l'une des lectures favorites du professeur René Couteaux.

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE/CONTENTS

HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES

- 5-9 **René Couteaux ou la vision moderne de la jonction neuromusculaire**
René Couteaux or the modern vision of the neuromuscular junction
 Jacques Taxi

PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY

- 10-12 **Voies protéolytiques du muscle : œuvres solistes ou ensemble orchestré ?**
Muscular proteolytic pathways : a solo or orchestrated play ?
 Lydie Combaret, Daniel Béchet, Daniel Taillandier, Cécile Polge, Didier Attaix

CAS CLINIQUE/CASE REPORTS

- 13-14 **Un retard de langage un peu particulier et alpha-dystroglycanopathie**
Speech delay and alphadystroglycanopathy
 Susana Quijano-Roy, J. Andoni Urtizberea
- 15-17 **Syndromes myasthéniques congénitaux : un piège diagnostique**
Congenital myasthenic syndromes : diagnostic pitfall
 Bruno Eymard *et al*

PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT

- 18-19 **Nourrisson et petit enfant atteints de MNM sévères : quelle prise en charge respiratoire ?**
Severe neuromuscular disorders in infants and young children : which type of respiratory management ?
 Brigitte Estournet-Mathiaud
- 20-21 **Bilan neuropsychologique et maladie neuromusculaire chez l'adulte**
Neuropsychological assessment in adults with neuromuscular disorders
 Claire-Cécile Michon
- 22-23 **La prévention, clé de la prise en charge bucco-dentaire dans les MNM**
Prevention : a key concept in oral buccal management of neuromuscular disorders
 Sandra Ascensi

FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES

- 24-25 **Orientation diagnostique devant un syndrome de la colonne raide**
Diagnostic flowchart in rigid spine syndrome
 Rabah Ben Yaou

MISE AU POINT/REVIEW

- 26-35 **Les dysferlinopathies : au-delà des myopathies distales**
Dysferlinopathies : beyond the distal myopathies
 J. Andoni Urtizberea

LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW

- 36-37 **Préclinique/Preclinical research**
 Jean-Thomas Vilquin
- 38-39 **Génétique/Genetics**
 Gisèle Bonne, Valérie Allamand
- 40-41 **Clinique/Clinical research**
 Françoise Chapon, Leïla Lazaro, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE/

MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 42-44 **Myologie au Québec : des liens privilégiés avec la France**
Myology in Quebec : privileged link with France
 Jean-Pierre L. Bouchard, Yves Robitaille

PARTENARIATS/PARTNERSHIPS

- 45 **Plateforme Maladies Rares : de nouveaux locaux, une même mission**
The Rare Diseases Platform : new buildings, same mission
 Sylvie Marion

CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE

- 46-47 **Le point de vue du "dinosaur" Génomique et Médecine : du bon usage du génome humain**
The "dinosaur" viewpoint Genomics and Medecine : the good use of the human genome
 Jean-Claude Kaplan

INFOS/NEWS

- 48 **Un centre de référence à l'épreuve du renouvellement de sa labellisation**
About one reference center : when probing the accreditation renewal
 Sylvie Marion
- 49 **La page de la SFM**
 JSFM 2010 : les 8^e Journées de la SFM
SFM News
 JSFM 2010 : 8th Meeting of the French Society of Myology
 Claude Desnuelle
- 50 **La page de l'AFM**
 Le Département des Actions Médicales de l'AFM
AFM News
 The AFM Department of Medical Affairs
 Gilles Mazaltarine

51 **AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS**

René Couteaux ou la vision moderne de la jonction neuromusculaire

JACQUES TAXI

Il n'est pas exagéré de dire que la découverte de l'appareil sous-neural par René Couteaux a posé la base de nos connaissances actuelles sur la plaque motrice et l'organisation synaptique. Les apports de l'histochemie et de la microscopie électronique n'ont été que le prolongement, grâce à des techniques nouvelles, des observations faites par René Couteaux à l'aide de simples colorations "vital" sur des préparations de tissu musculaire de 1943 à 1947.

René Couteaux (1909-1999) avait décidé très tôt d'orienter sa vie professionnelle vers la recherche scientifique en biologie. En 1928, il entreprit conjointement des études de Médecine et une licence de Sciences Naturelles. Dès 1932, il fréquente le laboratoire de Biologie expérimentale de la Sorbonne, dirigé par Etienne Rabaud (1868-1956), pour y entreprendre un travail d'histocytologie sur les relations nerf-muscle. Médecin et biologiste, Etienne Rabaud avait été l'auteur, à la fin du 19^e siècle, d'une thèse remarquée sur les monstruosités et la tératogénèse faisant appel aux techniques de l'embryologie et de l'histologie. Il s'était ensuite intéressé à des problèmes de biologie générale comme la spéciation, l'adaptation... Dans un temps où le finalisme et le vitalisme avaient encore des partisans plus ou moins avoués, Rabaud défendait un rationalisme intransigeant auquel Couteaux était tout acquis, même si le goût de la polémique de Rabaud pouvait le conduire à des excès faisant encore sourire Couteaux à la fin de sa vie.

Pour l'apprentissage des techniques neurohistologiques, Couteaux fit d'abord (1936 ou 1937) un stage, à Utrecht, dans le laboratoire de Boeke où il fut très bien accueilli. Il jugea néanmoins ce stage décevant. En effet, Boeke s'arrangea pour ne pas lui montrer les « secrets de fabrication » permettant d'obtenir les belles préparations de « réseau périnerveux » qui avaient fait sa réputation. Ce comportement vis-à-vis de Couteaux n'avait rien de désobligeant, puisque les élèves directs de Boeke n'avaient pas non plus accès à ces secrets. Plus tard (1942), Couteaux s'inscrivit à l'enseignement pratique des techniques de neuropathologie (par Ivan Bertrand) prévu à la Salpêtrière, mais qui finalement ne fut pas

organisé. En fait, celui qui eut la plus grande influence sur Couteaux durant ces années de formation fut Nageotte (1866-1948), médecin de la Salpêtrière et professeur au Collège de France. C'est vers 1937 que Couteaux entra en contact avec Nageotte qui, devenu sourd et presque impotent, venait de prendre sa retraite du Collège de France. Couteaux allait chez lui pour lui montrer ses préparations et en discuter. Il posait des questions par écrit auxquelles Nageotte répondait oralement, ces échanges furent pour lui très formateurs.

Neuronistes et réticularistes : la grande controverse

Dans les années 1930, la situation historique des connaissances sur l'histologie des connexions nerveuses et neuromusculaires restait dominée par une controverse, datant du siècle précédent, opposant neuronistes et réticularistes. Les neuronistes considéraient que le système nerveux était constitué de cellules anatomiquement individualisées, séparées les unes des autres, au niveau même de leurs plus fins prolongements, par une discontinuité avec leur effecteur quel qu'il soit. Au contraire, pour les réticularistes, le système nerveux était un vaste réseau avec continuité de substance entre l'extrémité des fibres nerveuses et leur effecteur, les corps cellulaires des neurones ne représentant que les centres trophiques du système. Les rapports présentés, en 1937, à la *Deutsche anatomische Gesellschaft* attestent de la vitalité du réticularisme, en particulier au sein de l'école allemande de neurohistologie. L'un de ses partisans le hollandais Boeke, dont les préparations étaient d'une qualité unanimement admirée, se servait de la plaque motrice pour montrer la continuité entre la terminaison nerveuse et le sarcoplasme par

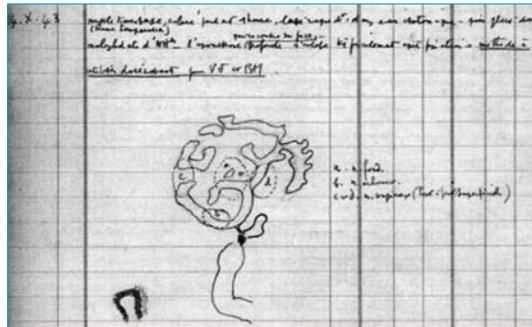


René Couteaux.
Photographie prise lors
d'un Colloque Scientifique
à Leningrad en 1972.
Document personnel
J. Taxi.

Jacques Taxi
Professeur honoraire,
Ancien Directeur
du Laboratoire
de Cytologie
Université Pierre
et Marie Curie

l'intermédiaire d'un « *periterminal Netzwerk* » (réseau pérterminal) de fibrilles très fines révélées par ses imprégnations argentiques. Cependant Cajal, porte-drapeau du neuronisme, était revenu sur les descriptions de Boeke en proposant une interprétation différente dans le grand article (pouvant être considéré comme son testament scientifique) intitulé : « Les preuves objectives de l'unité anatomique du neurone » (Cajal, 1934). En réalité, la discussion était sans issue parce que les techniques d'imprégnation argentique (alors presque exclusivement employées pour l'étude des connexions nerveuses), mettaient en évidence les neurofibrilles (sorte de squelette des éléments nerveux), à l'exclusion des autres constituants du neurone. De plus, leur électivité vis-à-vis du tissu nerveux n'était que relative.

Telle était la situation lorsque Couteaux s'attaqua au problème des relations nerf-muscle au sein de cet ensemble complexe qu'est la jonction neuromusculaire. A la recherche d'un matériel favorable, il s'intéressa d'abord à la musculature du lombric en raison des belles images neurofibrillaires obtenues chez cet animal par divers auteurs dont Cajal. Cependant, il se rendit compte des limites de ce matériel et décida de passer aux Vertébrés. Il insista toujours sur l'importance du choix du matériel utilisant, tour à tour selon l'objectif, les mammifères de laboratoire, la Grenouille et parfois des animaux moins faciles à se procurer, comme des Lézards, qu'il allait capturer le dimanche dans la nature.



Premier dessin de plaque motrice de Cobaye, tiré du cahier d'expérience de René Couteaux (14 octobre 1943) après coloration de muscle peaucier de Cobaye par le Vert Janus.

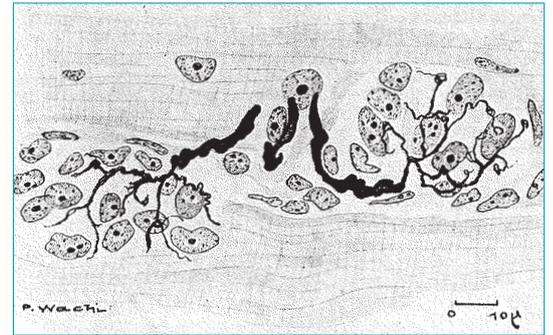
En dehors des techniques classiques de l'histologie (inclusion des pièces à la paraffine et colorations sur coupes minces au microtome entraînant souvent de laborieuses reconstitutions pour l'étude du tissu nerveux périphérique), il utilisa autant que possible les matériels permettant des colorations et montages *in toto*, comme des muscles très minces (peauciers de souris par exemple) ou des dilacérations de muscles plus épais.

Mise en place des divers constituants de la plaque motrice

Chez l'adulte, la plaque motrice se présente comme une masse cytoplasmique, la sole, au sein de laquelle coexistent, avec l'arborisation terminale de la fibre nerveuse motrice, plusieurs noyaux de types différents. Seule l'étude de la mise en place des divers constituants pouvait apporter des informations sur leur origine et leurs relations.

Le travail de Couteaux commença donc par l'étude du muscle embryonnaire précédant l'arrivée des fibres nerveuses. Il réexamina divers problèmes cytologiques controversés, en particulier : l'origine des fibres néoformées au cours de l'accroissement de l'ébauche musculaire, les relations entre myofibrilles et fibrilles tendineuses, l'importance et les modalités des phénomènes de sarcolyse au cours du développement.

Il s'intéressa ensuite à la mise en place des divers constituants des plaques motrices consécutive au premier contact nerf-muscle.



Dessin de plaques motrices (Cobaye, Méthode de Bielchowsky-Gros). (préparation originale de R. Couteaux).

Cette mise en place permet d'établir avec certitude l'origine des deux types de noyaux présents à ce moment dans la sole : des noyaux d'origine musculaire dits fondamentaux, clairs avec de gros nucléoles, et des noyaux schwanniens accompagnant la fibre nerveuse, plus petits, plus colorables et en nombre restreint. Pour souligner que l'élément schwannien accompagnant la terminaison nerveuse a des propriétés particulières (il ne se forme pas de myéline à son contact), Couteaux a proposé de l'appeler « télologie ». La fibre nerveuse, simple à l'origine, se ramifie pour donner l'arborisation terminale. Les rameaux de celle-ci se recourbent et s'insinuent entre les noyaux de la sole dont le nombre s'accroît, notamment celui des noyaux fondamentaux. Plus tard, s'ajoutent souvent, aux deux types de noyaux déjà mentionnés, un ou deux noyaux d'un troisième type. Ceux-ci sont allongés, granuleux, très chromophiles et appliqués à la

surface de la sole, ils viennent de la gaine conjonctive de Henle. Ces observations faites par les méthodes d'imprégnation argentique et les colorations histologiques classiques firent l'objet de la thèse de médecine de Couteaux (1941).

La discontinuité nerf-muscle matérialisée

Cette étude minutieuse reprenant et complétant les observations déjà anciennes de Ranvier (1878) avaient aussi amené Couteaux à comprendre que l'usage quasi exclusif des imprégnations argentiques, tel que pratiqué dans l'étude de la plaque motrice par des maîtres comme Cajal, Boeke, Tello..., ne permettrait plus de progresser. Il fallait avoir recours à d'autres méthodes. Il se résolut donc à essayer soit des méthodes cytologiques, permettant de meilleures fixations que les imprégnations, soit des méthodes dites de coloration vitale sur tissu frais, d'un maniement plus délicat. Beaucoup de ces essais n'apportèrent rien de nouveau, mais l'un d'eux allait se révéler très fructueux. C'est en utilisant le Vert Janus B (colorant classique des mitochondries *in vivo*) sur des muscles frais dépouillés de leurs aponévroses que Couteaux vit apparaître (dans des conditions précises de concentration du colorant et de durée de l'exposition) une coloration du sarcolemme. Cette « membrane » regroupe en microscopie photonique (optique) la membrane plasmique, la basale et le fin réseau de réticuline recouvrant le muscle. Elle est très mince et elle ne se voit bien qu'en coupe optique. Au niveau d'une plaque motrice vue de face, elle délimite une image négative de l'arborisation terminale.

A fort grossissement, une couche de courts bâtonnets annexée au sarcolemme est observée. Ces bâtonnets sont régulièrement disposés en palissade perpendiculaire au sarcolemme.

La coloration par le Vert Janus peut être fixée par le molybdate d'ammonium, ce qui permet d'inclure la pièce dans la paraffine pour obtenir des coupes transversales de plaque motrice. Celles-ci montrent que le sarcolemme forme une gouttière au-dessous de la terminaison nerveuse et que les bâtonnets ne sont que l'extrémité de lamelles appendues à la face musculaire du sarcolemme. La position de l'ensemble « sarcolemme et lamelles associées » a amené Couteaux à le désigner comme « l'appareil sous-neural de la plaque motrice ». Il a ensuite montré qu'il est bien une dépendance du sarcolemme puisqu'il se maintient après section et dégénérescence wallérienne des fibres nerveuses. Ainsi se trouvait donc établie la présence d'une discontinuité, matérialisée par un appareil complexe intercalé

Photographie d'une préparation originale de René Couteaux par le Vert Janus – molybdate d'ammonium, mettant en évidence l'appareil sous-neural et sa structure lamellaire (Document personnel, J. Taxi).



entre les parties nerveuse et musculaire de la plaque motrice. Cela écartait l'interprétation réticulairiste de la jonction neuromusculaire, sans que les moyens de l'époque aient permis de savoir si de la téloglie était interposée entre la fibre nerveuse et le sarcolemme. Cette description, objet de notes préliminaires en 1944-1945, fut développée et complétée dans sa thèse de Sciences (Couteaux, 1947).

Controverse sur la nature de l'appareil sous-neural

La coloration vitale de l'appareil sous-neural au Vert Janus requiert des conditions très précises et s'avère transitoire, expliquant que les observations de Couteaux ne furent pas confirmées par d'autres. La controverse se déplaça donc pour porter sur la nature exacte de l'appareil sous-neural. Au Congrès International de Zoologie de 1948, Boeke soutint que l'appareil sous-neural représentait simplement une disposition particulière des mitochondries. Alors qu'un autre (dont je tairai le nom, car il fit rapidement amende honorable auprès de Couteaux) fit cet hommage involontaire qu'il paraissait invraisemblable qu'une structure de cette taille ait pu échapper à l'attention de tous les histologistes ayant précédemment étudié la plaque motrice. Les choses en étaient là lorsqu'une méthode d'un principe différent allait les faire bouger.

Une nouvelle méthode histochimique

C'est en effet en 1949 que Koelle (pharmacologue) et Friedenwald (chimiste) publièrent une méthode histochimique de localisation des activités cholinestérasiques en faisant travailler l'enzyme sur un substrat très voisin du substrat physiologique, l'acétylthiocholine. En présence d'un complexe de cuivre contenu dans le milieu d'incubation, le produit de clivage précipitait *in situ* en un produit blanc, secondairement transformé en sulfure de cuivre brun, plus visible.

La chimie exacte de cette réaction, plus complexe que Koelle et Friedenwald ne l'avaient supposé, devait être précisée par Tsuji, un élève de Couteaux [Tsuji, 1974].

En fait, dès 1938, Couteaux s'était associé au biochimiste Nachmansohn (alors réfugié à Paris, fuyant l'Allemagne nazie) pour montrer que l'activité cholinestérasique des muscles était concentrée essentiellement dans les zones contenant les plaques motrices, cette activité se maintenant largement après section des fibres nerveuses motrices. C'est dire avec quel intérêt Couteaux accueillit cette nouvelle méthode.

Les premières images de Koelle et Friedenwald montraient clairement que, dans des muscles traités sur tissu frais, l'activité était concentrée au niveau des plaques motrices.

Cependant, elle paraissait localisée dans les noyaux

Détection histochimique des activités cholinestérasiques au niveau de l'appareil sous-neural - plaque motrice de Souris [sauf détail (en g et h) provenant d'une plaque motrice de Grenouille]. Planche tirée des Titres et Travaux de René Couteaux.

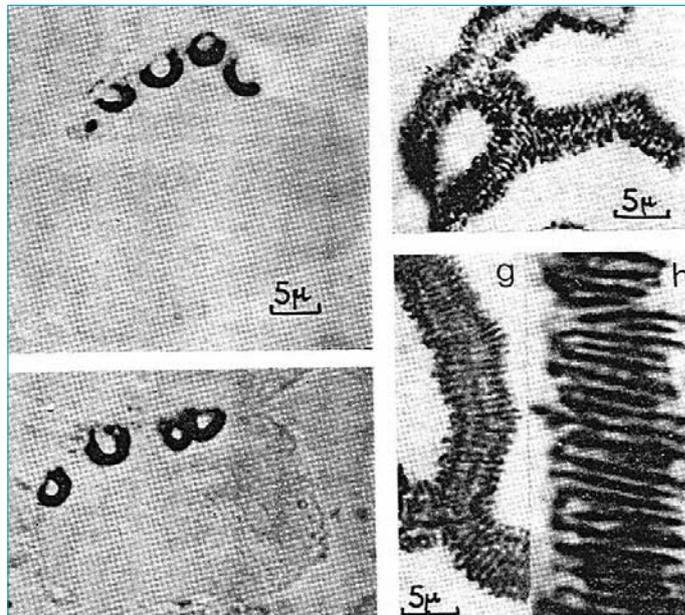
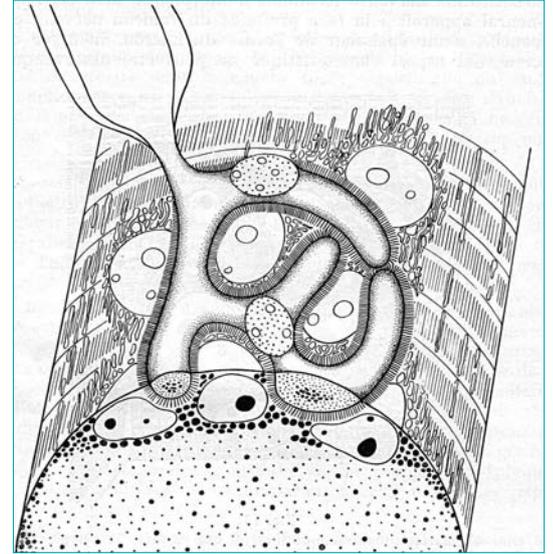


Diagramme montrant une plaque motrice par sa surface et en coupe. Les seuls noyaux représentés sont ceux de la tégologie (noyaux schwanniens) et les noyaux de nature musculaire (noyaux fondamentaux de la sole).



de la sole. Couteaux, devant ce résultat surprenant, entreprit, dès que possible, de se procurer de l'acétylthiocholine, d'améliorer la méthode et d'associer J. Taxi à ce travail. Sur divers matériels, il fut démontré que l'activité cholinestérasique résistait à une fixation modérée par le formaldéhyde et qu'en diminuant le pH de l'incubation (donc en ralentissant la réaction d'hydrolyse) l'activité apparaissait bien localisée au niveau de l'appareil sous-neural.

L'image obtenue était tout à fait superposable aux images fournies par le Vert Janus, mais cette fois facilement reproductible [Couteaux et Taxi, 1952]. Entre temps, Koelle avait lui-même modifié sa méthode initiale et obtenu des images d'activité cholinestérasique au niveau de l'appareil sous-neural [Koelle, 1951].

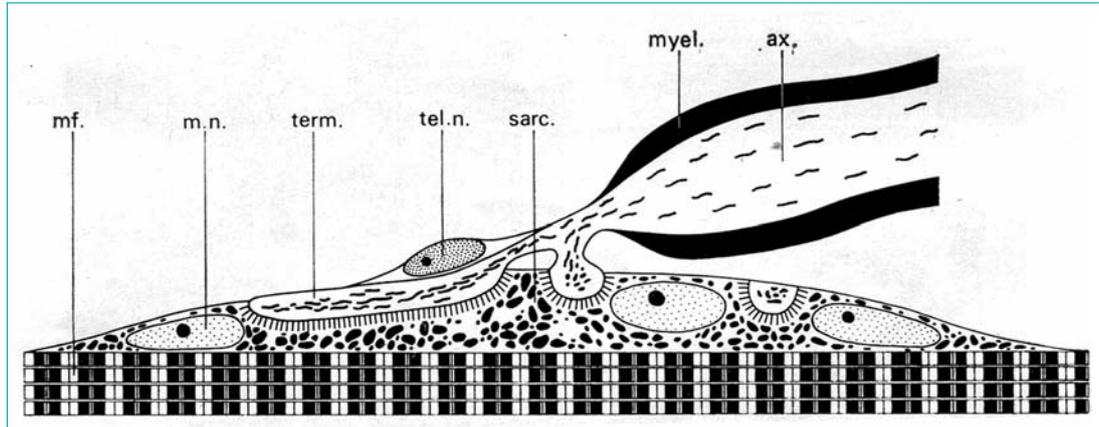
Le triomphe définitif du neuronisme

La controverse neuronistes-réticulaires allait se clore par le triomphe définitif du neuronisme et ce, avec l'apport décisif de la microscopie électronique. Dès 1954, Palade et Palay, De Robertis et Bennett, Robertson et Reger confirmaient de manière indépendante la description de Couteaux. Ils apportaient les compléments autorisés par la

Schéma classique d'une plaque motrice de muscle de mammifère, tiré des titres et travaux de René Couteaux.

Les rameaux nerveux terminaux sont situés dans les gouttières synaptiques. A la face profonde de ces rameaux nerveux, les lamelles rubanées de l'appareil sous-neural, formé par les plis de la membrane sarcoplasmique, apparaissent en section transversale comme des bâtonnets. La gaine de Henle, d'origine mésenchymateuse, qui entoure la fibre nerveuse et revêt la plaque motrice, n'a pas été figurée.

ax. : axoplasme avec ses mitochondries ; **myel.** : gaine de myéline ; **tel. n.** : noyau d'une des cellules de Schwann terminales qui forment la tégologie ; **term.** : rameau de la terminaison axonale ; **sarc.** : sarcoplasme avec ses mitochondries ; **m.n.** : noyaux propres de la sole, de nature musculaire ; **mf.** : myofibrilles.



technique de préparation des pièces (très favorable à la mise en évidence des membranes plasmiques) et le changement d'ordre de grandeur du pouvoir de résolution. Ils montraient qu'il n'y avait pas de tégologie interposée entre la terminaison nerveuse et le sarcolemme dans les gouttières de la plaque motrice. Quant à l'appareil sous-neural proprement dit, les lamelles étaient en réalité des plis du sarcolemme, faisant augmenter considérablement la surface. L'espace synaptique était largement occupé

par une importante lame basale s'insinuant également dans les plis de l'appareil sous-neural. Des années plus tard, il devait être montré qu'elle était le principal support de l'activité cholinestérasique. Couteaux lui-même devait continuer dans les années 1960-70 à compléter ce tableau par d'importantes contributions (en collaboration avec M. Pécot) concernant l'ultrastructure de la région postsynaptique et le mécanisme de libération de l'acétylcholine. Mais ceci est une autre histoire !



Micrographie électronique d'une plaque motrice de muscle de Grenouille montrant le plissement régulier de la membrane de la fibre musculaire, formant l'appareil sous-neural, en regard de la terminaison nerveuse emplies de vésicules synaptiques avec ses « zones actives » en regard de l'ouverture des plis sous-neuraux (Cliché René Couteaux).

REFERENCES

Boeke J., *Acta neerl Morphol norm pathol*, 1941, 1 : 31-78
 Boeke J., *Acta neerl Morphol norm pathol*, 1944, 5 : 189- 212
 Cajal S. R., *Trav Lab Rech Biol Madrid*, 1934, 29 : 1-137
 Couteaux R., *Bull Biol France Belg*, 1941, 75 : 101-239

Couteaux R., *Rev Canad Biol*, 1947, 6 : 563-711
 Couteaux R., Taxi J., *Arch Anat micr Morphol exp*, 1952, 41 : 352-92
 Koelle G. B., *J Pharmacol Exp Therap*, 1951, 103 : 153-71
 Tsuji S., *Histochemistry*, 1974, 42 : 99-110

Voies protéolytiques du muscle : œuvres solistes ou ensemble orchestré ?

LYDIE COMBARET, DANIEL BÉCHET, DANIEL TAILLANDIER, CÉCILE POLGE, DIDIER ATTAIX

Le muscle squelettique est un tissu plastique dont les protéines sont en constant renouvellement. La taille du compartiment protéique musculaire dépend de l'intensité respective des vitesses de synthèse et de dégradation des protéines. De nombreuses situations physiopathologiques (maladies neuro-dégénératives, cancers, vieillissement...) sont caractérisées par une atrophie musculaire survenant lorsque la protéolyse devient supérieure à la protéosynthèse. Parmi les différents systèmes impliqués dans la protéolyse musculaire, l'attention sera focalisée sur la voie ubiquitine-protéasome dépendante (UPS) et la voie lysosomale (autophagie). Cependant, la coopération d'autres systèmes semble nécessaire pour la dégradation des protéines contractiles majeures.

