

