Système ubiquitine-protéasome dépendant et protéolyse musculaire

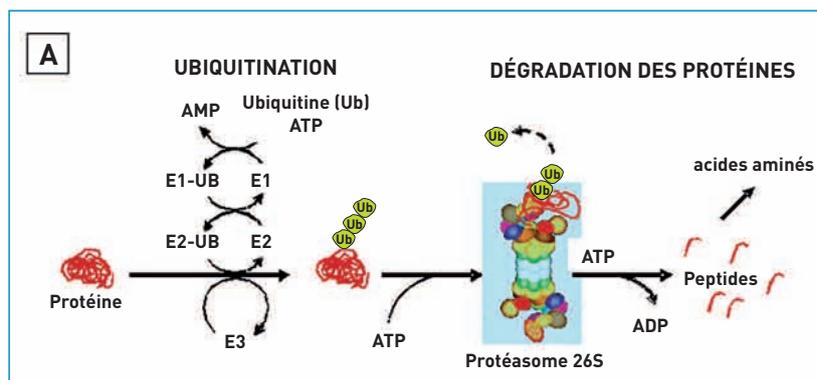
Les protéines myofibrillaires constituant plus de 80% du volume de la fibre musculaire (Hoppeler, 1986), leur dégradation conditionne majoritairement la taille du compartiment protéique. La voie ubiquitine-protéasome dépendante (UPS) semble majoritairement responsable de la dégradation des protéines contractiles, seuls les inhibiteurs du protéasome étant capables de bloquer leur dégradation *in vitro* (Attaix *et al.*, 2008).

de la protéine cible. L'Ub suivante se fixe généralement sur la lysine 48 de l'Ub déjà liée au substrat pour former une chaîne de poly-Ub comprenant au moins quatre Ub. Il existe d'autres types de chaînes de poly-Ub, notamment par élongation de la chaîne via les lysines 6, 11, 29 et 63. Généralement, les protéines marquées par des chaînes de poly-Ub en lysine 48 sont ensuite reconnues et dégradées par le protéasome 26S. Celui-ci est formé d'une unité catalytique, le protéasome 20S et de deux complexes régulateurs 19S. Les complexes 19S reconnaissent

les chaînes de poly-Ub, déplient la protéine à dégrader après dissociation de la chaîne de poly-Ub, injectent la protéine dans la chambre catalytique du protéasome 20S et fournissent l'énergie nécessaire à l'hydrolyse de la protéine en peptides par le protéasome 20S.

Il s'agit d'un système hautement hiérarchisé puisqu'il est dénombré 2 isoformes de l'enzyme E1, quelques dizaines d'enzymes E2s et plusieurs centaines d'enzymes E3s. Le couple d'enzyme E2/E3 conditionne le devenir d'une protéine donnée. En effet, les enzymes E2s catalysent le type d'ubiquitination (en lysine 48 ou 63 par exemple), tandis que les enzymes E3s conditionnent entre autres l'identité de l'enzyme E2 recrutée et la spécificité du substrat (David *et al.*, 2010). La diversité d'enzymes E2s et E3s présume donc de l'existence de combinaisons multiples permettant de répondre à des voies de signalisation

Représentation schématique du système protéolytique ubiquitine-protéasome dépendant



Dans cette voie protéolytique, les protéines sont d'abord marquées par une chaîne de poly-ubiquitine et ensuite dégradées par le protéasome. La conjugaison de l'ubiquitine (Ub) aux substrats est réalisée par des enzymes d'ubiquitination : E1, E2s et E3s (figure A). Brièvement, l'Ub est tout d'abord activée par une enzyme E1 en présence d'ATP, puis transférée sur une enzyme E2 qui, en présence ou en l'absence d'une enzyme E3, transfère l'Ub activée sur le substrat protéique en formant une liaison iso-peptidique entre le groupement carboxyl terminal de l'Ub et le groupement alpha-NH2 d'une lysine

Lydie Combaret
Daniel Béchet
Daniel Taillandier
Cécile Polge
Didier Attaix
 Clermont Université,
 Université d'Auvergne,
 Unité de Nutrition
 Humaine,
 Inra, UMR1019, UNH,
 CRNH Auvergne,
 Clermont-Ferrand
Contact
 Lydie.Combaret@clermont.inra.fr

variées (Pickart et Eddins, 2004), plusieurs enzymes E2s pouvant interagir avec plus d'une enzyme E3s et *vice versa*. Certaines E3s comme MuRF1 et MAFbx (Bodine *et al*, 2001 ; Gomes *et al*, 2001) sont spécifiques du muscle squelettique et jouent un rôle clé dans les atrophies musculaires.

Effectivement, des souris déficientes pour l'une de ces deux E3s deviennent partiellement résistantes à l'induction de l'atrophie par dénervation (Bodine *et al*, 2001). Plus récemment, l'identification des substrats de ces enzymes a permis de montrer qu'elles contrôlaient de façon coordonnée la protéolyse et la protéosynthèse musculaire.

Ainsi, l'enzyme E3 MuRF1 est impliquée dans l'ubiquitination de nombreuses protéines contractiles majeures, exemple MyBP-C, MyLC1 et MyLC2 (Clarke *et al*, 2007 ; Cohen *et al*, 2009).

A l'inverse, MAFbx ubiquitine des substrats plus spécifiquement impliqués dans les processus de régénération (MyoD) (Lagrand-Cantaloube *et al*, 2009) et dans l'initiation de la synthèse protéique (eIF3f) (Csibi *et al*, 2010).

Système autophagie-lysosome et protéolyse musculaire

Ce système nécessite la formation de vésicules cytosoliques à double membrane, les autophagosomes, qui séquestrent des zones de cytoplasme et des organites cellulaires.

L'autophagosome fusionne avec le lysosome pour que son contenu soit dégradé par les protéases lysosomales, les cathepsines. Les mécanismes d'activation de la formation des autophagosomes impliquent des protéines Atg (*autophagy-related genes*) et sont similaires aux processus d'ubiquitination. L'initiation de la séquestration autophagique nécessite l'activation d'Atg 12 (*ubiquitin-like*) par Atg 7 (E1-like) et son transfert sur la protéine Atg 5 par Atg 10 (E2-like). La formation de l'autophagosome implique ensuite l'activation de LC3 (*ubiquitin-like*) par Atg 7 et son transfert sur un lipide membranaire par Atg 3 (E2-like) (figure B).

L'autophagie est impliquée dans les processus d'atrophie musculaire, mais également dans le maintien de la masse musculaire. L'activation de l'autophagie dans le muscle squelettique aggrave la fonte musculaire lors de situations cataboliques (jeûne, dénervation). De plus, il a été récemment mis en évidence que l'autophagie et le système UPS sont régulés de façon coordonnée au cours des atrophies musculaires (Mammucari *et al*, 2009 ; Zhao *et al*, 2007 ; Attaix et Béchet, 2007). En effet, les enzymes E3s MuRF1 et MAFbx, ainsi que certaines Atg sont régulés par un facteur de transcription commun, FOXO3. L'activation de ce dernier est nécessaire et suffisante pour induire la protéolyse lysosomale. Tout ceci suggère fortement que, tout comme l'induction excessive de la protéolyse UPS, l'activation de l'autophagie contribue à la fonte musculaire.

Cependant, inhiber l'autophagie n'est pas bénéfique et au contraire conduit à une atrophie musculaire, à un affaiblissement et à des altérations caractéristiques des myopathies. L'inactivation de l'induction de l'autophagie provoque l'accumulation d'agrégats protéiques, l'apparition de mitochondries anormales et l'induction d'un stress oxydant (Masiero *et al*, 2009). Une accumulation de protéines poly-Ub apparaît dans les muscles déficients pour l'autophagie, alors que l'activité du protéasome n'est pas affectée. Ceci souligne l'interconnexion entre le système UPS et l'autophagie, une partie des protéines poly-ubiquitinées (notamment en lysine 63) étant dirigées préférentiellement vers les lysosomes pour leur dégradation.

L'altération des processus de l'autophagie pourrait donc être un mécanisme pathogénique, car ce système permet notamment de renouveler les organites déficients et donc de préserver la fonctionnalité musculaire (Béchet *et al*, 2005 ; Sandri, 2010).

Coopération entre les systèmes protéolytiques

S'il est communément admis que le système UPS dégrade les protéines contractiles majeures, des travaux plus anciens suggéraient que des interactions

spécifiques entre les protéines myofibrillaires les protègent de la dégradation (Solomon et Goldberg, 1996). Dans ce contexte, l'étape limitante dans leur dégradation serait leur dissociation des myofibrilles. Ceci implique que d'autres protéases ou systèmes

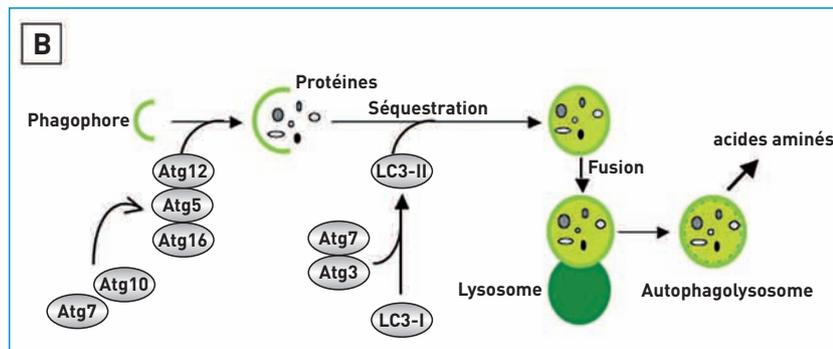
NOTES

MuRF1 (*Muscle RING-Finger protein-1*) et **MAFbx** (*Muscle Atrophy F-box*) : gènes codant des enzymes, les ubiquitine ligases, qui se fixent aux protéines des myofibrilles et permettent leur ubiquitinylation puis leur dégradation lors de l'atrophie musculaire.

MyBP-C (*Myosin-binding protein C* ou protéine C liant la myosine), **MyLC1** et **MyLC2** (*myosin light chains 1 et 2* ou chaînes légères de myosine 1 et 2) : constituants des filaments épais du sarcomère.

FOXO3 (*Forkhead box O3*) : facteur de transcription susceptible d'être dérégulé lors de la tumorigénèse.

Représentation schématique des processus autophagiques



protéolytiques pourraient jouer un rôle clé dans la protéolyse myofibrillaire.

La cathepsine L est une protéase lysosomale dont l'expression est systématiquement augmentée lors de situations de fonte musculaire, par exemple dénervation, cancers, sepsis, jeûne, acidose, diabète... [Deval *et al*, 2001 ; Lecker *et al*, 2004]. Ce marqueur précoce de l'atrophie musculaire pourrait donc participer au désassemblage de la structure myofibrillaire.

D'autres systèmes impliquant les calpaïnes ou les caspases conduisent à l'hydrolyse ménagée de leurs substrats, modifiant ainsi leur fonction, leur localisation ou leur activité.

Les substrats des calpaïnes ubiquitaires (calpaïnes 1 et 2) incluent par exemple de nombreuses protéines du cytosquelette, suggérant un rôle dans le remodelage du sarcolemme. Ces calpaïnes sont activées dans de nombreuses situations de fonte musculaire et l'inhibition de la m-calpaïne stabilise la nébuline [Huang et Forsberg, 1998]. L'inactivation de la calpaïne 3 a permis de démontrer que cette protéase spécifique du muscle squelettique pouvait participer au remodelage des sarcomères en agissant en amont du système UPS [Kramerova *et al*, 2005]. Les calpaïnes pourraient donc être des protéases essentielles dans les étapes précoces de la protéolyse myofibrillaire. Cependant, leur expression ou leur activité n'est pas systématiquement augmentée lors de situations cataboliques et les inhibiteurs des calpaïnes ne bloquent pas la dégradation des protéines myofibrillaires.

L'activation de la caspase-3 pourrait aussi être une étape initiale de la dégradation des protéines myofibrillaires. En effet, la caspase-3 permet de dégrader partiellement l'actomyosine et de générer des fragments pouvant ensuite être pris en charge par le système UPS [Du *et al*, 2004]. Mais là encore, l'activation de la caspase-3 n'est pas systématiquement présente lors de fonte musculaire.

Conclusion

L'ensemble de ces observations indique bien l'importance des systèmes protéolytiques UPS et lysosomal dans le contrôle de la masse musculaire. Il demeure néanmoins évident que les différents systèmes protéolytiques (incluant les caspases et les calpaïnes) sont souvent régulés de façon coordonnée au cours des fontes protéiques musculaires, notamment lorsqu'elles s'installent de façon intense et rapide.

A l'heure actuelle, le modèle proposé pour la dégradation des protéines myofibrillaires implique une action séquentielle des divers systèmes protéolytiques, permettant d'abord le désassemblage des protéines contractiles majeures. Les situations de fonte musculaire mettent en jeu des voies de signalisation diverses. Il est donc envisageable que les candidats potentiels au désassemblage des myofibrilles ne soient pas les mêmes selon la situation catabolique et selon la voie de signalisation impliquée.

Il reste encore à définir plus précisément les relations fonctionnelles entre les différents systèmes protéolytiques. Un des moyens d'y parvenir consistera à identifier de façon claire les substrats de chacun de ces systèmes, ainsi que leur chronologie d'activation. Cependant, ces substrats pourraient différer selon la situation physiologique ou pathologique considérée. De plus, la plasticité de la structure myofibrillaire est rarement prise en compte.

Les recherches futures devront concilier les informations sur la structure de la fibre musculaire dans une situation particulière avec les données précises de l'activation des différentes voies protéolytiques.

REFERENCES

- Attaix D. *et al*, *Curr Opin Support Palliat Care*, 2008, 2 : 262-6
 Attaix D. et Béchet D., *Cell Metabol*, 2007, 6 : 425-7
 Béchet D. *et al*, *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37 : 2098-114
 Bodine S.C. *et al*, *Nat Cell Biol*, 2001, 3 : 1014-19
 Clarke B.A. *et al*, *Cell Metab*, 2007, 6 : 376-85
 Cohen S. *et al*, *J Cell Biol*, 2009, 185 : 1083-95
 Csibi A. *et al*, *PLoS One*, 2010, 5 : e8994
 David Y. *et al*, *J Biol Chem*, 2010, 12 : 8595-604
 Deval C. *et al*, *Biochem J*, 2001, 360 : 143-50
 Du J. *et al*, *J Clin Invest*, 2004, 113 : 115-23
 Gomes M.D. *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 298 : R1659-66
 Hoppeler H. *et al*, *Int J Sport Med*, 1986, 7 : 187-204
 Huang J. et Forsberg N.E., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95 : 12100-5
 Kramerova I. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2005, 14 : 2125-34
 Lagirand-Cantaloube J. *et al*, *PLoS One*, 2009, 4 : e4973
 Lecker S.H. *et al*, *FASEB J*, 2004, 18 : 39-51
 Mammucari C. *et al*, *Autophagy*, 2008, 4 : 524-6
 Masiero E. *et al*, *Cell Metab*, 2009, 10 : 507-15
 Pickart C.M. et Eddins M.J., *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1695 : 55-72
 Sandri M., *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298 : C1291-7
 Solomon V. et Goldberg A.L., *J Biol Chem*, 1996, 271 : 26690-7
 Zhao J. *et al*, *Cell Metab*, 2007, 6 : 472-83

Un retard de langage un peu particulier et alpha-dystroglycanopathie

SUSANA QUIJANO-ROY, J. ANDONI URTIZBEREA

Les anomalies génétiques en cause dans les alpha-dystroglycanopathies ne portent pas sur le gène de l'alpha-dystroglycane lui-même mais sur des gènes impliqués dans sa glycosylation. Le processus est sous la dépendance de nombreuses enzymes agissant en cascade. Jusqu'à présent six gènes ont été identifiés dans les alpha-dystroglycanopathies et un même gène peut être lié à plusieurs tableaux cliniques différents.

Est présenté le cas d'une enfant atteinte d'une myopathie caractérisée par des CPK élevées et des gros mollets, associée à des troubles du système nerveux central.

Cette observation illustre parfaitement le large spectre clinique et la superposition des phénotypes rencontrés dans les alpha-dystroglycanopathies.

Observation

Leonor M. est une enfant âgée de 6 ans résidant à Madère, une petite île portugaise située au large des côtes marocaines. Ses parents, tous deux bien portants et originaires de l'île, ne rapportent ni consanguinité ni maladie neuromusculaire.



Leonor est leur premier enfant. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident notable. A la naissance, les données anthropométriques étaient dans la norme et aucun problème particulier n'a été signalé notamment concernant le tonus musculaire. A 6-7 mois, les parents ont l'attention attirée

par l'incapacité de Leonor à se retourner et à se tenir assise seule, le tout chez une enfant décrite, *a posteriori*, comme plutôt mollassonne et (trop) calme. A l'âge de un an, devant la persistance de ce retard psychomoteur et la découverte d'un taux très élevé de CPK (10 000 unités/l), un premier bilan est effectué sur le continent, à Lisbonne. La biopsie musculaire montre des lésions non spécifiques de myopathie, sans nécrose - régénération évidente, avec un marquage normal pour toutes les protéines membranaires étudiées (dystrophine, sarcoglycane, laminine-alpha2).

L'alpha-dystroglycane a fait l'objet d'une étude complémentaire mais sans résultat probant, la technique venant d'être introduite au laboratoire. L'IRM cérébrale faite à la même époque n'objectivait

pas d'anomalies particulières en dehors, peut-être, d'une discrète asymétrie de la taille des ventricules latéraux. Dans le doute, une étude moléculaire des gènes *FKRP* et *LAMA2* a été entreprise au Portugal et s'est avérée négative. Cliniquement, Leonor continuait à faire des acquisitions motrices mais avec un certain retard. Elle a finalement été capable de marcher à l'âge de 20 mois, d'emblée avec un dandinement et impossibilité de courir. La manœuvre de Gowers était, à deux ans et demi, positive. Parallèlement, un retard de langage est petit à petit devenu plus évident. L'examen objectivait à l'époque une langue un peu aplatie (macroglossie) et une hypersalivation. A aucun moment n'ont été rapportés d'épisodes convulsifs ou d'autres signes neurologiques centraux. Les pédiatres portugais qui la suivaient sur place à Madère ont souhaité avoir un deuxième avis, ce d'autant que les CPK restaient très élevées entre 5 et 10 000 unités/l. A l'âge de 5 ans, Leonor et ses parents sont donc venus consulter à Garches pour réévaluation de sa myopathie. L'examen clinique était contributif car outre une atteinte musculaire assez globale mais modérée dans son intensité, on notait une marche dandinante, des mollets pseudo-hypertrophiques, une grosse langue, un périmètre crânien un peu petit pour l'âge (à moins 2 déviations standards) et une discrète rétraction des tendons d'Achille sans hyperlaxité manifeste par ailleurs. Des difficultés langagières étaient également présentes pour lesquelles un suivi orthophonique était déjà mis en place. Les CPK sont à 4 100 unités/l. Des prélèvements de peau et de muscle seront effectués lors de ce deuxième bilan. Les lésions histologiques sont cette fois-ci beaucoup plus parlantes au niveau musculaire. La formule est dystrophique, sans augmentation franche du tissu conjonctif interstitiel.

Susana Quijano-Roy

Hôpital R. Poincaré,
Garches
susana.quijano-roy@
rpc.aphp.fr

J. Andoni Urtizbera

Hôpital Marin de Hendaye
andoni.urtizbera@
hnd.aphp.fr

France Leturcq

Hôpital Cochin
leturcq@cochin.inserm.fr

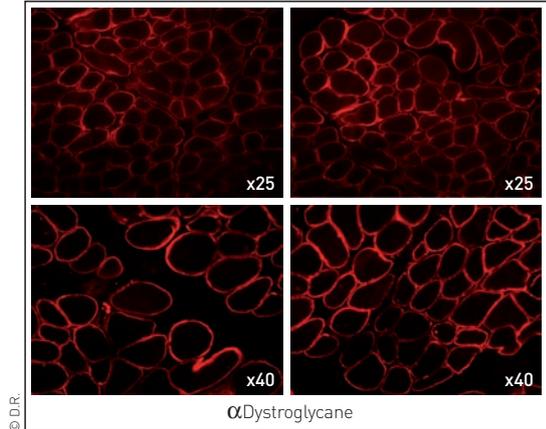
Norma B. Romero

Institut de Myologie, Paris
nb.romero@
institut-myologie.org

Céline Bouchet

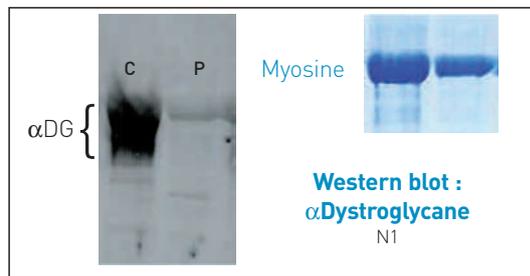
Hôpital Bichat
celine.bouchet@
bch.aphp.fr

L'immunocytochimie permet de mettre en évidence une inégalité dans l'intensité du marquage de l'alpha-dystroglycane dans plusieurs fibres alors que le contrôle par la bêta-dystroglycane s'avère dans la norme.



Immunofluorescence de fibres musculaires avec l'anticorps dirigé contre l'alpha-dystroglycane à moyen (x25) et fort grossissement (x40). Certaines fibres musculaires montrent un marquage faible et irrégulier. De plus, l'intensité du marquage est inégale entre les fibres.

La mérosine est par ailleurs bien présente avec l'anticorps 80 kd et de manière un peu irrégulière avec les autres anticorps (300 kDa). Le *Western-Blot* effectué à Cochin confirme cette impression initiale en montrant l'absence d'alpha-dystroglycane alors que les autres protéines (dystrophine, dysferline, sarcoglycanes) sont normalement exprimées. Le diagnostic alors retenu est celui d'alpha-dystroglycanopathie.



Le gène *FKRP* ayant déjà été analysé, des études complémentaires effectuées à l'hôpital Bichat vont finalement permettre de découvrir deux mutations hétérozygotes dans le gène *POMT2* : une mutation faux-sens dans l'exon 12 transmise par le père et une délétion de grande taille comportant l'exon 1 transmise par la mère.

Commentaire

Cette observation illustre parfaitement la grande étendue du spectre clinique ainsi que la superposition des phénotypes rencontrés dans les alpha-dystroglycanopathies. Ce groupe d'affections musculaires de description récente a comme dénominateur commun une glycosylation défectueuse d'une protéine membranaire appelée dystroglycane. Le processus de glycosylation consiste à apposer des résidus sucrés à la surface de l'alpha-dystroglycane. Il est sous la dépendance de nombreuses enzymes agissant en cascade. Le rôle de l'alpha-dystroglycane est imparfaitement connu. Celle-ci jouerait un rôle dans la transduction du signal. Cliniquement, les alpha-dystroglycanopathies se traduisent par des tableaux variés allant de formes cliniques sévères de type Walker-Warburg jusqu'à des formes bénignes apparentées à des myopathies des ceintures peu ou pas évolutives. En imagerie cérébrale, les anomalies notées sont fréquentes mais inconstantes. Dans le cas présent, l'atteinte cérébrale était plus subtile que d'habitude avec un simple retard de langage, une microcéphalie peu marquée et un cerveau interprété comme normal en imagerie conventionnelle.

L'association de troubles du système nerveux central avec une myopathie caractérisée par des CPK élevées et des gros mollets est très évocatrice d'alpha-dystroglycanopathie. Dans cette observation, les données cliniques et biologiques plaident initialement en faveur de l'implication du gène *FKRP* codant la *fukutin-related protein*. La normalité de celui-ci a logiquement conduit à explorer les autres gènes d'alpha-dystroglycanopathie (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, Fukutine) même si ces derniers sont généralement associés à des tableaux cliniques plus sévères. Le temps nous a appris qu'il n'existait plus de corrélations strictes entre chacun de ces gènes et les tableaux cliniques présentés. Ainsi, le syndrome de Walker-Warburg peut être en rapport aussi bien avec le gène *POMGnT1* (comme décrit initialement) qu'avec les gènes *POMT1*, *POMT2* ou celui codant la fukutine. En matière de pronostic, il est généralement difficile de se prononcer. Nul ne sait, à ce stade, comment pourrait évoluer la jeune Leonor, ce d'autant qu'il faut considérer les deux paramètres (troubles des fonctions supérieures et risque de dégradation motrice) comme pouvant évoluer pour leur propre compte.

REFERENCES

- Muntoni F. et al, *Neuromuscul Disord*, 2009 Mar;19(3):229-34.
 Muntoni F. et al, *Neurotherapeutics*, 2008, 5(4):627-32
 Yanagisawa A. et al, *Eur J Med Genet*, 2009, 52(4):201-6

Remerciements

Rui Vasconcelos et
 Heloisa Santos
 Hôpital de Funchal,
 Madeira
 rpv@netmadeira.com
 Rosario Santos
 Institut de génétique
 Porto
 rosario.santos@
 igm.min-saude.pt

Syndromes myasthéniques congénitaux : un piège diagnostique

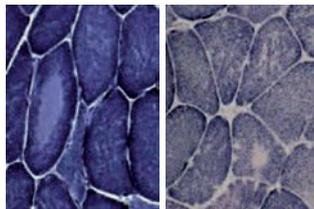
BRUNO EYMARD *et al*

Devant toute affection musculaire à début infantile sans atteinte cardiaque avec un taux de créatine kinase (CPK) normal, non identifiée de façon indiscutable sur des bases morphologiques et/ou moléculaires, il faut savoir évoquer l'hypothèse d'un syndrome myasthénique congénital (SMC). Il est préconisé de rechercher des caractéristiques cliniques évocatrices (atteinte oculo-bulbaire, variabilité) et de demander une exploration exhaustive de la transmission neuromusculaire. Les SMC sont, en effet, des maladies génétiques dues à un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Quatorze gènes sont impliqués [Eymard *et al*]. Leur diagnostic est souvent difficile car ils peuvent être confondus avec d'autres pathologies neuromusculaires, au premier rang desquelles une myopathie congénitale. Une observation illustrant cette problématique est présentée.

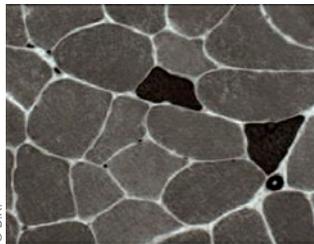
Observation

Mr S., né en 1972, consulte pour une faiblesse proximale des membres depuis l'enfance. Ses parents ne sont pas consanguins et il n'y a pas d'antécédents familiaux. La naissance est normale, à terme. La marche est acquise vers 16 mois. De nombreuses chutes surviennent dans la petite enfance. Il fait du sport à l'école, mais n'a jamais été bon à la course. Vers l'âge de 20 ans, il ressent une faiblesse

Biopsie deltoïdienne de 1995



Anomalies de structure interne de type *core-like* sur le NADH-TR.



© D.R.

Prédominance des fibres de type I et atrophie préférentielle des fibres de type II (ATPase, 9.4).

progressivement invalidante débutant aux membres inférieurs : courir devient impossible. En dépit de ces difficultés, il commence à exercer sa profession d'agriculteur. Un premier bilan est effectué dans notre centre en 1995, il avait alors 23 ans.

A l'examen, un déficit moteur modéré des ceintures (autour de 4 sur 5) était noté, n'empêchant pas le patient de se lever sans appui de la position accroupie et ne limitant pas l'élévation des bras.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires, le bilan cardiaque et le taux de CPK étaient normaux. L'EMG révélait des tracés myogènes. La biopsie musculaire se caractérisait par une prédominance nette de

fibres de type I avec atrophie parcellaire des fibres de type II et altérations de structure d'aspect *core-like*.

La recherche génétique de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale était négative, l'activité maltase leucocytaire était normale, éliminant une maladie de Pompe. Le diagnostic évoqué au terme de ce bilan était celui de myopathie congénitale à *central core*. La recherche de mutation du gène *RYR 1* est négative, puis le patient est perdu de vue. Il consulte à nouveau en 2010, à l'âge de 38 ans. L'aggravation motrice s'est poursuivie progressivement avec, dans les trois dernières années, des difficultés pour se lever d'un siège, monter les escaliers (rampe obligatoire) et une réduction du périmètre de marche à 1 km. Le déficit s'est accru aux membres supérieurs avec impossibilité de lever les bras pour se coiffer depuis 2 ans.

L'examen confirme un déficit franc des ceintures scapulaire et pelvienne ainsi que des muscles axiaux.

La marche est dandinante. Le patient prend appui pour se lever d'une chaise, ne peut pas croiser les jambes, porte ses cuisses lorsqu'il s'allonge et la manœuvre de Mingazzini n'est pas tenue. Les psoas sont cotés à 2+ sur 5, les grands fessiers à 2+, les adducteurs à 3, les moyens fessiers à 4-, les quadriceps à 4+, les ischio-jambiers à 4-, les jambiers et triceps suraux sont normaux.

Le déficit des membres supérieurs est également franc : abduction et antépulsion des bras limitées à 80° sans décollement des omoplates, sous-épineux à 2, deltoïdes à 3-, biceps à 3, triceps à 3+. Les radiaux, les extenseurs et les fléchisseurs des doigts ne sont pas déficitaires.

Il existe une fatigabilité musculaire s'accroissant à

Bruno Eymard
Kristl Claeys
Emmanuel Fournier
Damien Sternberg
Pascale Richard
Jeanine Koenig
Stéphanie Bauché
Emmanuelle Lacène
Michel Fardeau
Norma Romero
Daniel Hantai
 GH Pitié-Salpêtrière,
 Paris
Contact
 anne-marie.maronne@
 psl.aphp.fr

l'effort avec difficulté croissante pour se lever de la chaise et une manœuvre de Barré limitée à 35 secondes.

La musculature axiale n'est pas épargnée : lever du décubitus avec l'aide des mains, fléchisseurs de cou à 3. Il n'y a pas d'amyotrophie franche ni de rétractions. Les réflexes sont présents. Une parésie de l'abduction de l'œil droit est notée dans le regard vers la droite. Il n'y a pas de ptosis ni d'atteinte faciale, pas de troubles de déglutition ni d'élocution. Au terme de cette consultation, le diagnostic de myopathie congénitale est à nouveau posé. Un complément de bilan comportant un EMG, une imagerie IRM, une nouvelle biopsie musculaire et un bilan cardio-respiratoire est mis en route.

La fonction respiratoire est normale (CV à 85%), de même que le bilan cardiologique (échographie et Holter). L'EMG révèle un décrétement à la stimulation répétitive à 3 Hz (-43% sur les trapèzes, entre -50% et -86% sur les radiaux, mais seulement -9% sur les cubitiaux) sans dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique et des tracés myogènes. A la suite de cet EMG, le diagnostic de syndrome myasthénique congénital est posé.

Le patient est alors réinterrogé à la recherche d'une variabilité des troubles. Il indique qu'il y a une vingtaine d'années, les symptômes étaient nettement variables : certains jours, il pouvait grimper sur son tracteur sans difficulté, d'autres jours, il en était incapable. Dans les dernières années, alors que la faiblesse des membres et la faiblesse axiale s'accroissaient progressivement, le patient ne notait plus de variation significative de ses capacités.

Il n'y a jamais eu de poussée au cours de la maladie ni de nette fluctuation dans la journée et paradoxalement, la faiblesse est un peu moins marquée le soir. Le patient confirme qu'il n'a jamais eu de ptosis, de chute de nuque, de troubles de déglutition ou de mastication. En 1990, il a présenté une extinction de voix durant trois jours. L'IRM musculaire révèle une atteinte discrète prédominant aux loges postérieures des cuisses et des jambes. La biopsie musculaire effectuée au deltoïde se caractérise par une prédominance nette des fibres de type I et une atrophie des fibres de type II, associées à quelques remaniements de structure non spécifiques. Les lésions *core-like* observées sur la biopsie de 1995 ne sont pas retrouvées. L'étude des plaques motrices révèle des jonctions neuromusculaires très pathologiques : plaques de toute petite taille, multiples pour une terminaison axonale.

Sur les données cliniques (déficit des ceintures au premier plan) et électromyographiques (décrétement

Biopsie deltoïdienne de 2010



Plaques motrices de petite taille révélées par la technique de Koelle qui visualise l'acétylcholinestérase.



Petites cupules de RACH, marquées par l'alpha-bungarotoxine rhodaminée, le long d'une terminaison axonale avec aspect « en passant », caractéristique d'un syndrome myasthénique congénital et en particulier de type DOK7.

prédominant dans les muscles proximaux, absence de dédoublement du potentiel moteur éliminant un déficit en acétylcholinestérase et un syndrome du canal lent), l'hypothèse d'un SMC dû à des mutations du gène codant la molécule postsynaptique DOK7 (*downstream of kinase*) est envisagée en priorité. L'étude moléculaire va confirmer le diagnostic : mise en évidence de la mutation 1124_1127dup TGCC (exon 7) à l'état hétérozygote, présente chez la quasi-totalité des patients et d'une seconde mutation (1263 dupC, exon 7).

La réponse à la Mytélase n'a pas été concluante, induisant même une aggravation comme c'est souvent le cas dans le SMC DOK7. L'administration de 3,4-diaminopyridine (3 comprimés à 10 mg/jour) a entraîné une amélioration modérée. Un traitement par l'éphédrine, produit dont l'efficacité est la plus grande dans le SMC par mutations du gène *DOK7*, vient d'être débuté.

Commentaire

Cette observation souligne la confusion diagnostique entre SMC et myopathie congénitale. Ces affections partagent en effet de nombreuses caractéristiques : début précoce (prénatal, néonatal ou infantile), faiblesse et atrophie musculaire d'évolution progressive, scoliose, tracés myopathiques à l'EMG, prédominance des fibres de type I à la biopsie musculaire, normalité du taux de CPK, discrétion des anomalies de l'imagerie musculaire.

Dans le cas présenté, l'histologie musculaire était particulièrement trompeuse du fait d'anomalies de structure interne de type *core-like*. Des aspects de désorganisation plus modérée de type *minicore* et des surcharges lipidiques ont été également

rapportés dans les SMC (Ben Ammar A *et al*). La variabilité myasthénique est souvent masquée par l'aggravation progressive de la maladie. Enfin l'absence de réponse aux anticholinestérasiques, voire une aggravation, est habituelle dans plusieurs types de SMC (syndrome du canal lent, déficit en acétylcholinestérase, SMC dû à des mutations du gène *DOK7*), ce qui contribue à induire en erreur.



© D.R.

Le patient en 2010, à l'âge de 38 ans avec déficit franc des ceintures scapulaire et pelvienne.

Le diagnostic de SMC doit être rétabli sur une série d'arguments. Le plus important est la mise en évidence d'un décretement myasthénique.

Il ne faut pas s'arrêter à la constatation de tracés myopathiques, mais demander une étude de la transmission neuromusculaire à tester sur de nombreux couples nerf-muscle, notamment proximaux (spinal-trapèzes). En effet, dans certains SMC, notamment ceux liés à des mutations du gène *DOK7*, le bloc neuromusculaire peut manquer sur les muscles distaux.

Les autres éléments en faveur du diagnostic de SMC sont : la présence d'une variabilité et d'une aggravation par l'effort recherchées soigneusement dans le passé, au moment où la faiblesse était moins importante ; la notion de troubles oculo-bulbaires (ptosis,

diplopie, troubles de phonation, de déglutition) ; la prise en compte d'une formule histologique évocatrice, c'est-à-dire atrophie des fibres de type II s'ajoutant à la prédominance des fibres de type I, caractéristique des SMC.

Les SMC prêtant le plus à confusion avec les myopathies congénitales sont ceux liés à des mutations des gènes codant *DOK7*, la queue collagénique de l'acétylcholinestérase, la rapsyne (Srour *et al*, Milone *et al*). Dans ce dernier cas, la présence de rétractions dès la naissance, réalisant une arthrogrypose, est habituelle, pouvant orienter à tort vers une dystrophie musculaire congénitale.

Les SMC liés à des mutations de la sous-unité *epsilon* du RACH posent moins problème, car la présentation est plus clairement myasthénique (atteinte oculo-bulbaire au premier plan, pas ou peu de note myopathique, bonne réponse aux anticholinestérasiques). Pour ces SMC, si le début n'est pas néonatal, c'est plutôt une myasthénie infantile autoimmune qui sera discutée, la recherche d'anticorps anti-RACH et anti-MuSK s'avère alors primordiale.

Une myopathie métabolique et notamment mitochondriale peut être également discutée à cause de la fatigabilité et des signes oculomoteurs.

Rétablir le diagnostic de SMC est très important non seulement pour l'identification du diagnostic, le conseil génétique mais aussi pour le traitement qui peut transformer le pronostic même dans des formes pseudomyopathiques sévères.

Le choix thérapeutique (anticholinestérasique, 3,4-diaminopyridine, éphédrine, fluoxetine) dépendra du type de SMC.

REFERENCES

Ben Ammar A. *et al*, *J Neurol*, 2009, 257 : 754-6
Eymard B., Hantai D., *Les cahiers de myologie*, 2009, 1 : 26-37
Müller J. S. *et al*, *Brain*, 2007, 130 :1497-506

Mihayolova V. *et al*, *Brain*, 2008, 131: 747-59
Milone *et al*, *Neurology*, 2009, 73 : 228-35
Srour M. *et al*, *Neuromuscular Disord*, 2010, 20 : 453-57

Nourrisson et petit enfant atteints de MNM sévères : quelle prise en charge respiratoire ?

BRIGITTE ESTOURNET-MATHIAUD

Des maladies neuromusculaires (MNM) telles que l'amyotrophie spinale proximale ou certaines myopathies congénitales peuvent engendrer une atteinte respiratoire dès les premiers mois ou années de vie. Sa survenue en phase de croissance thoraco-pulmonaire impose une prise en charge adaptée dès le diagnostic posé. Ces dernières années, des progrès techniques ont été réalisés dans la prise en charge respiratoire du nourrisson et du petit enfant, à commencer par ceux de la ventilation non invasive dont l'utilisation chez l'enfant ne date pourtant que du début des années 1990.

Des symptômes respiratoires peuvent être présents, dès la naissance, dans certaines maladies neuromusculaires dont ils constituent parfois le signe d'appel. Ailleurs, une symptomatologie respiratoire apparaît dans les mois ou années qui suivent, telles des pneumopathies à répétition, une stagnation de la croissance staturo-pondérale, une déformation thoracique.

L'impérieuse nécessité d'agir

Une prise en charge respiratoire précoce, dès le diagnostic posé, est indispensable. Outre ses fonctions d'assistance respiratoire et de désencombrement, elle joue en effet un rôle supplémentaire primordial et spécifique chez le jeune enfant : favoriser la croissance à moyen et long terme du thorax et la multiplication des alvéoles. Physiologiquement, le nombre d'alvéoles croît de façon très importante de la naissance à la fin de la 3^e ou 4^e année pour se stabiliser ensuite. En parallèle, la mobilisation des côtes par les mouvements respiratoires assure leur croissance en longueur, donc l'augmentation du périmètre thoracique. Lorsqu'il existe une paralysie des muscles respiratoires, la multiplication des alvéoles et la croissance costale sont ralenties aggravant encore l'insuffisance respiratoire liée à la paralysie. *A contrario*, une prise en charge précoce

permet de conserver la croissance thoraco-pulmonaire et de stabiliser le pourcentage de la capacité vitale par rapport à la théorique.

Plusieurs techniques sont utilisées pour mobiliser la paroi thoracique, des hyperinsufflations à la ventilation invasive. Plus le temps de mobilisation est long, meilleurs seront les résultats.

Hyperinsufflation et désencombrement

Un jeune enfant ou un nourrisson ayant une atteinte paralytique des muscles respiratoires diagnostiquée tôt, mais sans insuffisance respiratoire avérée doit bénéficier de séances d'hyperinsufflation en pression positive, au moins une demi-heure par jour à l'aide d'un relaxateur de pression (Alpha 200™, le plus souvent). Cette technique, associée à une contention abdominale pendant la séance, mobilise l'air dans les zones pulmonaires non ventilées, prévient les atelectasies, entretient la souplesse du thorax, favorise le désencombrement des bronches et stimule la croissance des poumons ainsi que celle des côtes. Hors contre-indications (hypersalivation, troubles de la déglutition avec encombrement respiratoire), cette méthode peut être employée à tout âge même chez le tout petit, grâce à un masque bucco-nasal, l'embout buccal étant réservé à l'enfant plus grand. Parallèlement, une kinésithérapie

Quelles explorations respiratoires ?

Le paramètre le plus représentatif de l'insuffisance respiratoire restrictive des maladies neuromusculaires est la capacité vitale (CV). Néanmoins, il peut être difficile d'en obtenir des mesures reproductibles d'un examen à l'autre chez le jeune enfant. Le problème se pose moins pour le tout-petit, chez qui il est possible d'obtenir une CV au cri et un volume courant. L'âge critique se situe plutôt entre 3 et 5 ans. L'évaluation de la CV nécessite alors une grande habitude et beaucoup de patience.

Par ailleurs, un long tracé de débitmétrie réalisé à volume courant permet, s'il est régulier et stable, d'éliminer une atteinte des centres respiratoires durant l'éveil. Enfin, un enregistrement de la ventilation durant la nuit avec électroencéphalogramme et oxymétrie, éventuellement capnie, permet de détecter précocement une atteinte de la respiration pendant le sommeil. Il permet également de différencier les pauses centrales des pauses obstructives.

Brigitte Estournet-Mathiaud
PUPH,
Pneumopédiatrie,
APHP, Hôpital Raymond
Poincaré, Garches
brigitte.estournet@
rpc.aphp.fr



© J. Andoni Urizberrea

respiratoire de désencombrement est prescrite chaque fois que nécessaire, une à deux fois par jour. Une prescription pour le domicile d'un aspirateur de mucosités et d'un appareil pour aérosols est souvent nécessaire. L'apprentissage par les parents de la technique de désencombrement permet souvent d'éviter une hospitalisation. La ventilation par percussion intrapulmonaire (Percussionnaire™) favorise l'ouverture

alvéolaire, fait rétrocéder les atélectasies et les préviennent. Enfin, les jeunes enfants atteints d'une maladie neuromusculaire présentent une grande fragilité aux infections respiratoires saisonnières. Celles-ci peuvent rapidement entraîner une décompensation aiguë : une antibiothérapie est administrée de façon systématique ainsi que les vaccinations antigrippale, antipneumococcique et ROR.

Le temps de l'assistance respiratoire

Quand l'état de l'enfant le nécessite, une assistance respiratoire est envisagée. Une tendance récente va à son instauration précoce sans attendre l'apparition de troubles du sommeil et encore moins d'hypercapnie diurne. Dès l'apparition d'une stagnation pondérale, de pneumopathies répétées ou d'une déformation thoracique chez un enfant facile à désencombrer, une ventilation non invasive (VNI) sera mise en place la nuit et pendant la sieste. Elle permettra de mettre les muscles respiratoires au repos et de favoriser la croissance thoracique tout en laissant une vie sociale normale dans la journée.

Les indications les plus fréquentes de la VNI sont : les amyotrophies spinales de type I intermédiaires et de type II, les myopathies congénitales et les dystrophies musculaires congénitales. La VNI peut être utilisée précocement, mais il existe encore des problèmes d'interface chez les nourissons. Elle doit toujours être associée à des techniques de désencombrement et d'aide à la toux : percussionnaire pour les encombrements périphériques et les atélectasies, *cough assist* pour les encombrements trachéaux. Ces appareils n'ont pas fait l'objet d'évaluations randomisées chez le petit enfant mais s'avèrent très efficaces chez les enfants qui en ont l'habitude.

En cas d'échec de la VNI, de problèmes insolubles de tolérance à l'interface ou de troubles de la déglutition avec inhalation répétées, une ventilation invasive (trachéotomie) est proposée. Cette décision est toujours partagée entre le médecin, l'équipe

soignante et les parents, d'autant que la VNI a fait de réels progrès ces dernières années. En revanche, une trachéotomie sera proposée d'emblée lorsque l'encombrement respiratoire est majeur ou la dépendance ventilatoire totale. La trachéotomie est parfois proposée précocement en cas de détresse néonatale dans des pathologies telles que certaines myopathies congénitales avec troubles de déglutition et les syndromes myasthéniques congénitaux, la ventilation non invasive étant souvent difficile dans les premiers mois de vie.

Une question éthique difficile

Dans certaines formes de maladies neuromusculaires précoces, au mauvais pronostic à très court terme, par exemple une amyotrophie spinale proximale de type I sévère débutant avant l'âge de 3 mois, la mise en route d'une assistance respiratoire est éthiquement très discutable et rarement préconisée. Cette attitude ne doit pas en revanche conduire à une abstention thérapeutique, l'enfant ayant besoin d'être accompagné pour lutter contre l'encombrement respiratoire, la souffrance et l'anxiété.

Recommandations nationales⁽¹⁾ pour la VNI chez l'enfant

- Modes opératoires : les mêmes que chez l'adulte, avec la possibilité d'utiliser initialement une ventilation barométrique. Néanmoins, la sévérité de l'atteinte paralytique des muscles respiratoires peut conduire à proposer un mode volumétrique d'emblée.
- Réglages : débuter une ventilation volumétrique avec un volume courant de 15 ml/kg environ et une fréquence machine de 2 à 3 cycles en dessous de la fréquence spontanée de l'enfant. Pour une ventilation barométrique, commencer par une pression inspiratoire de 10 à 15 cm H₂O. Ces réglages initiaux sont adaptés en fonction de l'efficacité, de la tolérance et du confort de l'enfant.
- Interface : un masque nasal en général chez le jeune enfant. Le choix très limité dans les gammes industrielles oblige le plus souvent à utiliser des masques réalisés sur mesure, changés de façon régulière pour s'adapter à la croissance faciale.
- Suivi maxillo-facial : le risque de déformations faciales (aplatissement facial, rétrognathie) induit par la VNI au long cours justifie une évaluation maxillo-faciale systématique avant son initiation, ainsi qu'un suivi régulier.

(1) Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours à domicile, dans les maladies neuromusculaires, Textes longs, *Revue des maladies respiratoires*, novembre 2006, n°5

Bilan neuropsychologique et maladies neuromusculaires chez l'adulte

CLAIRE-CÉCILE MICHON

Chez l'adulte, le bilan neuropsychologique vise à objectiver les difficultés et à apprécier les capacités du patient sur le plan cognitif : attention, mémoire, raisonnement, langage, praxies et fonctions exécutives. Il permet de mieux comprendre les troubles et de définir les stratégies d'adaptation susceptibles d'être mises en place.

En pratique clinique, plusieurs signes d'appel peuvent amener à proposer un bilan neuropsychologique : plainte spontanée du patient rapportant un trouble de la mémoire, de compréhension, d'attention, de concentration, des difficultés dans la sphère professionnelle (difficultés d'organisation, fatigue, efficacité...); plainte de l'entourage décrivant des troubles du comportement affectant la vie familiale et sociale, la sphère psycho-affective et émotionnelle, ainsi que la communication (moins de motivation à faire les choses, repli sur soi, irritabilité, difficulté à exprimer son éprouvé...).

En l'absence de plainte du patient et/ou de son entourage, un bilan neuropsychologique peut être indiqué lorsque le médecin observe chez son patient des difficultés d'insertion sociale et/ou professionnelle ou encore des difficultés de compréhension. Il peut également être proposé dans une

perspective de recherche et ce, afin de mieux connaître le profil cognitif des patients atteints de maladies neuromusculaires (MNM).

Un bilan effectué dans le cadre d'une recherche ou à la demande du patient ou de l'entourage ne sera pas présenté de la même manière. Surtout, il ne sera pas vécu de la même façon par le patient. Il ne faut pas négliger l'effet d'annonce que peut véhiculer la proposition même d'un bilan neuropsychologique : les patients ne savent pas toujours que leur pathologie peut provoquer des troubles neuropsychologiques. De plus, la notion d'une atteinte des fonctions cognitives peut donner lieu à l'émergence de représentations péjoratives telles qu'une atteinte de l'intelligence. Dans ce cas précis, la proposition d'un tel bilan comporte l'annonce d'une difficulté existante ou potentielle associée à la pathologie.

La demande de bilan doit donc être argumentée pour aider le patient à mieux saisir les bénéfices qu'il pourra en escompter *a posteriori*.

Evaluer, orienter, connaître et comprendre

Le bilan neuropsychologique (outils psychométriques, entretien clinique) peut aider le médecin dans sa démarche diagnostique. En effet, l'interrogatoire du patient et de son entourage permet, au neuropsychologue, d'évaluer les difficultés du patient et aussi d'apprécier ses capacités. En l'absence d'un diagnostic clinique de certitude, ce bilan peut orienter vers des hypothèses diagnostiques susceptibles d'expliquer les troubles. L'évaluation, à l'aide d'outils standardisés, de l'impact de la pathologie sur le fonctionnement intellectuel, comportemental, affectif et social du patient conduit à orienter vers une prise en charge adaptée (médicamenteuse, psychologique, sociale...), puis plus spécifiquement à estimer le retentissement des difficultés cognitives sur la vie quotidienne et/ou professionnelle.

Le bilan neuropsychologique peut aider le patient et son entourage à mieux appréhender les troubles au quotidien. Une meilleure compréhension de ses troubles permet au patient de lutter, par exemple, contre la perte d'estime de soi.

Lorsque la mise sous tutelle ou sous curatelle est envisagée, un bilan neuropsychologique peut s'avérer nécessaire afin d'évaluer le fonctionnement global et l'autonomie du patient. Le bilan n'a pas pour but de poser un verdict, mais d'aider le patient et sa famille à prendre une décision adaptée.

La consultation en pratique

Une consultation avec un psychologue-neuropsychologue dure en moyenne de 2 à 3 heures. Si le patient est très fatigable, elle peut se dérouler en plusieurs fois. Dans un premier temps, elle comprend un entretien clinique permettant d'appréhender l'état psychique du patient et ses difficultés lors des activités de la vie quotidienne, de connaître ses antécédents médicaux et personnels et de recueillir l'avis de

Présentation des tests utilisés

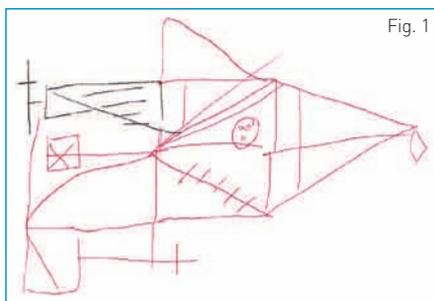
Tests utilisés	Fonctions cognitives évaluées
Mini Mental State	Fonctionnement global
WAIS III (Wechsler Adult Intelligence Scale)	Efficience globale
Test du D2	Attention concentrée
Rappel Libre/Rappel Indiqué 16 items	Mémoire épisodique verbale
Figure de Rey Mémoire	Mémoire épisodique visuelle
Copie de la figure complexe de Rey	Activités visio-constructives/Planification
Dénomination / Fluences	Langage
Batterie Rapide d'Evaluation Frontale/ Score Frontal	Fonctions exécutives
STROOP	Inhibition cognitive
Trail Making Test	Flexibilité mentale

Claire-Cécile Michon
Psychologue,
Institut de Myologie,
Service de Génétique,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
clairececile.michon@gmail.com

l'entourage (il est important que le patient vienne accompagné si possible). Après avoir expliqué au patient l'objectif, l'intérêt et les limites du bilan, la passation de tests neuropsychologiques objectivant les fonctions altérées et celles préservées dans les différents domaines cognitifs pourra être proposée. Dans un second temps, un retour oral est effectué afin de rendre et d'expliciter les résultats au patient, ainsi que de faire le point sur son ressenti, répondre à ses questions et discuter de la conduite à tenir (envisager un aménagement du poste de travail, mettre en place des séances d'orthophonie...).

Copie de la figure de Rey

Ici la patiente fait une copie servile de la figure (copie de type IV). Elle commence par la croix à gauche, poursuit sur le rectangle central, sans le terminer : juxtaposition de détails.



Le cas clinique de Mademoiselle A.

Mademoiselle A., âgée de 23 ans, est atteinte d'une forme juvénile de dystrophie myotonique de Steinert (DM1). Elle est secrétaire à plein temps et vit en couple près du domicile de ses parents. Le bilan

neuropsychologique est proposé par le neurologue dans le cadre d'une demande de mise sous curatelle.

Lors de l'entretien préliminaire, avant le bilan neuropsychologique, M^{lle} A. ne mentionne aucune plainte spécifique sur le plan cognitif. Sa préoccupation principale est centrée sur son

statut professionnel. Elle explique ne pas pouvoir garder un emploi au-delà de la période d'essai, sans comprendre les raisons qui amènent son employeur à ne pas perpétuer son contrat. Ses parents décrivent une irritabilité, un manque de constance dans les activités et lui reprochent son manque d'autonomie. Sa mère la considère comme immature, sans autonomie, nécessitant une assistance au quotidien : elle doit lui préparer ses repas, lui rappeler les rendez-vous importants et la stimuler dans les tâches de la vie quotidienne.

L'évaluation neuropsychologique (tests proposés mentionnés dans le tableau p. 20) chez M^{lle} A. a mis

en évidence une efficacité globale dans la limite de la normale à l'échelle de Wechsler (WAIS III-R), avec de meilleures performances pour les épreuves verbales. Dans le domaine verbal, il est à noter qu'elle s'exprime bien. Ses capacités de conceptualisation sont efficaces. Ces bons résultats contrastent avec le score obtenu à l'épreuve de « compréhension », lors de laquelle elle éprouve des difficultés à comprendre certaines situations sociales (exemple : lorsqu'on lui demande de dire ce que l'on doit faire quand on

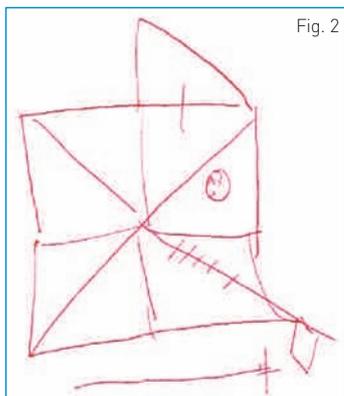
trouve une enveloppe fermée avec un timbre et une adresse, sa réponse est « je l'ouvre »). Ceci explique en partie les difficultés qu'elle rencontre au travail et dans sa vie relationnelle. Cette jeune femme semble ressentir des difficultés à interpréter la *feedback* émotionnels de son entourage. Au travail, cette difficulté d'appréhension des règles sociales et de l'implicite peut provoquer une incompréhension des consignes et des retours sur le travail effectué. De ce fait, elle doit éviter de se fier à ce qu'elle perçoit et doit aller chercher des indices de satisfaction ou de non satisfaction à son encounter. Ceci devrait lui permettre, de corriger son attitude si nécessaire.

Des difficultés dans la mise en place de stratégies visio-spatiales adaptées et efficaces sont observées dans diverses épreuves, notamment dans la copie de la figure de Rey (figure 1). Cette copie est en effet laborieuse et signe, sur le plan exécutif, la présence de troubles de la planification. En faveur d'une atteinte de type frontal, sont également notées des capacités de conceptualisation dans la limite inférieure de la normale (similitudes - WAIS). De plus, sur le plan comportemental, M^{lle} A. exprime peu d'émotion et pleure sans ressentir de tristesse, ni de colère.

Le reste du bilan montre un déficit en mémoire de travail mais qui n'est pas lié à des troubles attentionnels francs. En effet, il faut noter que M^{lle} A. parvient à se concentrer sur une tâche demandant un effort cognitif important tout en faisant preuve d'une grande précision et d'une rapidité dans le traitement. Ce déficit en mémoire de travail demande d'être vigilant quant à la multiplication des tâches. Sur le plan mnésique, malgré le déficit en mémoire de travail, M^{lle} A. peut apprendre une liste de 16 mots. Sont notées des difficultés de récupération avec un bénéfice de l'indigage. Une dissociation entre mémoire verbale et mémoire visuelle est observée au détriment de cette dernière. En effet la restitution de la figure de Rey à trois minutes est pauvre (figure 2). Après la restitution du bilan neuropsychologique, en concertation avec leur fille, les parents de M^{lle} A. ont décidé de ne pas demander la mise sous curatelle. Et ce, en regard des capacités de leur fille et d'une meilleure compréhension de ses troubles. Ils les attribuaient à une « mauvaise éducation », se sentant ainsi coupables et s'adressant des reproches. Informer le patient et sa famille sur les troubles cognitifs est une première étape. Il est aussi nécessaire de leur expliquer les mécanismes qui sous-tendent certains comportements et de s'assurer de la bonne compréhension de ces explications lors d'un rendez-vous de restitution.

Rappel de la figure de Rey à 3 min

Lors du rappel, M^{lle} A. est pénalisée par sa copie de type IV.



La prévention, clé de la prise en charge bucco-dentaire dans les MNM

SANDRA ASCENSI

Afin de préserver au mieux des fonctions telles que la mastication, la déglutition, la phonation et la ventilation, il est nécessaire de porter une attention particulière à la croissance des maxillaires et à la mise en place des dents. Une atteinte mandibulaire et une limitation de l'ouverture buccale imposent une prise en charge (PEC) bucco-dentaire précoce et axée sur la prévention. En effet, chez le patient atteint de maladie neuromusculaire (MNM), les difficultés rencontrées sont liées tant à l'accès à la cavité buccale qu'à la mise en œuvre de certains soins.

La cavité buccale est un carrefour entre le corps et le milieu extérieur. Elle participe à la digestion des aliments, à la parole (outil de socialisation) mais aussi à la respiration. Pour mieux comprendre comment protéger la cavité buccale, il est utile de connaître son développement.

Les dents : une mise en place longue et fragile

Trois périodes de dentition sont à distinguer : denture temporaire ou DT (entre 6 mois et 6 ans), denture mixte (entre 6 et 12 ans), denture permanente ou DP (à partir de 12 ans).



Entre 6 mois et 3 ans, mise en place de la DT qui persiste jusqu'à l'apparition de la première dent définitive vers 6 ans. La mise en place de la DP s'échelonne jusqu'à 18 ans environ et la dernière dent temporaire tombe vers 12 ans. Entre 6 ans et 12 ans l'enfant a en bouche des DT et des DP.

A son apparition, l'émail de la dent est immature, il est donc très susceptible à la carie. C'est notamment le cas des dents définitives qui émergent à partir de six ans. Classiquement, la « dent de 6 ans » (première molaire définitive), qui fait son éruption souvent sans bruit (c'est à dire sans douleur) tout au fond de la cavité buccale, paie le plus lourd tribut : elle est régulièrement ignorée des parents et du brossage. Dès la plus tendre enfance (soit de l'apparition de la première dent), le rythme des brossages quotidiens doit être instauré : avant 4 ans, le brossage du soir est suffisant, mais à partir de cet âge, les brossages du matin et d'après le déjeuner doivent devenir systématiques. Cette « contrainte quotidienne » supplémentaire, parfois anxiogène, peut paraître difficile à surmonter pour les parents et l'enfant déjà très largement sollicités. Au demeurant, le bon entretien et la surveillance régulière très pré-

coces garantissent l'absence de problèmes dentaires pouvant générer douleurs et/ou contexte infectieux. Le processus carieux progresse en quatre étapes :

- la carie est pratiquement indécélable cliniquement et indolore ;
- le processus carieux atteint la dentine. La dent devient de plus en plus sensible au froid et aux substances sucrées, mais la douleur cesse avec les stimuli ;
- la lésion atteint le nerf dentaire et provoque son inflammation, c'est « la rage de dent ». La dent est hypersensible, la douleur provoquée par le froid est persistante et irradiante ;
- le nerf dentaire se nécrose, la douleur disparaît pour réapparaître un peu plus tard avec le développement de l'abcès.

Mais la destruction des dents varie selon qu'il s'agisse de dents lactéales (temporaires) ou de dents permanentes immatures (immaturité de la structure amélodentinaire et du nerf dentaire) : la lésion évolue alors rapidement et sans bruit vers la nécrose. La douleur est très brève voire inexistante pour la dent permanente venant de faire éruption (le nerf dentaire n'étant pas arrivé à maturité). Il faudra environ deux années pour que l'émail se renforce et que le nerf dentaire se développe.

Il existe donc une période, entre 6 mois et 15 ans environ, pendant laquelle certaines dents fragiles nécessitent une surveillance régulière. Il faut contrôler l'alimentation et mettre en place des habitudes d'hygiène régulières et immuables. Dans cet intervalle, si l'hygiène dentaire et l'alimentation sont des facteurs maîtrisés, l'existence d'éventuels signes algiques traduit une probable croissance dentaire.

Autour des tissus durs constitués par les dents et les maxillaires, sont disposés les tissus mous : gencives, lèvres, joues et langue. En parlant, le frottement des joues et des lèvres sur les dents participe au

Sandra Ascensi
PH Odontologie,
Chargée des soins
spécifiques
(PEC du handicap)
CHU Angers
saascensi@chu-angers.fr

nettoyage de leur face externe, la langue intervient au niveau de leur face interne. Ceci permet de comprendre les conséquences d'une motricité altérée de ces organes (atonie ou contractions musculaires, macroglossie...) sur l'hygiène bucco-dentaire des patients atteints de myopathies. Les stases alimentaires sont favorisées et le risque carieux est notablement augmenté.

Croissance des bases osseuses : un obstacle...

Un des obstacles majeurs à la croissance harmonieuse de la mandibule et de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) est la mentonnière. Elle induit un élargissement du maxillaire inférieur en bloquant sa croissance normale selon un axe allant en bas et en avant ainsi qu'en favorisant une croissance transversale et horizontale dans le plan de la mentonnière. Ce développement de la mandibule favorise un épanouissement de la langue qui repousse alors les dents vers l'avant et ce, d'autant plus qu'il persiste une déglutition « infantile » (fig. 2a). En soutenant la tête, la mentonnière provoque l'immobilité de la mâchoire inférieure. Ceci a pour conséquence de tracer un trajet très rétréci au condyle mandibulaire en formation et donc de limiter l'amplitude d'ouverture buccale (fig. 2b et 2c : ouverture maximale avec et sans mentonnière).



Le port d'une mentonnière doit systématiquement être accompagné d'une (ré)éducation des ATM afin de favoriser la mastication et de préserver l'ouverture buccale et la phonation. La langue élargie, dans un espace réduit et sans butée incisive, n'a pas la possibilité de se mouvoir avec suffisamment d'aisance pour permettre une diction correcte.

Une PEC bucco-dentaire axée sur la prévention

Outre la difficulté d'accès aux cabinets de ville, le soin est souvent techniquement difficile à réaliser, non seulement à cause des limitations d'ouverture buccale, mais aussi parce qu'il est souvent impossible de transférer le patient dans le fauteuil dentaire. L'idéal serait donc d'anticiper les dysfonctions pou-

vant apparaître avec le temps. Il s'agit de favoriser la mobilité de la mandibule le plus souvent possible et de stimuler très tôt la cavité buccale par la mise en place précoce du brossage dentaire entre autres (plus le brossage est mis en place tardivement, plus il est difficile à accepter pour le patient). La prise en charge bucco-dentaire est fonction des capacités motrices du patient (doit-il être assisté pour le brossage dentaire ?), mais également de son risque carieux (habitudes alimentaires, présence d'un reflux gastro-œsophagien ou RGO, rythme de brossage et de surveillance...).

La prévention se pratique au cas par cas autour de quatre éléments incontournables :

- le brossage (préférer la brosse à dent électrique : elle a une petite tête mobile !),
- l'alimentation (l'alimentation parentérale ne dispense pas du brossage quotidien !),
- l'apport de fluor (préférer l'application de topiques fluorés),
- la surveillance régulière (au minimum deux fois dans l'année, voire plus si l'agencement bucco-dentaire l'impose).

Parmi les obstacles au bon état bucco-dentaire, sont à noter :

- la paralysie ou l'hypomobilité des membres supérieurs, ne permettant pas au patient de prendre lui-même en charge son entretien bucco-dentaire,
- l'hypotonie des muscles de la face (absence de nettoyage mécanique systématique, stase alimentaire),
- la macroglossie gênant le brossage efficace par un tiers, voire par le patient lui-même et la vision correcte de la totalité de la dentition,
- l'appareillage (mentonnière, problèmes d'accès...),
- le RGO (acidité constante de la bouche participant à la destruction des dents).

Une prise en charge orthodontique peut permettre d'améliorer la ventilation, la mastication, la phonation ou tout simplement l'esthétique du sourire, mais il faut bien mesurer le rapport bénéfice/risque. Si une telle prise en charge est nécessaire, elle doit intervenir le plus précocement possible. Le chirurgien-dentiste est une véritable sentinelle. Il est en première ligne pour la surveillance dentaire et celle de la croissance des maxillaires. Il peut informer et conseiller la famille. Il dépiste, traite et oriente si besoin le patient vers un autre spécialiste (médical ou paramédical).

Le mot clé de la prise en charge bucco-dentaire du patient atteint de myopathie est « prévention » et dans ce cadre, la consultation bucco-dentaire devrait être systématiquement intégrée à la consultation pluridisciplinaire.

Orientation diagnostique devant un syndrome de la colonne raide

RABAH BEN YAOU

Le phénomène de la colonne raide correspond à une limitation progressive de la mobilité rachidienne cervicale et/ou dorsolombaire liée à une perte de l'extensibilité des tissus tendineux et ligamentaires paravertébraux. Typiquement, les patients présentent une hyperextension de la nuque, un tronc penché en avant ne pouvant être fléchi qu'au niveau des hanches. L'examen met en évidence un effacement des courbures sagittales, une limitation des mouvements rachidiens (notamment en flexion mais parfois aussi en extension et rotation) et une augmentation de la distance doigts-sol. La restriction de la mobilité peut se limiter au rachis cervical (nuque raide) et être associée à une scoliose de sévérité variable. La raideur rachidienne peut entraîner des troubles de la déglutition, des difficultés lors d'une intubation ou être responsable d'une insuffisance respiratoire restrictive par perte de la compliance thoracique ou compression trachéale. Initialement décrite comme une entité nosologique sous la dénomination de syndrome de la colonne raide ou « *Rigid Spine Syndrome* » par Dubowitz (Dubowitz, 1977), une colonne raide est observée dans diverses affections neuromusculaires. Elle est parfois au 1^{er} plan et constitue alors un élément d'orientation. Mais, dans de nombreux cas, l'étiologie reste non élucidée.

Trois groupes principaux d'affections sont à évoquer devant un syndrome de la colonne raide :

- **Les myopathies où la colonne raide s'associe à une insuffisance respiratoire patente** : elles sont le plus souvent liées à des mutations du gène *SEPN1* (codant la sélénoprotéine de type 1). Ces sélénopathies musculaires regroupent plusieurs formules histopathologiques : les dystrophies musculaires congénitales avec colonne raide (Moghadaszadeh, 2001), les myopathies congénitales à multimincore (Ferreiro, 2002) et les formes avec inclusions de Mallory (Ferreiro, 2004). L'autre étiologie à rechercher chez un adulte est un déficit en maltase acide ou maladie de Pompe (Kostera-Pruszczyk, 2006 ; Laforêt, 2010).

- **Les myopathies où la colonne raide est associée à des rétractions tendineuses des membres**, notamment au niveau des doigts, mais sans atteinte cardiaque ni insuffisance respiratoire au 1^{er} plan.

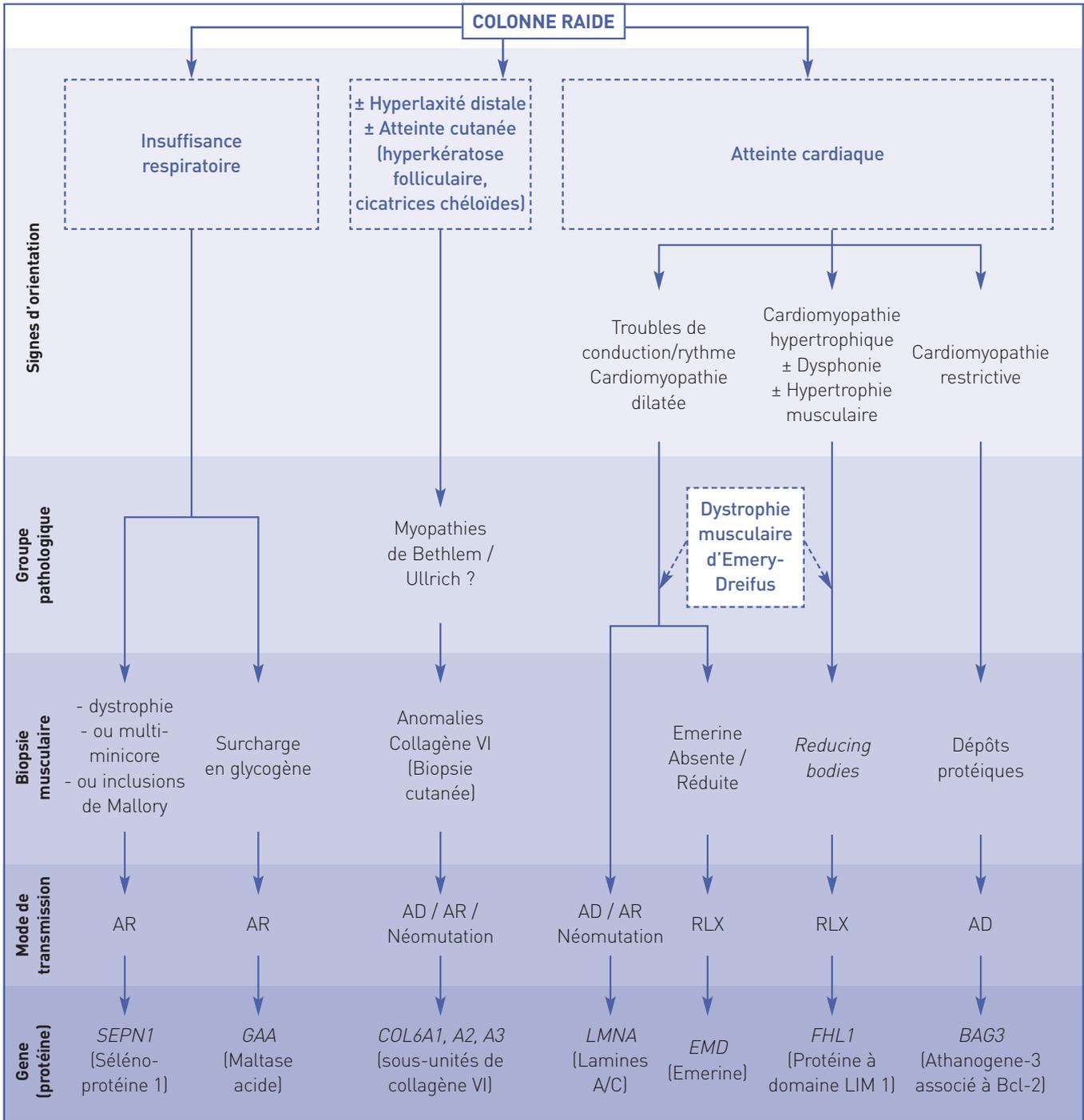
Seront alors recherchés des signes cutanés et une hyperlaxité distale évoquant un déficit en collagène VI. Selon la sévérité, la myopathie de Bethlem (Jobsis, 1996) sera distinguée de la myopathie d'Ulrich (Camacho Vanegas, 2001).

- **Les myopathies où la colonne raide est associée à des rétractions tendineuses des membres et à une atteinte cardiaque** : sera d'abord évoquée une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, notamment si la cardiomyopathie est de type dilatée avec troubles de conduction et du rythme. Une pathologie liée au gène *FHL1* (Schessler, 2008 ; Windpassinger, 2008 ; Shalaby, 2008) sera évoquée s'il existe une cardiomyopathie hypertrophique, une hypertrophie musculaire ou une dysphonie par paralysie des cordes vocales (Cowling, 2011). Une colonne raide associée à une cardiomyopathie restrictive a aussi été observée dans les rares cas de myopathies myofibrillaires liées au gène *BAG3* (Selcen, 2009). A noter que ces tableaux peuvent parfois se superposer.

L'orientation diagnostique reposera sur :

- l'âge de début et le mode de transmission,
- la topographie du déficit/atrophie musculaires au niveau des membres,
- l'existence de rétractions tendineuses ou *a contrario* d'une hyperlaxité au niveau des membres,
- la présence d'atteintes associées (respiratoires, cardiaques, cutanée, ORL),
- les données de l'imagerie musculaire (scanner ou IRM) : les déficits en collagène VI ont une formule très sélective et très évocatrices (Mercuri, 2007 ; Mercuri, 2010 ; Deconinck, 2010 ; Wattjes, 2010).

Devant un tableau clinique très évocateur, les études génétiques en biologie moléculaire permettent parfois de porter un diagnostic de certitude avant même la biopsie musculaire (*SEPN1*, *EMD*, *LMNA*, *FHL1*). Ailleurs, seule la biopsie musculaire, complétée par une biopsie de peau le cas échéant, permettra de montrer des anomalies à l'examen direct (multimincores, surcharge en glycogène, dépôts myofibrillaires, *reducing bodies* ou inclusions réductrices) ou en immunocytochimie (collagène VI, émerine...) ou au *western blot* (émerine).



AD (transmission autosomique dominante); AR (autosomique récessive), RLX (récessive liée à l'X)

REFERENCES

Camacho Vanegas O. *et al*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 : 7516-21
 Cowling B.S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, Epub ahead of print
 Deconinck N. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 : 517-23
 Dubowitz V. *et al*, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1973, 66 : 219-20
 Ferreiro A. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2002, 71 : 739-49
 Ferreiro A. *et al*, *Ann Neurol*, 2004, 55 : 676-86
 Jobsis G.J. *et al*, *Nat Genet*, 1996, 14 : 113-15

Kostera-Pruszczyk A. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2006, 16 : 282-5
 Laforet P. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 : 128-30
 Mercuri E. *et al*, *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25 : 433-40
 Mercuri E. *et al*, *Ann Neurol*, 2010, 67 : 201-8
 Moghadaszadeh B. *et al*, *Nat Genet*, 2001, 29 : 17-18
 Schessl J. *et al*, *J Clin Invest*, 2008, 118 : 904-12
 Selcen D. *et al*, *Ann Neurol*, 2009, 65 : 83-9
 Shalaby S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2008, 18 : 959-61
 Wattjes M.P. *et al*, *Eur Radiol*, 2010, 20 : 2447-60
 Windpassinger C. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2008, 82 : 88-99

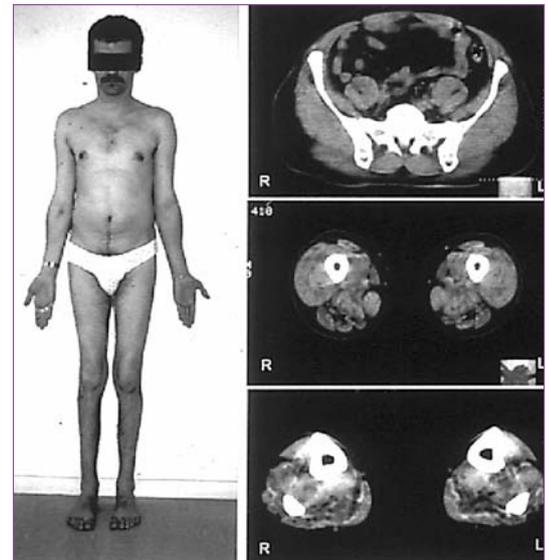
Les dysferlinopathies : au-delà des myopathies distales

J. ANDONI URTIZBEREA

Les dysferlinopathies touchent une population très majoritairement adulte et sont caractérisées par un déficit d'intensité variable en dysferline. Le concept de dysferlinopathie recouvre au moins quatre présentations cliniques : la myopathie distale de Miyoshi, la dystrophie musculaire autosomique récessive de type 2B, la myopathie distale de la loge antérieure de jambe (DMAT) et des formes dites proximo-distales. S'en rapprochent également certaines formes d'hyperCKémie et des présentations pseudométaboliques. La dysferline est une protéine membranaire impliquée principalement dans les phénomènes de réparation de la membrane musculaire. Elle est l'objet de nombreuses recherches tant au niveau fondamental que thérapeutique.

Un peu d'histoire

La première description d'une dysferlinopathie remonte aux années soixante au Japon, même si l'auteur, Miyoshi, n'a jamais employé ce terme qui n'apparaîtra que bien plus tard (1998). Dès 1967, ce médecin, dont les premiers travaux publiés en japonais sont restés longtemps méconnus (Miyoshi *et al*, 1967), avait rapporté une forme distale de dystrophie musculaire survenant dans des familles fortement apparentées vivant à proximité de la mer intérieure du Japon (Miyoshi *et al*, 1986). Le caractère distal de cette dystrophie musculaire faisait toute son originalité. Les années suivantes, des cas similaires ont été décrits notamment par des équipes européennes et nord-américaines, preuve du caractère universel de cette « nouvelle » myopathie. Le caractère autosomique de la transmission héréditaire, le début relativement tardif de l'affection, la sélectivité de l'atteinte musculaire, l'élévation franche des CPK, l'aspect très dystrophique et souvent inflammatoire du muscle se sont imposés comme des critères diagnostiques pertinents. Ceux-ci ont permis d'extraire plus facilement cette entité du groupe des myopathies distales décrites par Welander, Nonaka, Markersbery et Griggs, ainsi que par Udd plus tard. Les années 1990 ont vu de nombreuses équipes s'intéresser à la recherche du gène causal de la myopathie de Miyoshi. Dans un premier temps, des études de liaison ont permis de localiser le gène de cette myopathie sur le chromosome 2p au même locus qu'un gène de la dystrophie musculaire autosomique récessive (LGMD2B) (Bashir *et al*, 1996). Après une âpre compétition entre le groupe de Robert H. Brown à Boston et celui de Kate Bushby à Newcastle, au cours de laquelle les équipes françaises se sont réparties dans les deux groupes concu-



Silhouette et scanner musculaire d'un patient atteint de myopathie distale de type Miyoshi.

rents, le gène *DYSF* a été cloné simultanément en 1998 (Liu *et al*, 1998 ; Bashir *et al*, 1998). A noter qu'un malade français, M. FIR..., porteur d'une mutation *stop* homozygote du gène *DYSF* a été pris en charge à l'Institut de Myologie (Paris) par Michel Fardeau. Il a été un élément-clé pour prouver définitivement l'implication de ce gène dans la myopathie de Miyoshi.

Le gène *DYSF* code une protéine musculaire jusque là inconnue, la dysferline. Cette « nouvelle » protéine tient son nom de la grande analogie existant avec une autre protéine codée par le gène *FER-1*, la ferline, observée chez le vers *C. elegans*. Cette dernière est impliquée dans les processus de reproduction et de fertilisation.

J. Andoni Urtizberea
Hôpital Marin de Hendaye
andoni.urtizberea@hnd.aphp.fr

Ont contribué à cet article :

Martin Krahn
Nicolas Wein
Marc Bartoli
Nicolas Lévy
Inserm, Marseille
François-Jérôme Authier
Hôpital Henri Mondor,
Créteil
Michel Fardeau
Institut de Myologie,
Paris
Isabelle Richard
Généthon, Evry
Françoise Leturcq
Hôpital Cochin,
Paris

La mise au point par Louise Anderson d'études semi-quantitatives de la dysferline (*Western Blot*) et la possibilité de cribler plus facilement le gène *DYSF* ont permis, au cours des années suivantes, de démontrer l'étendue croissante du spectre clinique des dysferlinopathies.

Outre la myopathie de Miyoshi et la dystrophie musculaire autosomique récessive de type 2B, des mutations ont ainsi été identifiées dans des formes de « passage » dites proximo-distales, dans la dystrophie musculaire de la loge antérieure de jambe (DMAT) (Illa *et al*, 2001) et dans certaines formes d'hyperCKémie (Nguyen *et al*, 2007).

Une prévalence encore mal définie

Les dysferlinopathies représentent une cause de plus en plus fréquente de myopathie chez l'adulte, non que leur prévalence augmente mais parce que leur diagnostic est aujourd'hui facilité. Parmi elles, la myopathie de Miyoshi est de loin la plus fréquente des myopathies distales.

En l'absence de registre exhaustif à l'échelle nationale, il est encore difficile de connaître le nombre exact de patients atteints de dysferlinopathie. Toutefois, la base de données mutationnelle UMD-DYSF constituée à Marseille, en lien avec l'association nord-américaine de patients (la *Jain Foundation*) a permis de répertorier au moins 150 patients en France et 600 à travers le monde.

Les dysferlinopathies sont plus répandues dans les pays à forte consanguinité comme le Maghreb, le Moyen-Orient (notamment en Iran) et le sous-continent indien. Dans ces régions, elles peuvent même représenter jusqu'à 30% des cas de dystrophies musculaires autosomiques récessives de l'adulte.

La répartition des cas de dysferlinopathie en fonction des différentes présentations cliniques varie sensiblement selon les études : la myopathie distale de type Miyoshi et la dystrophie musculaire autosomique récessive de type 2B restent toutefois largement majoritaires et représentent à elles deux 80 à 90% des cas.

Des présentations cliniques variées...

L'atteinte musculaire est le signe prédominant dans la très grande majorité des dysferlinopathies. Elle est liée au processus progressif de dégénérescence musculaire. Elle se traduit par une faiblesse musculaire et une amyotrophie très sélectives. Dans la plupart des cas, elle s'installe progressivement autour de l'âge de 20 ans et peut prendre plusieurs formes (Aoki *et al*, 2001).

• La myopathie distale dite de Miyoshi

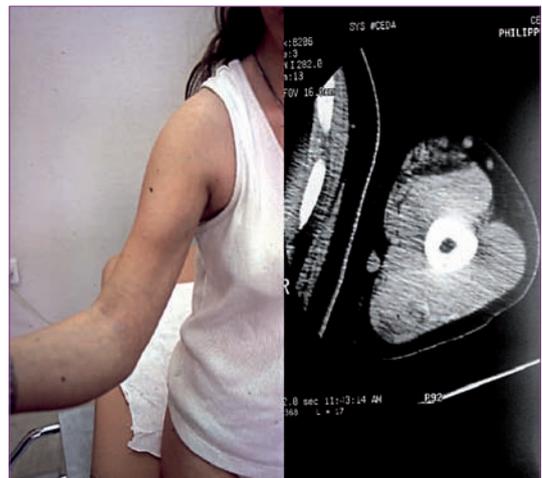
Elle constitue le tableau le plus typique et de loin le plus fréquent dans les dysferlinopathies. Les circonstances de découverte varient selon les individus. Dans la grande majorité des cas, la venue en consultation est motivée par des troubles de la marche d'apparition progressive ayant débuté à l'adolescence, exceptionnellement avant ou plus rarement au-delà de quarante ans. L'atteinte prédomine au niveau des jambes et des pieds. Des difficultés à se mettre sur la pointe des pieds et/ou à marcher dans cette position sont souvent des symptômes inauguraux. Le caractère unilatéral des troubles, au moins à un stade de début, est fréquemment rapporté. Assez rapidement, le mollet va diminuer de volume et perdre son galbe avant de devenir franchement atrophique. Le patient, ayant de plus en plus de difficultés à se mettre sur la pointe des pieds, aura tendance à user plus rapidement le talon de ses chaussures. Mongi Ben Hamida (Institut de La Rabta à Tunis) avait décrit le « signe de la babouche » pour rendre compte de manière imagée de ce phénomène.

Parfois, le patient s'inquiète d'une fonte musculaire apparue en quelques jours ou quelques semaines au niveau d'un ou des deux mollets. Ceci est particulièrement vrai chez les sujets sportifs de bon niveau, une population étonnamment sur-représentée parmi les patients atteints de myopathie de Miyoshi. Dans d'autres cas, le caractère douloureux, la présence d'un oedème au niveau des muscles du mollet et de signes inflammatoires locaux constituent un tableau pseudo-phlébitique particulièrement trompeur (Diers *et al*, 2007).

En dehors des mollets, l'atteinte musculaire est plus

Aspect du bras et scanner musculaire des muscles brachiaux.

A noter, la « boule » formée par le biceps brachial et son atteinte sélective sur l'image au scanner.



discrète. Les extenseurs et fléchisseurs des orteils sont très longtemps conservés. Les muscles de la loge postérieure de la cuisse et dans une moindre mesure les fessiers peuvent au cours de l'évolution devenir déficitaires. Il en est de même des fléchisseurs des bras, des poignets ou des doigts. Les fixateurs des omoplates sont en revanche conservés et il n'est donc pas observé de *scapula alata*. Alors que le déficit en flexion reste modéré, une atrophie très particulière est notée, de manière inconstante, au niveau du chef inférieur du biceps brachial réalisant, en flexion, le « signe de la boule » [sans explication à ce jour] pour reprendre l'expression de Michel Fardeau (Eymard *et al*, 2000).

- La dystrophie musculaire autosomique récessive 2B (LGMD 2B)

Dans cette forme beaucoup moins fréquente de dysferlinopathie, le déficit musculaire prédomine au niveau des muscles des ceintures, préférentiellement au niveau pelvien (Majneh *et al*, 1992 ; Majneh *et al*, 1996). L'âge de début est plus variable que dans la myopathie de Miyoshi. Initialement, les difficultés sont relativement stéréotypées : gêne à la marche ou à la montée des escaliers et parfois chutes. Les phénomènes douloureux sont souvent moins marqués. Il peut exister une atteinte distale associée au déficit pelvien. A un stade avancé, le tableau clinique se confond avec une forme proximo-distale. Dans certaines familles plus ou moins étendues, plusieurs auteurs (Weiler *et al*, 1996 ; Illiaroshkin *et al*, 1996), ont noté la coexistence d'une présentation de type Miyoshi et d'une forme de type LGMD2B et ce, parfois à l'intérieur de la même fratrie (Fanin *et al*, 2009).

- La myopathie distale avec atteinte initiale du jambier antérieur

En 2001, Isabel Illa a décrit une variante assez rare de dysferlinopathie avec atteinte initiale du muscle jambier antérieur (DMAT). Celle-ci a été répertoriée, au niveau international, sous la forme DMAT pour *distal myopathy with anterior tibialis onset* ou DCAM pour *distal anterior compartment myopathy*. L'atteinte musculaire se traduit initialement par un pied tombant et un steppage (Illa *et al*, 2001). Secondairement, le déficit musculaire s'étend au compartiment postérieur de la jambe. Les erreurs diagnostiques sont fréquentes dans cette forme, notamment avec une maladie de Charcot-Marie-Tooth ou avec une myopathie distale de type Nonaka. Les deux présentations, myopathie de Miyoshi et DMAT peuvent coexister. Elles ont été observées dans la même famille catalane, chez laquelle le diagnostic avait été établi pour

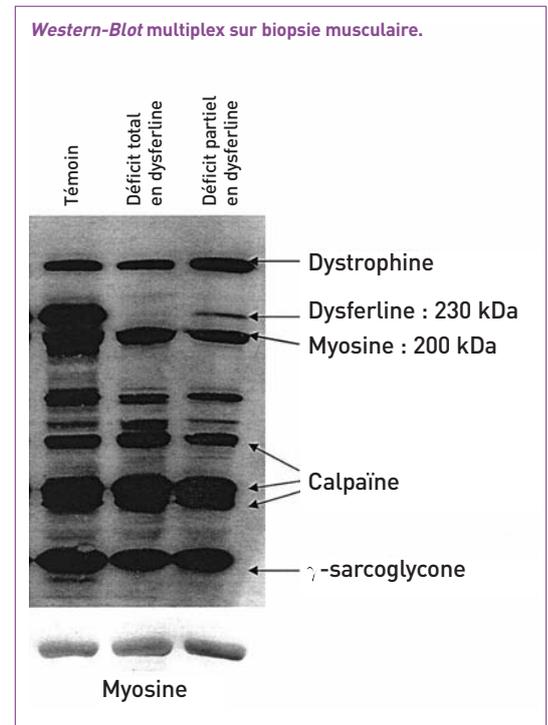
une partie à Paris et pour l'autre à Barcelone (Michel Fardeau, communication personnelle).

- Les formes proximo-distales

Dans les formes dites « proximo-distales », les deux phénotypes précédents, distal et proximal, coexistent. Cette double topographie est généralement observée lorsque la maladie évolue depuis de nombreuses années. Elle constitue autant de pièges diagnostiques.

- Les autres formes cliniques

La relative banalisation de l'étude de la dysferline, sur coupes musculaires ou en *Western Blot*, a permis d'identifier des déficits en dysferline dans des circonstances variées.



Ainsi certaines hyperCKémies isolées, détectées par un examen sanguin de routine, sont liées à des mutations du gène *DYSF*. Il en est de même pour certaines formes dites pseudo-métaboliques où l'élément dominant est celui d'une intolérance à l'effort. C'est aussi le cas, très particulier, des hétérozygotes dont certains deviennent symptomatiques avec le temps (crampes, myalgies, plus rarement déficit musculaire avéré). Enfin aux deux extrémités du spectre, des dysferlinopathies ont été décrites chez des enfants très jeunes ou chez des personnes âgées. La forme congénitale rapportée par le groupe de l'*Hospital Sant Pau* à Barcelone reste à ce jour un cas exceptionnel (Paradas *et al*, 2009).

La *Jain Foundation* est une association à but non lucratif dont le siège se situe dans l'Etat de Washington aux Etats-Unis. Fondée par une famille américaine d'origine indienne directement concernée par la myopathie de Miyoshi, elle promeut et finance la recherche fondamentale et les applications thérapeutiques dans le domaine des dysferlinopathies.



Un congrès spécifique aux dysferlinopathies est ainsi organisé chaque année aux Etats-Unis par la *Jain Foundation*. Disposant d'un site internet www.jain-foundation.org contenant de nombreuses ressources pratiques, la *Jain Foundation* a mis en place un registre international pour les patients concernés. Elle est également très impliquée dans le protocole de recherche clinique destiné à mieux définir l'histoire naturelle des dysferlinopathies.

Par ailleurs, un frère et une sœur ont été suivis pour une hypotonie précoce et un retard modéré des acquisitions motrices (marche à 19 mois). De façon surprenante, le taux de CPK était resté normal jusqu'à l'âge de 3 ans environ. Les études génétiques ont mis en évidence une mutation *stop* à l'état homozygote dans le gène *DYSF*.

...et de nombreuses erreurs diagnostiques

Les dysferlinopathies ont été et font encore l'objet de nombreuses erreurs diagnostiques. D'une part, parce que leur présentation peut être trompeuse et d'autre part, du fait de leur méconnaissance par une majorité de médecins. L'errance diagnostique s'étend ainsi, pour bon nombre de patients, sur une dizaine d'années en moyenne.

- dans un tiers des cas environ, l'aspect inflammatoire de la biopsie musculaire a pu mener à un diagnostic erroné de polymyosite (Eymard *et al*, 2000 ; Nguyen *et al*, 2007). Le patient est souvent traité en conséquence (corticothérapie et/ou immunosuppresseurs) mais sans succès. La non-réponse au traitement est d'ailleurs souvent un motif de révision du diagnostic.
- plus rarement, il peut s'agir d'un déficit musculaire du pied (pied tombant) pour lequel les diagnostics de SLA ou de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ont pu être évoqués en première intention.

La biopsie musculaire, les données de l'EMG et l'élévation des CPK permettent heureusement de trancher rapidement.

Autres manifestations cliniques

Compte tenu du caractère souvent tardif des premiers symptômes (vers l'âge de 20 ans en moyenne), le risque de **déformation orthopédique** reste globalement limité dans les dysferlinopathies. Peuvent apparaître, surtout en cas de confinement au fauteuil roulant, des rétractions ostéo-tendineuses des chevilles, des genoux et/ou des hanches. Quant aux déformations du tronc (cyphose, scoliose) ou du thorax, elles ne sont pas spécifiquement rapportées dans les dysferlinopathies.

Une **atteinte cardiaque** est très exceptionnelle dans les dysferlinopathies à la différence d'autres myopathies où elle est quasi-constante (dystrophinopathie, dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss...). Elle a été décrite très récemment chez moins d'une dizaine de patients explorés en Allemagne par Simone Spuler contredisant ainsi l'expérience française et nord-américaine (Wenzel *et al*, 2007).

Dans le doute et par prudence, il est conseillé de surveiller régulièrement la fonction cardiaque.

L'**atteinte respiratoire** reste exceptionnelle dans les dysferlinopathies, *a fortiori* dans les formes de Miyoshi où l'atteinte musculaire est très à distance de l'appareil respiratoire. Dans la dystrophie musculaire autosomique récessive de type 2B confinant le patient au fauteuil roulant, une diminution modérée de la capacité vitale respiratoire peut parfois être observée. Cependant, celle-ci ne nécessite pas d'assistance ventilatoire.

Les autres complications (atteinte de la déglutition, troubles de la phonation, atteinte du système nerveux central ou difficultés cognitives) n'ont pas été décrites, à ce jour, dans les dysferlinopathies et constituent autant de critères d'exclusion.

Biopsie musculaire, l'examen-clé

Les examens complémentaires effectués en première intention n'ont souvent qu'une valeur d'orientation. Dans le contexte d'une myopathie distale, l'élévation franche des enzymes musculaires (jusqu'à 50 fois la normale pour les CPK) est toutefois un bon indice pour évoquer le diagnostic de myopathie de Miyoshi. A un stade avancé de la pathologie, elles sont moins informatives. Les études électrophysiologiques sont, quant à elles, assez peu contributives. Elles objectivent généralement une origine myopathique et perdent de leur valeur en cas d'atrophie musculaire extrême dans les territoires distaux. Elles permettent également, quand

le doute existe, de faire la part entre une atteinte musculaire et une neuropathie héréditaire de type CMT (maladie de Charcot-Marie Tooth).

L'imagerie musculaire, particulièrement l'IRM, est devenue un examen incontournable. Elle analyse la topographie de l'atteinte musculaire et donc sa sélectivité. Dans la myopathie de Miyoshi, l'atteinte du mollet est très évocatrice bien que non spécifique. Celle-ci peut se faire aux dépens des deux composants de la loge postérieure de jambe : le muscle soléaire et les deux muscles jumeaux. Après plusieurs années d'évolution, le même phénomène peut être observé au niveau de la loge postérieure des cuisses puis des fessiers. Dans les quelques formes avec atteinte de la loge antérieure, cette topographie est inversée aux dépens du muscle jambier antérieur. L'atrophie très particulière du biceps peut également être objectivée de cette manière.

Les séquences STIR/Flair en IRM apprécient le degré d'inflammation et son étendue à des zones non cliniquement atteintes (Paradas *et al*, 2010).

La dysferline étant très bien exprimée dans les monocytes circulants, son absence peut être objectivée grâce à un *Western Blot* sur échantillon sanguin. Cet examen au fort potentiel diagnostique reste néanmoins de réalisation délicate et doit suivre un protocole strict (centrifugation préalable, délai d'acheminement au laboratoire de génétique à Cochin sous 48 heures).

Dans la très grande majorité des cas, l'examen-clé pour établir le diagnostic reste la biopsie musculaire. Elle peut être effectuée au niveau d'un des muscles des mollets, si ceux-ci sont modérément atteints ou au niveau d'un deltoïde ou d'un quadriceps. Le muscle présente une atteinte dystrophique avec de nombreuses fibres musculaires en nécrose/régénération et une absence de vacuoles bordées. Sont très souvent observés des infiltrats inflammatoires composés préférentiellement de macrophages autour des vaisseaux et dans l'endomysium. L'expression de la dysferline est étudiée sur le fragment musculaire à l'aide d'anticorps spécifiques (type *Hamlet*). Une absence totale de dysferline est notée la plupart du temps. Plus rarement, un signal diminué ou en mosaïque est observé. Soit à titre systématique et surtout dans les cas douteux, la technique du *Western Blot* sur échantillon musculaire permet de confirmer le déficit en dysferline de façon plus formelle. Elle n'est toutefois réalisée que par un nombre réduit d'équipes en France (dont à l'hôpital Cochin à Paris, à Marseille, à Lyon et Lille). Enfin des dépôts du complément peuvent être visualisés, les anticorps anti-HLA de classe I sont

négatifs à la différence des myopathies inflammatoires. Plusieurs équipes, aux USA et en Allemagne, ont également mis en évidence des dépôts amyloïdes dont la signification physiopathologique reste peu claire (Spuler *et al*, 2008 ; Rosales XQ, 2010).

Rechercher des mutations géniques

Le diagnostic de dysferlinopathie repose *in fine* sur la mise en évidence d'un déficit en dysferline et la détection d'anomalies du gène *DYSF*.

Découlant des éléments d'orientation précédemment cités (présentation clinique, imagerie musculaire évocatrice, déficit en dysferline dans les monocytes et dans le muscle), l'analyse du gène *DYSF* peut être entreprise. En France, seul le laboratoire de génétique de l'hôpital de la Timone à Marseille effectue cette recherche de mutations. Compte tenu de la grande taille du gène et de la distribution très large des anomalies géniques, il n'est pas rare qu'une des deux mutations seulement soit détectée en première analyse. Il est alors nécessaire d'extraire des ARN messagers (à partir du matériel biopsique) pour compléter la recherche. La mise au point d'une puce-ADN devrait permettre à l'avenir d'accélérer sensiblement le rendement du *screening* mutationnel.

Les anticorps Hamlet

C'est en référence à Shakespeare et au fameux « To be or not to be », transformé pour la circonstance en « 2B or not 2B », que la regrettée Louise Anderson, biochimiste à Newcastle, avait eu l'idée de baptiser les anticorps utilisés pour visualiser la dysferline du nom évocateur de Hamlet.



Louise Anderson

© Dr. Kate Bushby

Les mutations du gène *DYSF* sont caractérisées par leur grande variété (> 200) (Kawabe *et al*, 2004 ; Krahn *et al*, 2009). Sont majoritairement identifiées des mutations ponctuelles et des insertions/délétions de quelques nucléotides, plus rarement des délétions emportant une partie du gène. Il existe quelques mutations dites fondatrices retrouvées dans des communautés très consanguines d'origine juive vivant en Israël, dans des familles de la région de Castellon en Espagne et dans un petit groupe de patients japonais. Dans ces isolats ethniques ou géographiques consanguins, il n'est pas rare d'observer la survenue d'une dysferlinopathie sur plusieurs générations, preuve d'un phénomène de pseudo-dominance.

Dans certaines populations comme en Israël et plus

spécifiquement dans des sous-groupes originaires du Caucase, le dépistage des hétérozygotes au sein des familles (permettant un conseil génétique approprié) est envisageable voire déjà pratiqué dans certains cas. Les sujets hétérozygotes sont généralement asymptomatiques. Cependant, une équipe barcelonaise a rapporté quelques cas présentant à moyen-long terme des douleurs musculaires, une élévation modérée mais durable des CPK et dans les monocytes, un taux de dysferline très légèrement déficitaire.

Diagnostics différentiels et faux positifs

L'affirmation du diagnostic de dysferlinopathie est parfois difficile. Il peut conduire à discuter des diagnostics alternatifs. Cliniquement, la sélectivité de l'atteinte musculaire peut manquer ou être moins franche, à l'instar des formes très évoluées de la maladie.

Lorsque la présentation clinique est celle d'une myopathie dite des ceintures, toutes les autres dystrophies musculaires peuvent être discutées, car la LGMD 2B n'a pas une grande sélectivité, sauf composante distale éventuellement surajoutée. Par ailleurs, il faut souligner le chevauchement phénotypique toujours possible avec le déficit primaire en calpaïne (LGMD 2A).

Devant un tableau Miyoshi-like, notamment face à un cas sporadique, les autres causes de myopathie distale peuvent être évoquées. Pour la plupart d'entre elles (ZASP, titine, desmine, myotiline), il existe désormais des marqueurs génétiques permettant de les différencier. Le mode de transmission, le taux (le plus souvent normal) des CPK et les anomalies constatées à la biopsie musculaire (présence ou non de vacuoles bordées, absence de signe d'inflammation) sont des critères discriminants. La découverte de mutations dans le gène de l'anoctamine 5 pourrait apporter une solution à nombre de diagnostics de Miyoshi sans mutation *DYSF* retrouvée, car à l'inverse des myopathies distales (précédemment citées), les phénotypes clinique et biologique peuvent être presque entièrement superposables.

Le diagnostic différentiel avec les polymyosites ne devrait théoriquement plus se poser. L'immunocytochimie sur les marqueurs de l'inflammation et sur les protéines membranaires ainsi que le *Western blot* sont, à présent, des techniques plus communément utilisées par les centres référents en pathologie musculaire.

Plus délicate est l'existence de faux-positifs : une simple diminution du signal de la dysferline dans le muscle peut en effet être observée aussi bien dans une authentique dysferlinopathie (avec déficit partiel

en dysferline) que dans d'autres dystrophies musculaires comme les calpaïnopathies (LGMD 2A) ou les cavéolinopathies (LGMD 1C). Le dosage de la dysferline dans les monocytes doit pouvoir lever le doute. L'étude génétique ne met pas toujours en évidence des anomalies dans le gène *DYSF* tant l'analyse de ce dernier est difficile. Dans les situations ambiguës sur le plan moléculaire, le *screening* complémentaire du gène de l'anoctamine sera certainement très utile.

Une évolution très variable

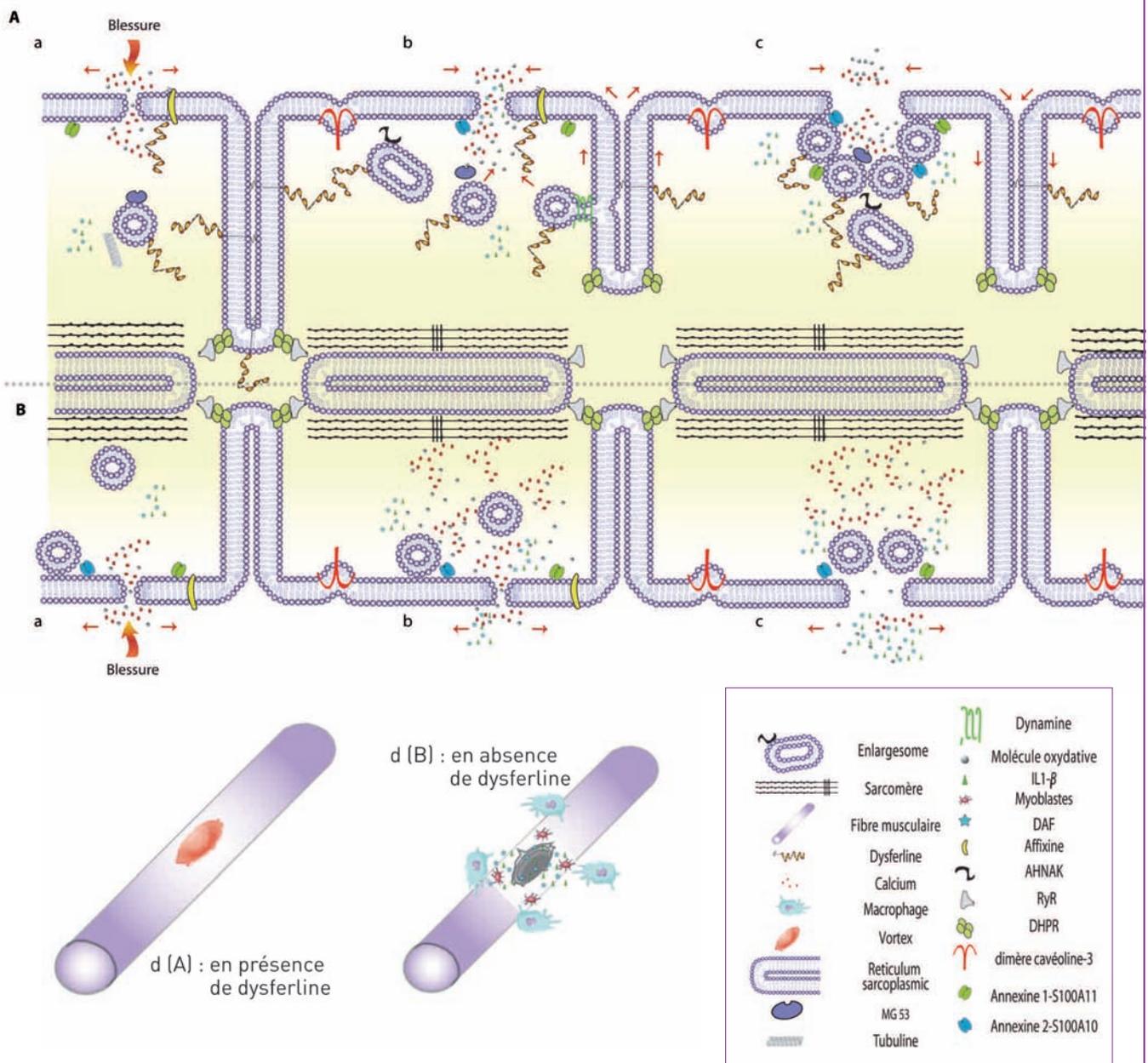
L'évolution des dysferlinopathies est très variable mais reste lente dans l'ensemble. L'âge de début se situe classiquement vers 20 ans. Cependant des études ont rapporté un début des troubles quelquefois plus précoce, voire même exceptionnellement dans l'enfance ou à l'inverse très tardif, au-delà de la soixantaine.

Dans la myopathie de Miyoshi, la gêne ressentie pour marcher et se tenir sur la pointe des pieds augmente avec le temps, mais la progression vers d'autres muscles est généralement très lente. L'atteinte musculaire peut s'étendre aux jambiers antérieurs et aux péroniers ainsi qu'aux cuisses et au bassin, plus rarement aux membres supérieurs. Dans des cas exceptionnels, sur quelques années, cette évolution peut devenir invalidante et conduire au fauteuil roulant.

Dans la dystrophie musculaire autosomique récessive de type 2B (LGMD 2B), l'atteinte musculaire progresse notamment vers les mollets entraînant une forme clinique dite « proximo-distale ». Le risque est aussi une perte de la marche après une quinzaine d'années d'évolution en moyenne.

Quid de la recherche ?

La recherche sur les dysferlinopathies a connu une nette accélération depuis la découverte du gène en 1998. De grande taille, le gène *DYSF* est situé sur le bras court du chromosome 2. Il comprend 55 exons pour une séquence codante de 6,4 kilobases [Aoki *et al*, 2001]. Les mutations de ce gène conduisent à l'absence totale, à la diminution de production ou à un défaut de conformation de la dysferline. Le gène *DYSF* est en cause dans 95% des familles ou cas sporadiques présentant une dysferlinopathie prouvée biologiquement. Il existe pratiquement autant de mutations différentes que de personnes atteintes de dysferlinopathie primaire, ce qui constitue un obstacle pour l'étude des corrélations génotype-phénotype. Le gène *DYSF* code la dysferline, une protéine de grande taille (2 080 acides aminés) contenant des



Réparation membranaire et rôle putatif de la dysferline.

A. En présence de dysferline

- Lésion du sarcolemme et entrée de calcium et de molécules oxydatives.
- Migration de vésicules et d'enlargosome vers le site de rupture grâce à MG-53 et à la tubuline et endocytose de vésicule au niveau du tubule-T entraînant un rétrécissement local du tubule-T permettant à la fois de diminuer les forces de tensions exercées au niveau de la lésion et empêchant temporairement la contraction.
- Formation d'un patch grâce aux annexines permettant à la fois de limiter l'entrée de calcium mais également la sortie de molécules pro-inflammatoires (IL-1B et DAF). Fermeture de la lésion (par réduction de la tension et/ou par fusion) avec formation d'un vortex.
- d (A)- Représentation 3D du vortex sur une fibre musculaire.

B. En absence de dysferline

- Le tubule-T qui est mal organisé, ne peut ni réduire la tension présente au niveau de la lésion, ni limiter la contraction musculaire. Entrée massive de molécules de stress (calcium et molécules oxydatives) et libération de molécules pro-inflammatoires.
- Recrutement tardif de vésicules.
- Formation d'un patch, mais tardif, qui ne semble pas fusionner avec le sarcolemme, ne limitant pas ainsi l'entrée de calcium et la libération des molécules pro-inflammatoires, qui recrute localement des macrophages.
- d (B)- Représentation schématique de la nécroptose d'une fibre musculaire.

domaines C2 interagissant avec le calcium. La dysferline est aussi liée à d'autres protéines comme la calpaïne, la cavéoline, les annexines et l'AHNAK. Située à proximité immédiate du sarcolemme mais aussi dans le cytoplasme près du système du tubule-T, elle intervient dans les phénomènes de réparation du sarcolemme lorsque celui-ci a été soumis à un traumatisme ou à un hyper-stress mécanique (Bansal *et al*, 2003).

Son rôle dans le trafic membranaire lors des phénomènes d'endocytose ou d'exocytose est présumé. Plus hypothétique est son action dans la fusion des membranes des myoblastes [hypothèse émise par analogie à des fonctions similaires retrouvées dans la famille des ferlines].

Plusieurs modèles murins, spontanés ou transgéniques, de dysferlinopathie sont disponibles. Les modèles naturels *A/J* et *SJL/J* présentent des similitudes avec la maladie humaine. Des souris transgéniques ont été générées pour inactiver le gène *DYSF*. Des cultures de myoblastes humains provenant de volontaires sains ou de patients sont utilisées pour étudier les phénomènes de réparation membranaire et/ou leurs dysfonctionnements. Des études en bio-informatique (*micro-arrays*) sont développées pour identifier un ou des profils différentiels d'expression génique (De Mornée *et al*, 2010).

L'hypothèse d'un deuxième ou d'un troisième gène responsable de dysferlinopathie reste toujours d'actualité. Quelques très rares familles présentant un phénotype Miyoshi et un déficit biologique en dysferline ne sont en effet pas liées au chromosome 2. Une étude néerlandaise a incriminé un autre chromosome, le 10, mais cette deuxième localisation n'a jamais pas été confirmée par d'autres équipes (Linssen *et al*, 1997).

Très récemment un autre gène, codant l'anoctamine, a été mis en cause dans des tableaux cliniques proche de la myopathie de Miyoshi voire dans certaines formes de dystrophie des ceintures (Hicks *et al*, 2011). L'anoctamine appartient à une famille de protéines apparentées à des canaux ioniques. De fait, d'autres membres de cette famille pourraient constituer autant de nouveaux gènes candidats pour les dysferlinopathies orphelines de gène.

Une énigme réside dans la chronologie et la sélectivité très particulières de l'atteinte musculaire observées dans les dysferlinopathies : pourquoi et comment le muscle est-il capable de fonctionner normalement jusqu'à l'adolescence ? Pourquoi les muscles des mollets sont-ils préférentiellement touchés dans la myopathie de Miyoshi et pourquoi ne le sont-ils pas dans la forme LGMD 2B ? Plus insolite encore est la coexistence des deux présen-

tations cliniques dans certaines familles alors que tous les sujets atteints portent exactement la même anomalie génétique. Des phénomènes compensateurs (reposant sur d'autres gènes ou sur des facteurs épigénétiques, possiblement environnementaux) pourraient expliquer ces étonnantes variations d'expressivité de la maladie.

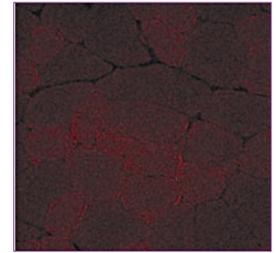
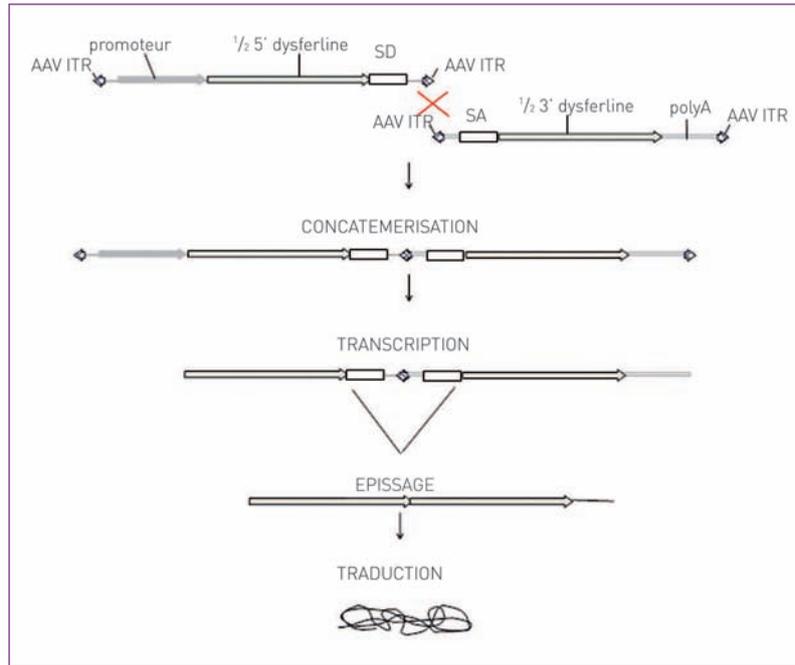
Dans les dysferlinopathies, les phénomènes inflammatoires, parfois au premier plan et entraînant des erreurs diagnostiques, ne sont pas complètement appréhendés (Rawat *et al*, 2010). Ils procèdent de mécanismes physiopathologiques complexes observés, souvent à des degrés moindres, dans d'autres dystrophies musculaires (dystrophinopathies, dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, notamment). Une réaction à éosinophiles locale pourrait constituer un des premiers stades du processus pathologique, mais elle semble ne pas être spécifique aux dysferlinopathies (Krahn *et al*, 2010).

Les pistes thérapeutiques

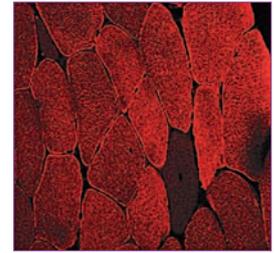
La recherche thérapeutique explore deux pistes potentiellement complémentaires : la voie de la réparation membranaire et l'approche immunitaire. La thérapie génique est à l'étude dans les dysferlinopathies même si la très grande taille du gène *DYSF* constitue *a priori* un obstacle quasi rédhibitoire. Deux avancées majeures ont marqué ces deux dernières années. La découverte chez une patiente adulte (par l'équipe du CHU de Marseille) d'une mini-dysferline en grande partie fonctionnelle a permis de réaliser une récupération partielle du phénotype dans un modèle murin déficient en dysferline (développé en collaboration avec Généthon). Indépendamment de cette première avancée, l'équipe d'Isabelle Richard (au Généthon d'Evry) a réussi une expérience de réintroduction intracellulaire du gène *DYSF*. Et ce, en utilisant la concatémérisation secondaire de deux moitiés du gène véhiculées dans deux vecteurs viraux indépendants.

Par ailleurs, l'approche par saut d'exon pourrait, au moins en théorie, être envisagée dans certaines mutations du gène *DYSF*. Ce travail mené à Marseille dans un cadre expérimental semble prometteur. Sont à en rapprocher les travaux expérimentaux menés avec le PTC124 dans le cadre d'une translecture forcée de mutations *stop* du gène *DYSF*. L'autre grande approche thérapeutique repose sur la composante inflammatoire fréquemment rencontrée dans les dysferlinopathies. Ce phénomène est présent dans le modèle murin de la maladie, à un point tel que la souris *SJL/J* a longtemps été considérée comme le meilleur modèle expérimental de myopathie inflammatoire auto-immune.

Une expérience de thérapie génique innovante et réussie où est appliqué le principe de concatémérisation du gène de la dysferline préalablement scindé en deux.



Muscle de souris déficiente en dysferline montrant l'absence de marquage.



Muscle de souris déficiente en dysferline après transfert médié par l'AAV du gène de la dysferline montrant un marquage de la presque totalité des fibres.

La caractérisation des phénomènes immunologiques en jeu dans les dysferlinopathies est bien avancée. Une sous-population de lymphocytes pourrait avoir un rôle particulièrement toxique pour la fibre musculaire, du fait de l'absence de dysferline, selon un mécanisme restant néanmoins à déterminer. Des études chez l'animal suggèrent une augmentation de l'activité phagocytaire de certains de ces lymphocytes. D'autre part, le complément, notamment sa composante C3, jouerait un rôle important dans le déclenchement du phénomène inflammatoire. Cette théorie a conduit plusieurs équipes à envisager des traitements immunosuppresseurs ciblés contre certaines sous-populations lymphocytaires et ce, en l'absence de réponse habituelle aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs classiques dans ce groupe d'affections.

Récemment, le groupe de Kevin Campbell (Han *et al*, 2010) a démontré, chez une souris modèle de dysferlinopathie, qu'une suppression de la production endogène de facteur C3, obtenue par génie génétique, permettait d'empêcher la survenue du phénomène dystrophique. Le même effet bénéfique n'est pas noté chez la souris *mdx* invalidée également pour le gène contrôlant le facteur C3.

Quelle que soit l'approche retenue à moyen-long terme, il sera nécessaire d'établir des registres de patients et de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie. L'équipe de Marseille a déjà constitué

une base de données moléculaires (UMD-DYSF) alimentée par des dizaines d'équipes internationales. Des données cliniques ont déjà commencé à être insérées dans cette base. L'histoire naturelle et la variété phénotypique des dysferlinopathies sont encore imparfaitement connues. La question de l'atteinte cardiaque reste posée. Elle est d'autant plus pertinente que la dysferline est exprimée dans le cœur et que des anomalies cardiomyocytaires sont assez fréquemment constatées dans le modèle murin. Une publication récente suggérerait que des investigations cardiologiques plus sophistiquées de type cardio-IRM permettraient de mieux la détecter chez l'homme (Choi *et al*, 2010). Le caractère délétère ou au contraire protecteur de l'exercice physique dans les déficits en dysferline est aussi à l'étude (François-Jérôme Authier, communication personnelle). Il est en effet curieux de constater que beaucoup de patients ont été des sportifs émérites, pour ne pas dire de haut niveau, jusqu'au déclenchement de leur myopathie. Dans les familles où coexistent plusieurs phénotypes, les études de corrélation génotype-phénotype seraient particulièrement pertinentes. Toutes ces questions ont amené la communauté des chercheurs cliniciens à proposer la mise en place (prochaine) d'un protocole multicentrique sur l'histoire naturelle des dysferlinopathies sur trois ans, sous la direction du groupe de Newcastle au Royaume-Uni.

Résumé

Les dysferlinopathies constituent un ensemble de pathologies neuromusculaires hétérogènes sur le plan phénotypique. Elles ont d'abord été décrites dans le contexte d'une forme distale de dystrophie musculaire initialement rapportée par Miyoshi au Japon. Depuis, leur spectre clinique n'a cessé de s'étendre, allant d'une forme proximale de dystrophie musculaire autosomique récessive (de type LGMD 2B) jusqu'à des formes pauci-symptomatiques révélées par une simple hyperCKémie. L'analyse clinique, l'imagerie musculaire et l'immunocytochimie (y compris le *Western Blot*) sont des explorations indispensables pour guider l'analyse moléculaire en direction du gène muté, le gène *DYSF*. Il n'y a pas vraiment de corrélations génotype-phénotype dans les dysferlinopathies et le spectre des mutations retrouvées est également très étendu. Dans ces conditions, il est difficile d'identifier des facteurs prédictifs de gravité même si, dans l'ensemble, l'évolution de ces affections est généralement lente. La physiopathologie des dysferlinopathies commence à être mieux connue avec l'intrication de deux phénomènes : un dysfonctionnement du système de réparation membranaire dans lequel la dysferline joue un rôle important et une réponse inflammatoire démesurée avec intervention prépondérante de facteurs du complément et de cellules immunitaires. Ces deux voies sont actuellement étudiées afin de mettre au point des approches thérapeutiques à visée curative.

Mots clés : dysferlinopathies - dysferline - myopathie de Miyoshi - myopathie distale avec atteinte initiale du muscle jambier antérieur - myopathie distale - LGMD 2B - dystrophie musculaire - réparation membranaire - minidysferline -

Abstract

*Dysferlinopathies constitute a group of neuromuscular disorders quite heterogeneous at the phenotypic level. First described in the context of a distal form of muscular dystrophy initially reported by Miyoshi in Japan, their clinical spectrum kept on expanding, ranging from a proximal form of autosomal recessive muscular dystrophy (LGMD 2B) to paucisymptomatic presentations such as isolated hyperCKemia. Clinical examination, muscle imaging and immunocytochemistry (including Western blotting) remain indispensable investigations to guide the molecular analysis toward the mutated gene, here the *DYSF* gene. Genotype-phenotype correlations hardly exist in dysferlinopathies and the mutational spectrum is quite wide. Under these circumstances, it is difficult to identify predictive factors as to the disease severity, even though, taken together, progression in dysferlinopathies is rather slow. The pathogenesis of dysferlinopathies starts being known better with the involvement of two phenomena : a faulty system of membrane repair in which dysferlin plays an essential role and an excessive immune response in which certain immune cells and complement factors intervene in a preponderant way. These two pathways are currently being investigated to design curative therapeutic approaches.*

Keywords : dysferlinopathies - dysferlin - Miyoshi myopathy - distal myopathy with tibialis anterior onset - distal myopathy - LGMD 2B - muscular dystrophy - membrane repair - minidysferlin -

REFERENCES

- Aoki M. *et al*, *Neurology*, 2001, 57 : 271-8
 Bansal D. *et al*, *Nature*, 2003, 423 : 168-72
 Bashir R. *et al*, *Nat Genet*, 1998, 20 : 37-42
 Choi E. R. *et al*, *J Cardiovasc Magn Reson*, 2010, 24 : 12-31
 De Morrée A. *et al*, *PLoS One*, 2010, 5 : e13854
 Diers A. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2007, 17 : 157-62
 Eymard B. *et al*, *Rev Neurol (Paris)*, 2000, 156 : 161-8
 Fanin M. *et al*, *Neurology*, 2009, 72 : 1432-5
 Han R. *et al*, *J Clin Invest*, 2010, 120 : 4366-7
 Hicks D. *et al*, *Brain*, 2011, 134 : 171-82
 Illa I. *et al*, *Ann Neurol*, 2001, 49 : 130-134
 Illiaroshkin S. M. *et al*, *Brain*, 1996, 119 : 1895-909
 Kawabe K. *et al*, *Eur J Neurol*, 2004, 11 : 657-61
 Krahn M. *et al*, *Hum Mutat*, 2009, 30 : E345-75

- Krahn M. *et al*, *Sci Transl Med*, 2010, 2 : 50-69
 Linssen W. H., *et al*, *Brain*, 1997, 120 : 1989-96
 Liu J. *et al*, *Nat Genet*, 1998, 20 : 31-6
 Majneh I. *et al*, *Neuromusc Disord*, 1992, 2 : 277-83
 Majneh I. *et al*, *Neuromusc Disord*, 1996, 6 : 483-90
 Miyoshi K. *et al*, *Brain*, 1986, 109 : 31-54
 Miyoshi K. *et al*, *Jap J Hum Genet*, 1967, 12 : 113
 Nguyen K. *et al*, *Arch Neurol*, 2007, 64 : 1176-82
 Paradas C. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19 : 21-5
 Paradas C. *et al*, *Neurology*, 2010, 75 : 298-9
 Rawat R. *et al*, *Am J Pathol*, 2010, 176 : 2891-900
 Rosales X. Q., *et al*, *Muscle Nerve*, 2010, 42 : 14-21
 Spuler S. *et al*, *Ann Neurol*, 2008, 63 : 323-328
 Weiler T. *et al*, *Am J Hum Genet*, 1996, 59 : 873-8
 Wenzel K. *et al*, *J Mol Med*, 2007, 85 : 1203-14

Des lésions réparées par une minidysferline chez la souris

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Des mutations dans le gène de la dysferline, contenant 55 exons, sont à l'origine d'une forme de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD2B) et de la myopathie de Miyoshi. Ces maladies progressives, autosomales et récessives, couvrent un large spectre clinique. La dysferline est une très grande protéine de 237 kD comportant plusieurs domaines fonctionnels. Localisée à la membrane plasmique, elle assume normalement une fonction de réparation du sarcolemme. Les auteurs ont identifié une patiente présentant une atteinte clinique modérée, à début tardif, associée à l'expression d'une protéine tronquée et partiellement fonctionnelle. Cette minidysferline naturelle de 73 kD est codée par un gène privé des exons 2 à 40. Elle contient la partie C-terminale et les domaines transmembranaires probablement impliqués dans les fusions membranaires, l'exocytose et les mouvements de vésicules. Un vecteur d'expression AAV a été construit afin d'étudier l'expression de cette minidysferline dans des modèles cellulaires et animaux. La transfection de cellules de patients a confirmé la localisation de cette protéine à la membrane plasmique. Chez la souris, l'injection intramusculaire de ce vecteur a entraîné l'expression forte d'une minidysferline au niveau du sarcolemme, en particulier associée au réseau des tubules T. Dans le modèle murin de la maladie (souris A/J), la restauration de la dysferline empêche la pénétration membranaire de colorants, indiquant l'efficacité de son adressage et sa capacité de réparation membranaire.

Krahn M, Wein N, Bartoli M, Lostal W, Courrier S, Bourg-Alibert N, Nguyen K, Vial C, Streichenberger N, Labelle V, DePetris D, Pécheux C, Leturcq F, Cau P, Richard I, Lévy N, A naturally occurring human minidysferlin protein repairs sarcolemmal lesions in a mouse model of dysferlinopathy, Sci Transl Med, 2010, 2(50), 50ra69

La grande taille des protéines impliquées dans certaines myopathies s'avère un défi dans une perspective de recherche thérapeutique. Une fois le gène identifié, peut-on l'introduire dans un vecteur efficace ? Alternativement, peut-on se dispenser de certains modules de la protéine sans perte d'efficacité, sinon biologique du moins clinique ? Ce travail répond à ces deux questions dans un cadre particulier. Comme pour la dystrophine, il existe au moins une forme de minidysferline naturelle, tronquée mais partiellement fonctionnelle, codée par un gène muté. Cette minidysferline entraîne une expression clinique modérée. Cette étude renseigne aussi sur le caractère modulaire de la dysferline. S'il avait déjà été mis en évidence que l'exon 32 pouvait être court-circuité, le gène résiduel restait de très grande taille (Sinnreich M. *et al*, *Neurology*, 2006, 66 : 1114-6 et Wein N. *et al*, *Human Mutation*, 2009, 31, 136-42). Il est montré ici que certains domaines, même de grande taille, ne sont pas vitaux. Ceci est intéressant pour des approches de restauration directe (remplacement de gène) ou alternatives (saut d'exon). L'utilisation de ces molécules tronquées, chez les patients atteints de formes sévères ou très précoces, pourrait permettre une expression modérée de la maladie et l'obtention d'un bénéfice fonctionnel. Cette minidysferline aidera à comprendre les interactions de la dysferline avec d'autres partenaires intracellulaires, le rôle respectif des domaines de la protéine et fournira un outil de criblage des différentes voies de vectorisation.

Minidystrophine produite en utilisant 2 rAAV indépendants

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

La capacité d'empaquetage des vecteurs recombinants adéno-associés (rAAV) est limitée à 4,8 kb, ce qui empêche l'introduction, dans les cellules ou dans les tissus, de transgènes de grande taille. Dans certains cas, il est possible de substituer un microgène au gène naturel, mais avec baisse de l'efficacité des protéines exprimées. Les auteurs reconstituent *in vivo* une cassette d'expression de 7,3 kb en utilisant 2 rAAV indépendants, par concatémérisation intramoléculaire des rAAV. Le 1^{er} rAAV contient le promoteur et la 1^{re} moitié d'un minigène codant la dystrophine. Le 2^e contient la 2^e moitié et le signal de polyadénylation. Les 2 vecteurs partagent une région centrale "recombinogène" de 372 nucléotides permettant la trans-épissage et une recombinaison homologue. Après

Le choix des vecteurs d'empaquetage est particulièrement délicat dans la perspective du traitement des myopathies. Pour accéder à la cellule musculaire elle-même, le vecteur doit pouvoir franchir les barrières des endothéliums non « fenestrés » dans le tissu musculaire squelettique, puis les mailles des lames basales. Ceci limite son encombrement physique et sa taille. Dans le même temps, les protéines à restaurer peuvent être très volumineuses et il existe des limites inférieures de taille à respecter afin de préserver une certaine fonctionnalité. Les rAAV sont de bons candidats, d'autant que certains sérotypes présentent un fort tropisme

Jean-Thomas Vilquin
UPMC Paris 6 UM76,
Institut de Myologie,
INSERM U974,
CNRS UMR7215,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
jt.vilquin@
institut-myologie.org

LU POUR VOUS

injection des deux vecteurs à la souris *mdx^{4cv}*, des copies issues de recombinaisons complémentaires formant des transgènes minidystrophines et des recombinants inactifs sont mises en évidence. Les auteurs comparent l'efficacité (biochimique, histologique, fonctionnelle) du minigène recombinant à celle d'un microgène de la dystrophine, beaucoup plus petit, introduit par un vecteur unique, codant une microdystrophine d'efficacité discutée. Minidystrophine et microdystrophine présentent des efficacités variables selon les paramètres et les tissus étudiés. La minidystrophine est présente dans les muscles squelettiques et rétablit l'expression correcte du complexe associé. Le nombre de fibres centro-nucléées et le niveau d'inflammation diminuent. La force musculaire *ex vivo* et la résistance à l'exercice excentrique sont augmentées.

Odom GL, Gregorevic P, Allen JM, Chamberlain JS, Gene therapy of mdx mice with large truncated dystrophins generated by recombination using rAAV6, Mol Ther, 2011, 19(1) : 36-45

pour les cellules musculaires, mais sont limités par la taille d'emballage. L'approche présentée dans ce travail est séduisante, puisqu'elle permet de produire *in situ* des protéines de tailles intermédiaires entre la forme naturelle et des formes très compactées. Elle pourrait ainsi être étendue à l'étude de restauration d'autres protéines volumineuses impliquées dans des myopathies et/ou pour lesquelles des mini-copies fonctionnelles n'ont pas encore été identifiées (laminines, nébuline, spectrine...). La comparaison de l'efficacité avec l'utilisation des vecteurs et des approches classiques devra être faite au cas par cas. Au demeurant, cette approche démultipliera les difficultés de production et de contrôle des vecteurs et peut-être également la charge virale finale à utiliser. Par ailleurs, elle entraîne la formation de concatamères dont on ne connaît pas la biologie.

Sildénafil et dysfonction cardiaque chez la souris *mdx*

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Le sildénafil a été testé selon deux protocoles chez un modèle murin de cardiomyopathie progressive due à l'absence de dystrophine, la souris *mdx^{4cv}*. En traitement de fond, à long terme, il préserve la fonction cardiaque et réduit les déficits fonctionnels chez les souris *mdx*, sans provoquer d'effets secondaires chez les souris contrôles. Après installation de la cardiopathie, le traitement au sildénafil permet la réversion de l'atteinte cardiaque. L'effet s'installe rapidement (dans les trois jours) et persiste durant le traitement, mais s'estompe progressivement après l'arrêt de l'administration. Cette molécule agit sur la dysfonction diastolique, en particulier chez les animaux âgés. Elle semble avoir peu d'impact sur la fonction systolique, moins impliquée dans ce modèle. A court terme, la réversion chez les animaux âgés n'est probablement pas liée à une action directe sur la fibrose ou le remodelage. A long terme en revanche, le sildénafil a une action, même indirecte, sur le remodelage.

En l'absence de dystrophine, la fonction des NO (monoxyde d'azote) synthases est fortement perturbée. L'activation des cyclases par le NO et la production de cGMP (monophosphate guanosine cyclique) sont donc diminuées.

L'augmentation du nombre de molécules de cGMP pourrait être bénéfique à la fonction cardiaque. Elle pourrait être obtenue par l'inhibition des phosphodiésterases qui normalement les dégradent. Le sildénafil est un inhibiteur des phosphodiésterases de type 5 (PDE5).

Adamo CM, Dai DF, Percival JM, Minami E, Willis MS, Patrucco E, Froehner SC, Beavo JA, Sildenafil reverses cardiac dysfunction in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy, Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(44) : 19079-83.

Les inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine et les bêta-bloquants sont d'une efficacité relative chez les patients atteints de DMD ou de DMB qui développent une insuffisance cardiaque diastolique et systolique. L'utilisation du sildénafil représente une approche thérapeutique symptomatique. Les traitements de la dysfonction diastolique sont plutôt rares, rendant cette opportunité spécialement intéressante. Le sildénafil est couramment indiqué dans le traitement ponctuel de la dysfonction érectile et à des doses plus faibles (comparables à celles utilisées dans cette étude) dans le traitement à long terme de l'hypertension pulmonaire. Le mécanisme d'action n'est pas complètement établi. L'expression de la protéine Kinase G cGMP-dépendante et la phosphorylation de la glycogène synthase (GSK-3bêta) sont augmentées à long terme. Ces systèmes sont habituellement mis en œuvre lors de la cardioprotection vis-à-vis des dommages liés à l'ischémie-reperfusion. La cible cellulaire du sildénafil n'est pas encore connue avec certitude : il peut s'agir des cardiomyocytes, des cellules musculaires lisses, des cellules de soutien. L'effet pourrait impliquer la vasodilatation locale, PDE5 étant normalement exprimée par les cellules musculaires lisses. Le sildénafil n'est pas totalement spécifique d'une phosphodiésterase et d'autres inhibiteurs plus spécifiques devront être testés. Il serait souhaitable que cette approche pharmacologique puisse être développée chez de plus gros modèles animaux de dystrophinopathies, tels que les chiens *GRMD*.

Dystrophie des ceintures : un lien avec l'anoctamine 5

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Des mutations du gène *ANO5* codant un canal chlore putatif activé par le calcium, de la famille des anoctamines, ont été identifiées chez des patients atteints de dystrophie des ceintures. Une mutation c.191dupA dans l'exon 5 d'*ANO5* a été retrouvée chez 20 patients (15 homozygotes et 5 hétérozygotes composites) parmi 64 patients britanniques et allemands. Un polymorphisme intragénique unique et un marqueur microsatellite extragénique sont en déséquilibre de liaison avec la mutation, suggérant un effet fondateur dans le nord de l'Europe. Le phénotype lié à ces mutations du gène *ANO5* se caractérise par une faiblesse proximale des membres inférieurs, des CK élevées (environ 4500 UI/l) et une amyotrophie fréquente et asymétrique. Les 1^{ers} symptômes, survenant entre 20 et 50 ans, ont une évolution lentement progressive. La plupart des patients conserve la marche pendant plusieurs décennies. Les présentations à début distal sont beaucoup moins communes, mais une faiblesse distale des membres inférieurs est souvent observée. Les membres supérieurs sont modérément atteints et les fonctions cardiorespiratoires sont normales. Dans le nord de l'Angleterre, les mutations *ANO5* seraient 2 fois plus fréquentes (0,27/100000) que les mutations "dysferline". Ainsi chez l'adulte, les mutations *ANO5* représenteraient une cause relativement courante de dystrophie musculaire avec CK élevées. La recherche de la mutation commune devrait être une 1^{ère} étape dans la démarche diagnostique des patients atteints de dystrophie des ceintures.

Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, Koehler K, Huebner A, Hudson G, Chinnery PF, Barresi R, Eagle M, Polvikoski T, Bailey G, Miller J, Radunovic A, Hughes PJ, Roberts R, Krause S, Walter MC, Laval SH, Straub V, Lochmüller H, Bushby K, A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy, Brain, 2011, 134(Pt 1) : 171-82

Les dystrophies musculaires des ceintures sont un groupe de maladies présentant une hétérogénéité clinique et génétique importante. Leur caractéristique commune est une faiblesse musculaire des ceintures pelvienne et scapulaire. A ce jour, 19 gènes codant des protéines ayant un rôle dans la biologie musculaire, ont été impliqués dans différentes formes de dystrophies des ceintures. Récemment, des mutations dans un nouveau gène, *ANO5* codant l'anoctamine 5, ont été rapportées par Bolduc *et al* (*AJHG*, 2010, 86 : 213) chez des patients ayant une dystrophie des ceintures de type 2L ou une dystrophie musculaire de Miyoshi non liée à la dysferline. Comme après toute nouvelle identification d'un gène lié à une pathologie, l'exploration de cohortes de patients est fondamentale afin d'évaluer la prévalence, les potentielles relations génotypes/ phénotypes et permettre ainsi une meilleure orientation diagnostique des patients. La présente étude a permis d'identifier une mutation du gène *ANO5* chez un tiers des patients (20/64) avec un phénotype relativement homogène. Cette forte prévalence de mutations du gène *ANO5* dans les populations d'Europe du nord (3^e après les mutations "calpaïne" et "FKRP" au nord de l'Angleterre) devrait en faire un candidat à tester en priorité devant toute myopathie des ceintures à CK élevées. En France, le service de biochimie et génétique moléculaire de l'hôpital Cochin à Paris (Dr F. Leturcq) effectue l'analyse du gène *ANO5* par séquençage direct complété par une analyse par *CGH array* à partir du sang et/ou du muscle.

DMD et sévérité : le génotype de l'ostéopontine en cause

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), il existe une importante variabilité clinique interindividuelle (début, progression de la maladie et réponse aux glucocorticoïdes). Ceci suggère l'existence de modificateurs génétiques ou environnementaux. Deux cohortes de patients atteints de DMD ont été étudiées pour définir, tester et valider des gènes modificateurs : cohorte longitudinale de Padoue (106 patients) et cohorte transversale d'histoire naturelle CINRG (156 patients). Les polymorphismes nucléotidiques (SNP) génotypés sont issus de trois sources (profils de transcrits de patients ayant une DMD sévère *versus* modérée, études d'association pangénomique portant sur le métabolisme et les polymorphismes influençant les phénotypes musculaires chez des volontaires

Cette étude visant à identifier l'un des "Gaal" de la génétique, à savoir un ou des gène(s) modificateur(s) du phénotype, associe différentes techniques de criblage à haut-débit effectuées sur de grandes cohortes internationales de patients atteints de DMD. Une sélection de 29 *loci* potentiellement modificateurs, a été réalisée grâce à trois études concernant : les différences de profils d'expression de transcrits musculaires chez des patients présentant une sévérité différente de la maladie; les associations connues entre le *locus* et la force, la taille et/ou la résistance à l'exercice chez des sujets normaux et l'implication du *locus* dans le métabolisme musculaire. Les 29 *loci* ont

Gisèle Bonne
UM76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
g.bonne@
institut-myologie.org

sains). Des effets modificateurs sur la progression de la maladie et sur la réponse aux glucocorticoïdes ont été observés avec le polymorphisme rs28357094 situé sur le promoteur du gène *SPP1* codant l'ostéopontine. L'allèle G (35 % des sujets) a été associé à une progression plus rapide et à une réduction de 12 à 19% de la force de préhension. En conclusion, le génotype de l'ostéopontine semble être un modificateur génétique de la sévérité de la maladie dans la DMD. Son usage comme covariable, lors de l'inclusion dans les essais cliniques sur la DMD ou lors de leur analyse, réduirait la variance inter-individus et augmenterait la sensibilité des essais.

Pegoraro E, Hoffman EP, Piva L, Gavassini BF, Cagnin S, Ermani M, Bello L, Soraru G, Pacchioni B, Bonifati MD, Lanfranchi G, Angelini C, Kesari A, Lee I, Gordish-Dressman H, Devaney JM, McDonald CM, Cooperative International Neuromuscular Research Group. SPP1 genotype is a determinant of disease severity in Duchenne muscular dystrophy, Neurology, 2011, 76(3) : 219-26. Epub 2010 Dec 22

ensuite été testés séparément sur une cohorte "longitudinale" pour évaluer la progression de la maladie et une cohorte "transversale" pour estimer la force de préhension à un temps donné. L'analyse statistique des résultats montre que seul un polymorphisme du promoteur du gène de l'ostéopontine (*SPP1*) est lié significativement à la sévérité de la maladie et à la force de préhension. Ceci met en avant le rôle de l'ostéopontine et son lien avec la dystrophine.

Cette étude souligne l'intérêt des mesures standardisées des différents paramètres pour évaluer l'histoire naturelle de la maladie (sans lesquelles les données génomiques sont difficiles à interpréter) et l'importance de la stratification des futurs essais cliniques.

EDMD : un locus modificateur de l'atteinte musculaire ?

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

La forme autosomique dominante de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) est due à des mutations du gène *LMNA*, codant les lamines A/C. Cette maladie associe une atteinte précoce (durant l'enfance) des muscles squelettiques caractérisée par des rétractions et une faiblesse de distribution huméro-péronière. A l'âge adulte, apparaît une atteinte cardiaque. Il existe une importante variabilité phénotypique intra-familiale, notamment au niveau de l'âge d'apparition des symptômes musculaires, suggérant l'existence de gène(s) modificateur(s). L'objectif du travail présenté est d'identifier un tel locus modificateur dans le contexte de mutations *LMNA*. Pour cela, 291 marqueurs polymorphes microsatellites ont été génotypés chez 59 membres d'une grande famille française. Parmi ceux-ci, 19 sont porteurs d'une même mutation *LMNA*. A noter un âge variable d'apparition des symptômes. Des études de ségrégation et d'analyse de liaison ont identifié un locus d'intérêt sur le chromosome 2, couvrant 211cM. Cette région contient deux gènes intéressants : *DES* codant la desmine et *MYL1* codant la chaîne légère de la myosine. A ce locus, l'effet du génotype sur le phénotype est significatif et « sur-dominant ». En effet, les patients homozygotes pour l'allèle rare développent les symptômes de myopathie 2 ans plus tôt que les homozygotes pour l'allèle fréquent. Quant aux hétérozygotes, leurs symptômes débutent 37 ans plus tôt. Ces résultats sont importants pour la compréhension de l'histoire naturelle et la pathophysiologie de la EDMD.

Granger B, Gueneau L, Drouin-Garraud V, Pedergnana V, Gagnon F, Ben Yaou R, Tezenas du Montcel S, Bonne G, Modifier locus of the skeletal muscle development in Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Hum Genet, DOI 10.1007/s00439-010-0909-1

La EDMD comme de nombreuses maladies, présente une grande variabilité clinique, tant pour les symptômes observés que pour l'âge d'apparition. Depuis l'identification du gène *LMNA* en 1999, de nombreuses mutations ont été documentées, mais n'expliquent qu'en partie cette variabilité clinique, parfois retrouvée au sein d'une même famille. Dans ce contexte, ni l'influence du digénisme (des mutations dans des gènes distincts) ni des facteurs environnementaux ne permettent d'expliquer la grande diversité des formes cliniques de la maladie. L'intervention de variants génétiques (gènes modificateurs) hors du locus *LMNA* est donc fortement suggérée. Dans l'étude présentée, est utilisée une approche génétique et bioinformatique de pointe, reposant sur une analyse par cartographie des loci (*quantitative trait loci*, QTL). Elle a permis de mettre en évidence une forte association entre l'âge d'apparition des symptômes myopathiques et une région du chromosome 2. Cette approche complexe a pu être réalisée avec succès grâce au recensement de 59 membres d'une même famille. Cependant, ces analyses ne représentent que la 1^{re} étape d'un long et fastidieux travail car cette grande région de 211cM contient un grand nombre de gènes. L'analyse des gènes *DES* et *MYL1*, a d'ores et déjà débuté mais n'a pas identifié de variant significatif pour l'instant. Cette étude illustre non seulement la complexité de maladies dites monogéniques mais aussi des études à entreprendre pour disséquer les différents facteurs intervenant dans les phénotypes associés.

LU POUR VOUS

Valérie Allamand
UM76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR7215 CNRS,
Institut de Myologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
v.allamand@
institut-myologie.org

Myopathie à inclusions cristalloïdes : une nouvelle entité

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

Une forme de myopathie congénitale rare, de description récente et caractérisée par des inclusions cristalloïdes à trame hexagonale est rapportée chez cinq nouveaux patients. Parmi ceux-ci, deux ont des antécédents familiaux et trois sont des cas sporadiques. La maladie débute à l'adolescence ou à l'âge adulte (entre 13 et 56 ans). Elle se manifeste par une intolérance à l'effort sous forme de myalgies et d'une faiblesse musculaire, sans rhabdomyolyse. Un des patients présente un déficit moteur permanent proximal des membres inférieurs.

La biopsie musculaire montre des inclusions éosinophiles en hémateïne éosine, très bien repérables sur le trichrome de Gomori modifié (rouge brillant), observées exclusivement dans les fibres musculaires de type 2 et fréquentes (10 à 33% des fibres). Ces inclusions sont marquées par un anticorps anti-cavéoline-3. En microscopie électronique, elles présentent une structure cristalloïde caractéristique à trame hexagonale.

Aucune mutation de la cavéoline-3 n'a été identifiée après séquençage. L'analyse biochimique de la glycogénolyse musculaire est normale.

Qu'elle soit à transmission génétique ou sporadique, la myopathie avec inclusions cristalloïdes à trame hexagonale est associée à un phénotype clinique et histopathologique homogène. Elle devrait être évoquée dans le diagnostic différentiel des myalgies induites par l'exercice (intolérance à l'effort).

Claeys KG, Pellissier JF, Garcia-Bragado F, Weis J, Urtizberea A, Poza JJ, Cobo AM, Stoltenburg G, Figarella-Branger D, Willems PJ, Depuydt CE, Kleiner W, Pouget J, Piraud M, Brochier G, Romero NB, Fardeau M, Goebel HH, Bönnemann CG, Voit T, Eymard B, Laforet P, Myopathy with hexagonally cross-linked crystalloid inclusions: Delineation of a clinicopathological entity, Neuromuscul Disord. 2010, 20, 701-708

Les myopathies congénitales ne se manifestent pas uniquement par un déficit moteur précoce. Il peut s'agir de myalgies et d'intolérance à l'effort, comme observé dans cet article.

Des critères histologiques (réactivité histo-enzymatique, aspect ultrastructural caractéristique) permettent de différencier les inclusions très visibles sur le Trichrome de Gomori de celles décrites dans d'autres myopathies congénitales, présentes également dans les fibres de type 2 (agrégats tubulaires, corps spiralés cylindriques). Le marquage des inclusions avec un anticorps anti-cavéoline-3 les distingue également d'autres inclusions cristalloïdes, elles-mêmes immunoréactives avec un anticorps anti-tubuline (myopathie avec inclusions cristallines tubuline-réactives). Ce marquage par la cavéoline-3 ainsi que par la calséquestrine et la junctine a conduit à étudier les gènes codant ces différentes protéines, sans résultat. L'absence de spécificité de marquage des inclusions a déjà été rapportée dans d'autres myopathies. Cette étude souligne une fois encore l'importance de la microscopie électronique dans le diagnostic des myopathies. Enfin se pose le problème nosologique de cette entité : est-ce une myopathie congénitale ?

En effet, l'âge de survenue des symptômes est assez tardif et il faut souligner l'absence d'un critère histologique classique pour ce diagnostic : prédominance et atrophie des fibres de type 1, qui peuvent être les seuls signes histologiques d'une myopathie congénitale.

Maladie de McArdle : diététique et pharmacologie

LEÏLA LAZARO

COMMENTAIRE

Une revue Cochrane a analysé les résultats d'essais cliniques concernant les traitements pharmacologiques et les compléments nutritionnels dans la maladie de McArdle (ou glycogénose de type V).

Le critère principal d'évaluation est basé sur l'endurance à l'exercice : consommation maximale d'oxygène (VO₂ max), vitesse de marche, force musculaire et fatigabilité. Les critères secondaires portent sur des paramètres métaboliques (réduction de l'activité de la créatine kinase plasmatique, réduction de la fréquence des myoglobulinuries), sur des mesures subjectives (qualité de vie et indice d'invalidité) et sur les effets secondaires.

Parmi les 31 études identifiées, 13 essais randomisés ou

La maladie de McArdle est une maladie affectant le métabolisme musculaire. Elle est liée à l'absence d'une enzyme musculaire appelée phosphorylase, provoquant une impossibilité à utiliser les réserves de glycogène lors d'un effort. Les patients se plaignent de myalgie, de fatigabilité et du phénomène de second souffle. La physiopathologie de cette maladie a conduit à proposer des voies substitutives ou complémentaires alimentaires ou pharmacologiques pour pallier cette défaillance enzymatique.

Cette revue démontre que le niveau de preuve, concernant l'amélioration des performances pour certains paramètres, est bas pour les faibles doses

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

Leïla Lazaro
Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalier de la
Côte Basque, Bayonne
llazaro@ch-cotebasque.fr

LU POUR VOUS

quasi-randomisés sont été retenus. Les essais sont de petite taille : moins de 12 patients inclus par étude, et uniquement pour un essai, un nombre maximal de 19 participants.

Un régime riche en carbohydrates (versus régime riche en protéines) améliore les performances à l'exercice. Deux études utilisant du glucose oral administré, avant l'exercice, à différents moments et à doses différentes ont montré une amélioration de la performance à l'effort. Aucun bénéfice n'a été observé avec les produits tels que D-ribose, glucagon, vérapamil, vitamine B6, acides aminés à chaîne ramifiée, dantrolène sodium et créatine à fortes doses. Un bénéfice minime a été noté avec la créatine à faibles doses et avec le ramipril uniquement chez les patients porteurs d'un polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine lié au phénotype D/D (homozygotes pour le caractère "Délétion").

*Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B, Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease [Glycogen Storage Disease type VI], *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 12:CD003458*

de créatine, le sucre oral, le régime riche en carbohydrate et le vérapamil. Ceci ne permet pas d'affirmer un bénéfice significatif pour le patient. Il est aussi mis en évidence la nécessité de prévoir des études multicentriques pour pallier le faible effectif de patients par essai.

Pour de futures études, il est proposé de bien définir certains paramètres comme le sexe des patients (de moins bons résultats étant retrouvés chez les femmes), les méthodes d'évaluation des performances musculaires et de la fatigabilité des sujets atteints de McArdle, les objectifs à étudier (limiter le nombre). Sont aussi à analyser plus précisément le mode de vie des patients et le type de leur activité physique au quotidien, la qualité de vie et le handicap. La composition chimique des aliments et leur mode d'administration (*per os* ou intraveineux) constituent aussi des éléments notables à évaluer avec précision dans cette maladie.

DMD : communication familiale sur le risque génétique

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Une communication familiale ouverte sur le caractère génétique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et sur le risque associé est importante pour la construction de l'identité de l'enfant et pour les mécanismes à mettre en oeuvre pour faire face à la maladie. Les enfants souhaitent être informés et pouvoir en discuter librement. Les parents aussi pensent qu'ils devraient parler avec leurs enfants du statut génétique de la maladie, mais en raison de la charge émotionnelle ressentie, ils trouvent cela difficile et particulièrement stressant.

Dans le cadre d'une étude anglaise, ont été réalisés des interviews d'adultes et d'enfants issus de 33 familles touchées par une maladie génétique. Pour la plupart des maladies génétiques concernées (six différentes recensées), la mère joue un rôle majeur dans la délivrance de l'information aux enfants. Toutefois dans les six familles atteintes par la DMD, leur tâche s'avère problématique. De ce fait, pour les enfants atteints de DMD, il existe un manque d'information sur la maladie en général et ce en dépit de l'existence d'un lien étroit entre la mère et le fils malade. Cette difficulté de communication serait liée a priori à l'impact émotionnel du mode de transmission lié à l'X. De plus, dans ces familles DMD, il existe des différences notables sexe-dépendantes entre le père et la mère dans le rapport à la maladie. Quant à leurs sœurs, le moment de les informer sur leur statut potentiel de porteuses est reporté, environ, jusqu'à l'âge de 16 ans.

*Plumridge G, Metcalfe A, Coad J, Gill P, Family communication about genetic risk information: particular issues for Duchenne muscular dystrophy, *Am J Med Genet A*, 2010,152A(5):1225-32*

Réalisée en Angleterre, cette recherche effectuée à partir d'une approche qualitative de familles touchées par des maladies génétiques (interview de parents et d'enfants malades ou indemnes) montre que les modes de transmission influent sur la communication des informations génétiques entre les membres de la famille. Parmi les maladies rapportées dans cette étude, seule la DMD se transmet sur le mode récessif lié à l'X. Dans ce cas particulier, la communication, bien que souhaitée par les parents et les enfants, apparait plus difficile. Les explications données par les mères sont : peur des réactions émotionnelles de l'enfant (de l'inquiéter, de le blesser...), peur de ne pouvoir répondre à des questions embarrassantes (notamment sur l'évolution de la maladie). Ainsi, préfèrent-elles attendre que l'enfant pose des questions ou encore que ce sujet soit abordé avec d'autres (professionnels notamment). Quant aux pères, ils ont tendance à se sentir peu concernés par les échanges sur l'origine génétique de la maladie. Ils s'investissent plutôt dans les aides techniques (fauteuils...) et les activités caritatives.

Lors d'un workshop international qui s'est tenu à Miami en 2008, des recommandations ont été émises notamment quant à la relation mère-fils (visant à préparer les mères à répondre aux questions que les enfants peuvent se poser). Le recours aux professionnels est également encouragé (Poysky J et al, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(10) : 733-8).

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

Myologie au Québec : des liens privilégiés avec la France

JEAN-PIERRE L. BOUCHARD, YVES ROBITAILLE

En myologie, comme en politique, « la France peut être heureuse sans Québec » comme l'écrivait Voltaire au Comte de Choiseul en septembre 1762. Et ce, cinq mois avant la signature du traité de Paris qui livrait le Canada à l'Angleterre. Mais le Québec a survécu, a rétabli ses liens avec la mère-patrie dans « moult » domaines. Voici les échos de la myologie sur les « quelques arpents de neige » québécois.

Il y a maintenant 50 ans, le Québec entrait dans une vaste réforme de ses institutions politiques, économiques et sociales. La mainmise du clergé sur l'éducation et les soins hospitaliers était levée, dans ce qu'il a été convenu d'appeler « la révolution tranquille ». A la fin des années 1960, l'État québécois créait l'assurance-hospitalisation et gérait le budget des établissements de santé. En 1970, suivait le programme d'assurance-maladie gratuite et universelle, puis en 1997 celui de l'assurance-médicament. Cette prise en charge progressive des soins de santé de tous les Québécois a permis de mieux planifier la gamme des services pour toutes les catégories de citoyens : réseaux de centres mère-enfant, de soins généraux et spécialisés, de réadaptation, de soins de longue durée en institution ou de suivi dans la communauté (CLSC ou centres locaux des services communautaires).

Ceci permet à huit millions de Québécois (où qu'ils soient sur un territoire trois fois grand comme la France) un libre accès aux soins de santé et aux équipes de soins ou de recherche clinique de faire la promotion de leurs programmes à une population bien informée.

L'épopée de la dystrophie musculaire oculopharyngée

Vers la fin des années 1950, André Barbeau débutait sa carrière de neurologue clinicien et chercheur à Montréal, notamment dans les troubles de la motricité. Sa curiosité et son intérêt en neurogénétique (avant la création du mot) allaient le conduire dans

l'Ouest de la France à la recherche des racines de grandes familles québécoises atteintes de maladies dégénératives, comme la maladie de Huntington dont il retrouve des ancêtres à La Rochelle. Surtout il identifie, à Niort, les ancêtres (XVII^e siècle) de la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP), maladie qu'il contribue à faire connaître au monde entier dès le milieu des années 1960. Depuis, nombre de Québécois appellent encore la DMOP « la maladie de Barbeau ». A sa mort il y a 25 ans, au printemps 1986, au moment même où « bourgeonnait » la génétique moléculaire, André Barbeau léguait son intérêt éclairé pour les maladies génétiques du système nerveux. La collaboration qui s'installe autour de la DMOP avec l'unité 153 de l'Inserm (Michel Fardeau et Fernando Tomé), alors située dans la rue du Fer à Moulin, se poursuit avec l'Institut de Myologie.

De l'autre côté de l'Atlantique, au Québec dès 1988, le bâton de pèlerin de Barbeau avait été repris afin de relocaliser les familles, de préciser le phénotype, de prélever l'ADN. Au début des années 1990, Guy Rouleau et Bernard Brais abordent la génétique. Pour marquer la localisation du gène et lancer une large collaboration, le 1^{er} Symposium International sur la DMOP a eu lieu à Québec en septembre 1995, avec des participants venus d'une dizaine de pays. Maurice Victor était l'un d'eux. En 1962 avec Hayes et Adams, il avait décrit la séméiologie, révélé la vraie nature myopathique de l'affection qu'ils avaient nommée *Oculo-Pharyngeal Muscular Dystrophy* (OPMD). Les Actes du Symposium ont fait l'objet d'un supplément de *Neuromuscular Disorders* en 1997. Puis le gène a été identifié et sa publication dès janvier 1998 dans *Nature Genetics* a levé le voile sur la présence "d'intrigantes" inclu-



© DGAETA/FOTOLIA.COM

Jean-Pierre L. Bouchard
Neurologue,
Professeur émérite,
Université Laval,
Département des
sciences neurologiques,
CHA - Hôpital de
l'Enfant-Jésus,
Québec, Canada
Yves Robitaille
Neuropathologiste
Hôpital Sainte-Justine,
Montréal, Québec,
Canada



André Barbeau

sions nucléaires dévoilées par F. Tomé et M. Fardeau en 1980.

Au Québec, la fréquence des porteurs de la mutation (GCN)₁₃ du gène *PABPN1* est estimée à 1/1 000. Les travaux se poursuivent afin de mieux comprendre la variabilité du phénotype des hétérozygotes et des hétérozygotes composites (GCN)₁₁ (GCN)₁₃, ainsi que l'atteinte sévère du système nerveux central chez les homozygotes (GCN)₁₃ (GCN)₁₃. La collaboration soutenue avec Sergiu Blumen en Israël a permis de publier ces dernières observations et de participer au « 2nd Hillel Yaffe International Symposium on OPMD » à Hadera, le 21 novembre 2010.

Depuis des décennies, plusieurs praticiens québécois assurent la prise en charge symptomatique des ptoses palpébrales (ptosis) et de la dysphagie. En 2011, devraient être établies les bases d'un essai clinique avec une cohorte de sujets atteints de DMOP, maladie rare hors du Québec.

La dystrophie myotonique, particulièrement étudiée au Québec

Barbeau avait aussi noté la fréquence élevée de la dystrophie myotonique dans la population canadienne-française. Il avait souhaité qu'elle fasse l'objet d'une étude similaire à celle de la DMOP. Dès son arrivée au Saguenay en 1980, Jean Mathieu s'intéresse tout particulièrement à la clinique et à la génétique de la dystrophie myotonique (DM1) atteignant une prévalence supérieure à 1/500 dans la région de Charlevoix et au Saguenay-Lac-Saint-Jean. L'étude généalogique permet d'identifier le couple fondateur dès 1990. La région peut compter sur la mobilisation d'un groupe de chercheurs s'intéressant à l'étude des facteurs sociaux (scolarité, "nuptialité", fertilité), économiques (emploi, revenu) et surtout à la prévention des complications médicales les plus fréquentes : cardiaques, respiratoires et post-chirurgicales (*Neurology*, 1997). Une échelle spécifique d'incapacité (MIRS) rendant compte de l'extrême variabilité du phénotype de la DM1 est publiée (2001) et largement utilisée au Québec. Le dépistage et le conseil génétique sont proposés depuis près de 20 ans dans la population à risque. Une prise en charge est assurée pour les soins médicaux, la réadaptation et les services sociaux dans les régions où l'effet fondateur est le plus important. Jack Puymirat, établi à Québec depuis 20 ans, assure le contact avec les équipes françaises, collabore aux projets cliniques et génétiques à l'échelle internationale et gère un registre québécois pour la DM1. A son initiative, le « 5th Myo-

tonic Dystrophy Consortium Meeting » (IDMC-5) a eu lieu à Québec en octobre 2005.

La dystrophie musculaire de Duchenne et la greffe de myoblastes

Dès 1990, George Karpati à Montréal et Jacques P. Tremblay à Québec s'associent aux cliniciens pour l'évaluation de la greffe de myoblastes dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Les résultats s'avèrent malheureusement peu efficaces. Au demeurant, les recherches dans l'exploration de méthodes visant à initier une thérapie génique efficace pour les sujets atteints de DMD continuent. Michel Vanasse à Montréal et Jean-Pierre Bouchard à Québec participent à ces études préliminaires. Ils apportent également leur contribution à l'étude canadienne de corticothérapie orale dans la DMD, dirigée par Michael Brook.

Effet fondateur et création du « Consortium neuromusculaire du Québec »

Sous l'égide du Réseau de Médecine Génétique Appliquée (RMGA), parrainé par le Fonds de recherche en Santé du Québec (FRSQ), un groupe se forme dès le début des années 90. L'objectif est de favoriser la coopération des pédiatres, neurologues, généticiens et anatomopathologistes s'intéressant aux maladies neuromusculaires (MNM) et d'assurer la formation de la relève. Plusieurs de nos jeunes cliniciens ont participé à des sessions de formation sur les MNM au Canada, aux USA et aux activités de l'École de Myologie. Une participation régulière aux symposiums et congrès dédiés aux MNM au Canada ou en Europe (entre autres *Myology* et *World Muscle Society*) est à noter.

En dehors des pathologies musculaires, les neuropathies héréditaires, les ataxies récessives, les paraparesies spastiques, les maladies du neurone moteur, les leucodystrophies représentent un groupe de maladies pour lesquelles, le plus souvent, un effet fondateur régional a été identifié. C'est pourquoi le RMGA vient de créer le « Consortium neuromusculaire du Québec », afin d'optimiser les collaborations cliniques, de favoriser l'inscription des patients à des registres québécois et d'assurer la compatibilité des données locales au niveau international !

Au Québec, outre la DMOP et la DM1, des mutations fondatrices ont été trouvées pour plusieurs pathologies : ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS), polyneuropathie associée à une agénésie de corps calleux, acidose lactique, ataxie de la Beauce (ARCA1), l'ataxie spastique autosomique récessive avec leucoencéphalopathie (ARSAL) dans la région de Portneuf, les leucodystrophies... La recher-

che se poursuit en ce qui concerne les dystrophies musculaires congénitales et les dystrophies musculaires des ceintures, les myotonies non dystrophiques et plus récemment le syndrome myasthénique congénitale DOK-7.

Un géant de la myologie au Québec : George Karpati (1934-2009)



George Karpati

Suite au décès soudain du Docteur Karpati en février 2009, ses collègues du Groupe des maladies neuromusculaires de l'Institut neurologique de Montréal et de l'Université McGill ont organisé un symposium, le 10 mai 2010. C'est d'ailleurs lui qui avait donné son accord à cette grande manifestation de la myologie et choisi le mois de mai 2010 !

Parmi les 172 participants et conférenciers venus d'une dizaine de pays, il y avait des experts et des collaborateurs de longue date dont Appel, Argov, Askanas, Engel (A.G. et W.K.), Flanigan, Griggs, Hilton-Jones, Lochmuller, Worton. Étaient également présents d'anciens élèves et de proches collaborateurs, tels Eric Shoubridge, Guy Rouleau et Bernard Brais. Tous ceux qui ont assisté à cette manifestation en garderont un souve-

nir impérissable et des connaissances pratiques dans le domaine des maladies MNM. À noter qu'il était possible de se procurer, lors du symposium, la huitième édition (posthume) du classique « *Disorders of Voluntary Muscle* » que George Karpati co-éditait depuis une vingtaine d'années. Personne ne mettait en doute sa science « universelle » des maladies neuromusculaires. Il avait mérité de nombreuses distinctions, dont l'Ordre du Canada et l'Ordre du Québec. Il a eu une grande influence sur bon nombre de chercheurs et de cliniciens québécois dans le domaine des MNM, mais il a été moins impliqué dans l'étude des pathologies communes au Québec et dans leur prise en charge.

Un nouveau leader, un espoir du Québec !

C'est Bernard Brais qui « chaussera bientôt les patins » de George Karpati ! À 50 ans, il vient d'accepter de prendre le leadership de la clinique des maladies neuromusculaires à l'Université McGill. Sa connaissance de l'histoire de la neurologie française au temps de Charcot, ses collaborations importantes avec l'Europe et surtout sa passion pour les pathologies neuromusculaires et leur distribution au Québec sont des atouts. Ces derniers permettront, en effet, une meilleure intégration des forces de l'Université McGill aux efforts du Québec afin de bien appréhender les enjeux et de mieux intervenir dans le champ des MNM locales. Le plus souvent s'avérant présentes ailleurs dans le monde, ces maladies permettent de contribuer à la connaissance du « patrimoine » génétique universel.

NDLR : Le drapeau du Québec (ou fleurdelysé) a été adopté le 21 janvier 1948. Il est composé d'une croix blanche et de quatre fleurs de lys de la même couleur sur fond azur. Officiellement, le drapeau du Québec n'a qu'un demi-siècle. Cette jeunesse n'est cependant qu'apparente. En réalité, les éléments et les couleurs du drapeau sont présents en Amérique depuis des centaines d'années. Au XVI^e siècle, la fleur de lys fait son apparition en Amérique. La croix que Jacques Cartier planta à Gaspé en 1534 portait un écusson avec trois fleurs de lis. Plus tard, le navire sur lequel Champlain voyageait portait à son mât un étendard bleu azur et blanc.

© www.fzd.lv/FOTOLIA.COM



PARTENARIATS

Plateforme Maladies Rares : de nouveaux locaux, une même mission

SYLVIE MARION

Unique en Europe, la Plateforme Maladies Rares a investi, en octobre dernier, de nouveaux locaux au sein de l'hôpital Broussais à Paris. Six acteurs majeurs du combat pour les maladies rares y travaillent en synergie au service d'une même cause. En moins d'une décennie, ils ont fait de la Plateforme un centre de ressources incontournable autant qu'un moteur de progrès. La preuve par l'action que le partenariat décuple la puissance.



La Plateforme Maladies Rares a vu le jour en octobre 2001 sous l'impulsion de l'Association Française contre les Myopathies (AFM).

L'idée fondatrice ? Rassembler en un même lieu les acteurs publics ou privés œuvrant en faveur des personnes atteintes de maladies rares et de leurs familles. Et ce, afin de favoriser les synergies et d'optimiser les moyens techniques, humains et logistiques.

Des partenaires complémentaires...

Toujours situés à l'hôpital Broussais, les nouveaux locaux de la Plateforme, plus grands et rénovés, s'étendent sur 2 000 m². Inaugurés le 21 octobre 2010, ils hébergent les six acteurs principaux de la lutte contre les maladies rares en France et en Europe. L'**Alliance Maladies Rares** est un collectif français de 200 associations de malades et de parents de malades. Le **Groupe d'Intérêt Scientifique GIS - Institut des Maladies Rares** incite et coordonne le financement de la recherche. **Maladies Rares Info Services** est un service d'information et de soutien. La fédération européenne **Eurordis** rassemble plus de 400 associations de malades et 22 alliances nationales. **Orphanet** (unité Inserm) propose, en libre accès, une base de données européenne sur les maladies rares et les médicaments orphelins. La Plateforme accueille enfin le **Secrétariat Permanent du Conseil Scientifique de l'AFM**, fédérateur de la lutte contre les maladies rares. Si chacune de ces structures garde son identité, son autonomie et ses propres financements, elles exercent des missions complé-

mentaires qui couvrent, *in fine*, un large champ d'actions : développement de la recherche, production et diffusion d'informations validées et actualisées, définition des modes de prise en charge adaptés, soutien aux associations de malades, développement de partenariats (pouvoirs publics, industriels...) et promotion d'échanges (malades, associations, professionnels de santé...). Sur la Plateforme Maladies Rares collaborent aujourd'hui, une centaine de professionnels spécialisés (médecins, pharmaciens, biologistes, épidémiologistes, informaticiens, spécialistes de l'écoute téléphonique...) et de nombreux bénévoles.

... pour des avancées significatives

Ensemble, ils ont contribué à faire de la Plateforme ce qu'elle est devenue en moins de dix ans : un lieu de ressources exceptionnel en Europe, autant qu'un lieu d'accueil et d'échanges pour les associations de malades en France. Cette structure unique est aussi un moteur de progrès pour la cause des maladies rares. La Plateforme Maladies Rares a donné à ces pathologies mal connues une meilleure visibilité nationale, européenne et internationale. En France, les acteurs de la Plateforme ont été au cœur de l'élaboration du premier Plan National Maladies Rares (2005-2008). Ils ont joué « un rôle irremplaçable dans la dynamique de sa mise en œuvre » a estimé le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)⁽¹⁾. Ils sont aussi à l'origine de nombreuses propositions pour l'élaboration du deuxième Plan National Maladies Rares.

Sylvie Marion
Myoinfo, AFM,
Evry

NOTE

(1) Evaluation du Plan National Maladies Rares 2005-2008, rapport du HCSP, avril 2009

Pour en savoir plus
www.plateforme-maladies-rares.org

Génomique et Médecine : du bon usage du génome humain



JEAN-CLAUDE KAPLAN

Du génome de l'espèce à celui de l'individu

Aujourd'hui, je vous propose une mise en perspective des retombées médicales issues des progrès concernant l'exploration globale des génomes individuels. Le sujet est soudain devenu d'une brûlante actualité lorsque le verrou technologique qui avait considérablement freiné le Projet Génome Humain a sauté. Alors qu'il avait fallu 10 années d'efforts et 3 milliards de dollars pour reconstituer une seule séquence (3.10⁹ paires de bases) du génome humain, à partir de 2005 une intense compétition industrielle a produit des générations successives de dispositifs de génotypage et de séquençage⁽¹⁾ de plus en plus innovants et améliorant chaque fois significativement les performances. Par rapport à la technologie initiale, les temps de séquençage ont été divisés par 8 logs⁽²⁾ et les coûts par 5 logs⁽³⁾. Avec les appareils promis pour demain, une séquence génomique complète d'un individu sera obtenue en une journée et pour « une poignée de dollars ». Après le génome de l'espèce, on peut désormais examiner le génome de chaque individu⁽⁴⁾.

Une révolution technologique mais non biologique

Le stade de la génomique individuelle est donc à portée de la main, mais pour quoi faire ? La question se pose car, paradoxalement, si on est maintenant capable de séquencer rapidement les 3 milliards de paires de bases du génome de chaque individu, on est toujours incapable d'en « comprendre » plus de 2 % (l'ensemble des 24 000 gènes). Autrement dit, la signification biologique de l'immense majorité de la séquence et de ses variations échappe encore à la compréhension. Ce fossé sémantique doit être comblé afin d'ajouter du sens à la séquence. Pour y parvenir on est réduit à comparer les données individuelles de séquence et à les confronter aux données phénotypiques pour établir des corrélations statistiquement significatives. Cette approche implique l'analyse de millions d'individus normaux et malades, ce qui a cessé d'être irréaliste. Une logistique à l'échelle mondiale s'est mise en place dans le cadre de la recherche publique, avec le but initial de procéder au séquençage de 1 000 individus choisis dans différents groupes de populations⁽⁵⁾. Indépendamment, on peut compter sur les programmes ciblés sur une pathologie donnée ou centrés

sur un « ome » donné (variome, exome, ARNome non codant, épigénome,...). L'approche est donc pour le moment purement phénoménologique et le bénéfice scientifique escompté est uniquement fondé sur des comparaisons statistiques entre des caractéristiques génotypiques⁽⁶⁾ et des phénotypes. Cette stratégie ne reposant que sur des algorithmes sophistiqués souffre d'un vice intrinsèque, celui de ne pas se prêter à une validation expérimentale. Que vaut une science uniquement fondée sur la puissance statistique et la reproductibilité des corrélations observées ? Où est la réfutabilité réclamée par Karl Popper⁽⁷⁾ ? Autrement dit, peut-on construire une génomique fonctionnelle sur une génomique purement descriptive⁽⁸⁾, sans sortir de l'investigation *in silico*.

Et la médecine⁽⁹⁾ ?

Il faut distinguer les maladies rares et monogéniques des maladies communes polygéniques et multifactorielles. Les premières ont déjà notablement bénéficié de la méthodologie « pré-génomique », avec l'identification d'environ 3 000 gènes de maladies, dont près de 300 sont impliqués dans les maladies neuromusculaires⁽¹⁰⁾. Il n'en est pas de même pour les maladies communes à déterminisme complexe (nutritionnelles, vasculaires, dégénératives...) qui constituent la principale source de morbidité et de mortalité. En effet, les immenses efforts déployés par les méthodes d'association pangénomique (GWAS⁽⁶⁾) pour repérer et identifier les facteurs génomiques de prédisposition n'ont pas encore produit les bénéfices escomptés⁽¹¹⁾. Cette déconvenue a conduit certains à se demander d'une manière assez cocasse « où est passée l'hérédité » des prédispositions aux maladies communes⁽¹²⁾ ! Dix ans après la reconstitution de la première séquence génomique, le bilan est encore maigre⁽¹¹⁾ et l'ère de la médecine prédictive, chère à Jean Dausset, n'est pas encore en vue.

Le génome-pactole

Malgré ces réserves, les médias et les Bourses ne parlent que de « médecine génomique » et de « médecine personnalisée ». En effet, l'accès aux génomes individuels ouvre un marché potentiel énorme : celui de la population de notre planète.

Jean-Claude Kaplan
Institut Cochin
Faculté de Médecine
Paris Descartes
jean-claude.kaplan@
inserm.fr

NOTES

- (1) Metzker ML, *Nat Rev Genet*, 2010, 11 : 31-46
- (2) Venter C, *Nature*, 2010, 464 : 676-77
- (3) Wetterstrand KA, 4 Feb 2011, www.genome.gov/sequencingcosts/
- (4) Cette évolution galopante et ses répercussions sont relatées dans les remarquables *Chroniques génomiques* tenues mensuellement dans la revue *Médecine/Sciences* par Bertrand Jordan.
- (5) Cf le *1000 genome project* (www.1000genomes.org/)
- (6) Les GWAS (*Genome Wide Association Studies*) permettent d'effectuer des analyses d'association à une échelle pangénomique en explorant un nombre sans cesse croissant de variations ponctuelles.
- (7) « Une théorie qui n'est réfutable par aucun événement qui se puisse concevoir est dépourvue de caractère scientifique » [Karl Popper, *Conjectures and Refutations : The Growth of Scientific Knowledge*, 1953].

Pour devenir juteux, le marché doit d'abord convaincre les investisseurs. C'est chose faite Outre-Atlantique où les capitaux ont afflué pour l'édification d'une véritable « *genomic valley* » virtuelle, rassemblant au moins une cinquantaine de compagnies privées de génomique individuelle^[13], fondées ou cautionnées par quelques biologistes de renom peu préoccupés par les conflits d'intérêts. Il faut aussi convaincre les consommateurs potentiels, c'est-à-dire créer un marché de toutes pièces en offrant sur internet des analyses génomiques sans le moindre contrôle médical, ni en amont ni en aval, entrant dans le cadre des tests DTC (*Direct To Consumer*)^[14]. Les prestations offertes sont le déchiffrement de la constitution génétique de chaque individu^[15] pour lui prédire son avenir sanitaire, afin de prendre les mesures hygiéno-diététiques appropriées. Or en l'état des difficultés rencontrées avec la « génomique sèche », ces promesses sont fallacieuses^[11] et entrent dans le cadre d'une véritable « génomancie », nouvelle pratique divinatoire née du mariage de l'internet et du NASDAQ et consistant à lire l'avenir médical et le passé ancestral des individus dans le marc d'ADN.

Vers une démedicalisation de la génomique individuelle ?

Par le truchement d'internet, le nouveau savoir-faire, c'est-à-dire les analyses pan-génomiques individuelles, déboule sur tous les écrans et fait irruption en vente libre dans la société civile sans être passé par le crible de la validation médicale, sans être soumis au moindre encadrement réglementaire. Le phénomène est particulièrement criant aux USA où les enjeux économiques semblent prévaloir sur le bénéfice médical et la probité scientifique, comme si les sommes énormes investies dans

la réflexion sur les aspects éthiques du Programme Génome Humain^[16] l'avaient été en pure perte.

En Europe, les tests génétiques sont étroitement réglementés, mais l'internet ne connaît pas de frontières. En fait les enjeux scientifiques, économiques et sociétaux de la génomique individuelle se règlent en ce moment aux Etats-Unis, berceau de la génomancie. Or au début de l'été 2010, les autorités fédérales des USA^[17] se sont enfin saisies du problème. Émues par plusieurs rapports alarmants^[18] et par un projet de marketing de tests génétiques en vente libre dans les épicerie^[19], elles ont sifflé la fin de la récréation, en faisant remarquer aux compagnies que les tests génétiques entrent dans le champ des activités médicales et en les mettant en demeure de se mettre en règle. Cette menace a suscité un tollé de la part du puissant lobby des génomanciens^[20], parmi lesquels certains ne craignent pas d'appeler le consommateur à s'affranchir du carcan médical^[21].

Pas de conclusion possible aujourd'hui

La situation de la génomique individuelle est tellement mouvante qu'il est aujourd'hui impossible de conclure même provisoirement. Pour ne pas terminer sur une note négative, signalons tout de même trois aspects positifs. Tout d'abord, si l'accès des consommateurs à leur génome entier n'a pas eu de conséquences bénéfiques, on n'a pas encore signalé de conséquences néfastes^[22]. D'autre part, la plupart des compagnies offrent à leurs clients de les informer sur leur origine ethnique, populationnelle ou géographique, ce qui peut intéresser certains et entrer dans le cadre de la génomique récréative^[23]. Enfin, la génomancie est incontestablement un moteur puissant pour l'économie et aussi pour la science grâce au déluge d'informations engendrées.

[8] Voir le débat entre R. Weinberg : « *Hypothesis first* » et T Golub : « *Data first* », *Nature* 2010, 464 : 678-9

[9] Le cancer, grand bénéficiaire de la nouvelle génomique, ne peut être traité ici.

[10] Voir le site dédié aux gènes des maladies neuromusculaires : <http://musclegenetable.org>

[11] Hall SS, *Scientific American*, 2010, 303 : 60-7; Venter JC, *Nature*, 2010, 464 : 676-77; Evans JP *et al*, *Science*, 2011, 331 : 861-2. Déclaration d'Eric Green du *National Human Genome Research Institute* à l'agence Reuters (10 février 2011).

[12] Manolio TA *et al*, *Nature*, 2009 : 461 : 747-53

[13-14] Voir Ducournau P *et al*, *Tests génétiques en accès libre sur Internet*. *Med Sci* (Paris) 2011, 27 : 95-102

[15] Analysée soit indirectement par génotypage à haute densité, soit directement par séquençage.

[16] Il s'agit du sous-programme ELSI (*Ethical, Legal and Societal Impact*) auquel, dès le début du projet HGP il y a 20 ans, 5% du budget global fut alloué chaque année.

[17] FDA (*Federal Drug Administration*) et GAO (*Government Accountability Office*).

[18] Voir le rapport de Gregory Kurtz, *GAO-10-847T*, 2010 (www.gao.gov/new.items/d10847t.pdf) et les commentaires de B. Jordan, *Med Sci* (Paris), 2011, 27 : 103-6

[19] Via la chaîne de drugstore Walgreens [article publié dans le *Chicago Tribune*, 11 mai 2010]

[20] Voir les sites www.genomeweb.com/ et www.wired.com/wiredscience/geneticfuture/

[21] McGuire AL *et al*, *JAMA*, 2008, 300 : 2669-71 ; Voir le point de vue du fondateur de la compagnie *Complete Genomics* qui va jusqu'à exhorter les pouvoirs publics et les compagnies d'assurance de santé à promouvoir et même exiger des citoyens qu'ils fassent systématiquement séquencer leur génome [Drmanac R, *Genet Med*, 2011, 13 : 188-90].

[22] Bloss *et al*, *N Engl J Med*, 2011, 364 : 524-34

[23] Van Ommen G et Cornel M, *Eur J Hum Genet*, 2008, 16 : 403-4. ; voir la nouvelle de Richard Powers : « *The book of me* ».

Un centre de référence à l'épreuve du renouvellement de sa labellisation



S. Vicart

Implanté au sein du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière (Paris), le centre de référence "Canalopathies musculaires" est le plus petit dans le champ des maladies neuromusculaires en France. Il figure également parmi les premiers à avoir été réévalués cinq ans après sa labellisation initiale. Interview de son médecin responsable, le Dr Savine Vicart.

De quels moyens dispose votre centre de référence ?

Il a été pourvu principalement en personnel médical comprenant mon poste de praticien hospitalier temps plein et deux vacations d'EMG. Nous n'avons pas de ligne budgétaire de fonctionnement. Le Pr Bertrand Fontaine, coordonnateur du centre, est à 0,10 équivalent temps plein. Une secrétaire nous est gracieusement détachée à mi-temps par le département de Neurologie de l'hôpital.

Comment s'est déroulé le renouvellement de votre labellisation ?

Labellisé en 2005, nous avons procédé en 2008 à notre auto-évaluation et fixé alors ce que nous nous engageons à faire dans les deux ans à venir. L'évaluation externe du centre par deux experts a eu lieu en novembre 2010. Deux ans, cela passe très vite. Au moment de l'auto-évaluation, on ne se rend pas compte de la masse de documents qu'il va falloir produire. Je ne sais pas si c'est parce que nous sommes un petit centre, ou parce que nous n'avons pas pris la mesure assez tôt de la masse de travail qui nous attendait, mais le planning a été très chargé dans les derniers mois.

Quelles sont les principales difficultés à surmonter ?

Il nous est demandé non seulement de faire, mais aussi de produire des preuves que l'on a fait : comptes-rendus de chaque réunion du Comité de pilotage, diaporamas de la moindre participation à un congrès au nom du centre... Avec le recul, je sais aujourd'hui qu'il est nécessaire de commencer, dès la labellisation, à compiler en continu tous ces éléments de preuves. Il faut aussi se fixer des objectifs raisonnables lors de l'auto-évaluation, et mieux vaut ne pas les chiffrer. Par exemple, si l'on s'engage à créer un site Internet, il est préférable de ne pas fixer d'objectifs de fréquentation pour ce site. Enfin, chaque centre de référence doit produire un rapport

détaillé d'activité avec une comptabilité du nombre de consultations, mais aussi des mails et appels téléphoniques reçus. Sur ce point, nous avons anticipé avec la mise en place d'un registre dès 2007.

La visite des experts est-elle une étape difficile ?

Il s'agit d'un moment un peu stressant, mais plus « tranquille » que la préparation en amont. Le guide de visite de la Haute Autorité de Santé détaille les points qui seront abordés. On sait à quoi s'attendre et on peut s'y préparer. Notre visite a suivi le calendrier prévisionnel que nous avons élaboré avec l'aide du service Qualité de l'hôpital. Elle s'est déroulée sur à peine deux jours, avec une restitution par les experts en début d'après-midi du deuxième jour.

In fine, cette procédure de renouvellement a-t-elle des aspects positifs ?

Oui. L'auto-évaluation permet de réaliser un bilan des choses qui ont été réalisées et qui font avancer la prise en charge des patients, mais aussi des actions qui restent à mener. C'est utile et remotivant. Nous avons tous une activité clinique très prenante. Prendre du recul permet de s'interroger sur la façon dont on fait les choses. Par ailleurs, nous avons la chance d'être dans un hôpital qui rassemble beaucoup de centres de référence. Des réunions régulières nous permettent d'échanger sur nos façons de faire et ces échanges nous font progresser.

La désignation des centres de référence pour la prise en charge des maladies rares est réalisée dans le cadre d'une procédure de labellisation nationale. Elle repose sur une expertise indépendante et s'appuie sur un cahier des charges précis. Le label est attribué pour une durée de 5 ans au terme de laquelle une réévaluation doit être effectuée.

Propos recueillis par **Sylvie Marion**

JSFM 2010 : les 8^e Journées de la

CLAUDE DESNUELLE

Le thème des 8^e Journées de la Société Française de Myologie (JSFM 2010) qui se sont déroulées à Nice, en novembre dernier, était la myopathie de Landouzy-Dejerine ou dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH). Les experts européens présents ont fait le point sur les avancées récentes concernant le concept de cette maladie. Au cours de ces journées, le 4^e Prix Master de la SFM a été remis à une jeune lauréate.

Décrite en 1880, la DMFSH est à transmission autosomique dominante et à pénétrance variable. Sa prévalence, de 1 à 5 pour 100 000, la classe en 3^e position après la maladie de Duchenne et la myotonie de

Steinert. Elle a longtemps été réputée facile à diagnostiquer (phénotype stéréotypé inclus dans son nom) et d'une « bénignité rassurante ». N'impliquant classiquement que le muscle squelettique et n'enga-

geant pas le pronostic vital, elle n'a pas suscité beaucoup d'intérêt. Ces stéréotypes sont aujourd'hui dépassés. Depuis près de 15 ans, un diagnostic moléculaire a permis de démontrer sa variabilité phénotypique : formes atypiques avec atteinte péronière isolée, formes avec insuffisance respiratoire restrictive prédominante ou formes infantiles sévères parfois multiviscérales. Par ailleurs, la DMFSH reste vraisemblablement sous-diagnostiquée, plus particulièrement pour les formes pauci-symptomatiques en sachant que 1/3 des cas restent asymptomatiques.

DMFSH : des avancées conceptuelles

La mise en évidence d'une délétion de la région télomérique du chromosome 4, constituée d'une répétition de séquences D4Z4, représente un marqueur spécifique de la DMFSH. Elle est nécessaire au diagnostic, encore faut-il s'assurer qu'il n'est pas porté par excès et que l'haplotype 4qA161 est le bon. Il faut se méfier de la « zone grise » correspondant à une délétion où le nombre de répétitions est de 9 à 11. Quant au mécanisme génétique en cause, des questions restent posées : la mutation n'est-elle qu'un marqueur ou est-elle à l'origine du processus délétère? On a vite accusé des modifications d'expression de gènes situés dans cette zone. Des hypothèses ont été émises : hyper-expression de gènes locaux (leur mutation induisant un changement de conformation de l'hélice d'ADN et des variations influençant sur des gènes à distance), présence focale de séquences non

connues pouvant être modifiées...

Le gène *DUX4* fait maintenant l'objet de toutes les attentions, son étude s'avérant difficile car d'expression faible et discontinue. La protéine DUX4 a une action pro-apoptotique par activation de caspases et des relations avec l'émerine de l'enveloppe nucléaire. Elle participe aussi à la régénération musculaire. Il est actuellement admis que la délétion D4Z4 a une action permissive sur l'expression d'un transcrite variant de DUX4 porteur de changements de méthylation de la cape polyadénylée impliquée dans les processus d'épissage et de traduction des ARN messagers. Ces changements seraient la clé du mécanisme délétère, bloquant la myogenèse entre la transcription de *MyoD* et l'activation de ses gènes cibles, et ce, par une possible compétition avec les gènes *Pax3/Pax7*. Reste à savoir pourquoi certains groupes musculaires y sont plus sensibles et rendent la maladie d'expression focale.

Attribution du 4^e Prix Master

Comme les années précédentes, les JSFM 2010 ont été l'occasion de la remise du Prix Master SFM.

Enis Kostallari, âgée de 25 ans, en est la 4^e lauréate. Elle a maintenant engagé un travail de thèse dans l'Unité 955 Inserm à Créteil. Reconnaissons que le travail du jury s'avère difficile pour départager les lauréats potentiels (qualité des dossiers, mérite des candidats, valeur des équipes d'accueil). Les présentations par les lauréates des années antérieures des travaux financés par la bourse associée à ce Prix, montrent que les jurys successifs ont fait de bons choix. La relève en Myologie semble assurée !



Les prochaines JSFM se tiendront à Angers du 3 au 5 novembre 2011, le thème sera la dystrophie myotonique de Steinert.



Claude Desnuelle
Président de la Société Française de Myologie, Centre de Référence DHOS, Maladies Neuromusculaires et SLA, GH Archet, Nice CNRS UMR 6543/IFR 50, Faculté de Médecine, Université de Nice Sophia Antipolis
desnuelle.c@chu-nice.fr

NOTE
Le livre des résumés des JSFM 2010 est disponible sur le site www.sfmyologie.org

Le Département des Actions Médicales de l'AFM



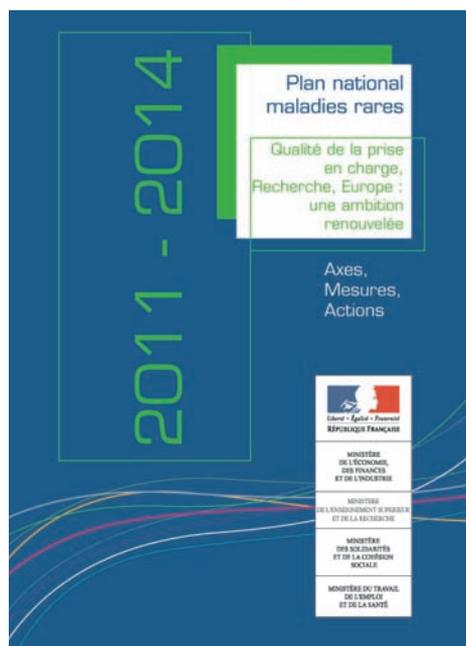
GILLES MAZALTARINE

La Direction des Actions Médicales de l'AFM regroupe le Département des Actions Médicales, Paramédicales et Psychologiques, ainsi que le Département Myoinfo auquel est rattaché le Département de documentation Myodoc. En 2011, quatre axes stratégiques déterminent le travail des « Actions Médicales » : participation à l'élaboration de la filière Myologie dans le cadre du second Plan Maladie Rares 2011-2014, constitution de bases de données nationales génotype/phénotype, développement du réseau de recherche clinique et pilotage des groupes de travail thématiques.

Lors de la présentation du second Plan National Maladies Rares 2011-2014, le rôle pionnier de l'AFM et les avancées réalisées grâce à l'association ont été soulignés par la Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et par la Secrétaire d'Etat chargée de la Santé.

Un axe prioritaire

En 2011, le programme AFM de subvention des consultations maladies neuromusculaires a pour objectifs : de poursuivre l'amélioration de la précision des diagnostics et de la qualité des soins ; de développer la capacité du réseau clinique à accélérer le développement thérapeutique. Ce dernier objectif s'inscrit dans un axe prioritaire du plan stratégique AFM 2012, à savoir « mettre en place les conditions et les moyens d'un développement clinique efficace ». La mise en œuvre de ce programme doit se faire en partenariat avec la filière de prise en charge des maladies neuromusculaires, la fédération Cornemus des centres de références, en s'appuyant sur les acquis et la structuration du réseau clinique issu du premier Plan Maladies Rares.



filrière nationale de recherche et de soins, dont l'élément phare de structuration est la labellisation des centres de références et de compétences.

Par ailleurs, le programme de soutien aux équipes des consultations intègre de nouveaux indicateurs : pluridisciplinarité, contribution aux bases de données par pathologie, activité de recherche clinique, contribution aux groupes de travail thématiques et complémentarité avec les financements du Plan Maladies Rares.

Le second volet vise à soutenir la structuration d'un réseau national élargi pour la recherche clinique des maladies neuromusculaires. En concertation avec Cornemus, la réflexion principale porte sur un fonctionnement en réseaux régionaux des centres de références, des centres d'investigation clinique et des plates-formes de laboratoires de références dans une dynamique de filière nationale de recherche et de soins. Cette proposition s'inscrit dans une volonté de cohérence et de mutualisations de moyens constituant aussi la problématique centrale du second Plan National Maladies Rares 2011-2014.

Les groupes de travail thématiques

Dans le but de faire progresser la connaissance et la pratiques des soins dans les maladies neuromusculaires (MNM), l'AFM a initié, il y a plus de quinze ans des groupes de travail dédiés aux thèmes prioritaires de la prise en charge des patients atteints de MNM. Constitué de spécialistes, chaque groupe travaille autour d'un thème spécifique (respiration, cœur, orthopédie...). De 1992 à aujourd'hui, ces groupes ont évolué en fonction des priorités de la prise en charge des patients. Dix groupes sont en activité : « Douleur », « Respiration », « Cœur », « Orthopédie », « Kinésithérapeutes », « Appareillage », « Déglutition », « Ergothérapeutes », « Psychologues » et « Neuropsychologues ».

Les actions en deux volets

Le Département des Actions Médicales, Paramédicales et Psychologiques décline ses actions en deux volets. Le premier volet s'inscrit dans la poursuite du soutien aux consultations en prenant en compte les nouveaux objectifs. Cette prise en compte entraîne une modification des modalités de constitution des dossiers de demande de subvention 2011. En effet, les procédures doivent s'inscrire dans les missions des centres de référence telles que définies dans la circulaire DHOS/DGS du 27 mai 2004. Et ce, en accord avec le contexte de développement d'une

Gilles Mazaltarine
 Directeur des
 Actions Médicales,
 Paramédicales et
 Psychologiques,
 Médecin MPR,
 AFM, Evry
 gmazaltarine@
 afm.genethon.fr

AGENDA

2011

7 juin 2011 (Paris, France)

Réunion annuelle de Résocanaux
savine.vicart@psl.aphp.fr

13-16 juin 2011 (Londres, Angleterre)

Update in neuromuscular disorders
www.cnmd.ac.uk/index_courses

13-17 juin 2011 (Berlin, Allemagne)

Muscle Science Summer School (formation MyoGrad)
www.charite-buch.de/myograd

15-16 juin 2011 (Caen, France)

Journées Annuelles Société Française de Neuropathologie
chapon-f@chu-caen.fr

20-28 juin 2011 (Paris, France)

14^e Summer School of Myology (formation MyoGrad)
www.institut-myologie.org

26-29 juin 2011 (Potomac, USA)

Annual Meeting PNS (Peripheral Nerve Society)
www.pnsociety.com

11-14 juillet 2011 (Chicago, USA)

Annual Meeting Jain Foundation
www.jain-foundation.org

28 août-2 septembre 2011

(Waterville Valley, New Hampshire, USA)

New Horizons for Myogenesis
www.grc.org

8-9 septembre 2011 (Marseille, France)

Journées marseillaises de pathologie neuromusculaire
jean.pouget@mail.ap-hm.fr

10-13 septembre 2011 (Budapest, Hongrie)

Annual Meeting EFNS (European Federation of Neurological Societies)
http://efns2011.efns.org

14-18 septembre 2011 (Berlin, Allemagne)

40th European Muscle Conference Meeting
https://www.emc2011.de/cms/default.asp

15 septembre 2011

(Institut de Myologie, Paris, France)

Réunion GEM ordinaire

ja.urtizberea@free.fr et nb.romero@institut-myologie.org

18-23 septembre 2011 (Ascona, Suisse)

International Conference on Muscle Wasting 2011

www.musclewasting2011.ch

19-22 septembre 2011

(Beaver Hollow, New York, USA)

Muscle Study Group Annual Meeting

www.urmc.rochester.edu

11-15 octobre 2011 (Montréal, Canada)

Annual Meeting American Society of Human Genetics

www.ashg.org

18-22 octobre 2011 (Almancil, Portugal)

16th Congress of the World Muscle Society (WMS)

www.worldmusclesociety.org

3-5 novembre 2011 (Angers, France)

Journées Annuelles de la SFM et réunion GEM
www.sfmyologie.org

8-11 novembre 2011 (Genève, Suisse)

TREAT-NMD Global Conference 2011

www.treat-nmd.eu

30 novembre-3 décembre 2011

(Clearwater, Floride, USA)

International Myotonic Dystrophy Consortium IDMC-8

www.idmc.org/idmc8.html

2012

3-6 avril 2012 (Nice, France)

Journées de Neurologie de langue française
www.jnlf.fr

12-17 avril 2012 (Marrakech, Maroc)

Congrès mondial de Neurologie
www.wcn@kenes.com

21-28 avril 2012 (New Orleans, USA)

American Academy of Neurology 2012 Annual Meeting

www.aan.com

9-13 octobre 2012 (Perth, Australie)

WMS Conference 2012

www.wms2012.com

3 **ÉDITORIAL**

4 **SOMMAIRE**

HISTORIQUE

- 5-9 **René Couteaux ou la vision moderne de la jonction neuromusculaire**
Jacques Taxi

PHYSIOLOGIE

- 10-12 **Voies protéolytiques du muscle : œuvres solistes ou ensemble orchestré ?**
Lydie Combaret, Daniel Béchet, Daniel Taillandier, Cécile Polge, Didier Attaix

CAS CLINIQUE

- 13-14 **Un retard de langage un peu particulier et alpha-dystroglycanopathie**
Susana Quijano-Roy, J. Andoni Urtizberea
- 15-17 **Syndromes myasthéniques congénitaux : un piège diagnostique**
Bruno Eymard *et al*

PRISE EN CHARGE

- 18-19 **Nourrisson et petit enfant atteints de MNM sévères : quelle prise en charge respiratoire ?**
Brigitte Estournet-Mathiaud
- 20-21 **Bilan neuropsychologique et maladie neuromusculaire chez l'adulte**
Claire-Cécile Michon
- 22-23 **La prévention, clé de la prise en charge bucco-dentaire dans les MNM**
Sandra Ascensi

FICHE PRATIQUE

- 24-25 **Orientation diagnostique devant un syndrome de la colonne raide**
Rabah Ben Yaou

MISE AU POINT

- 26-35 **Les dysferlinopathies : au-delà des myopathies distales**
J.Andoni Urtizberea

LU POUR VOUS

- 36-37 **Préclinique**
Jean-Thomas Vilquin
- 38-39 **Génétique**
Gisèle Bonne, Valérie Allamand
- 40-41 **Clinique**
Françoise Chapon, Leïla Lazaro, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 42-44 **Myologie au Québec : des liens privilégiés avec la France**
Jean-Pierre L. Bouchard, Yves Robitaille

PARTENARIATS

- 45 **Plate-forme Maladies Rares : de nouveaux locaux, une même mission**
Sylvie Marion

CLIN D'ŒIL

- 46-47 **Le point de vue du "dinosaur" Génomique et Médecine : du bon usage du génome humain**
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 48 **Un centre de référence à l'épreuve du renouvellement de sa labellisation**
Sylvie Marion
- 49 **La page de la SFM**
JSFM 2010 : les 8^e Journées de la SFM
Claude Desnuelle
- 50 **La page de l'AFM**
Le Département des Actions Médicales de l'AFM
Gilles Mazaltarine

51 AGENDA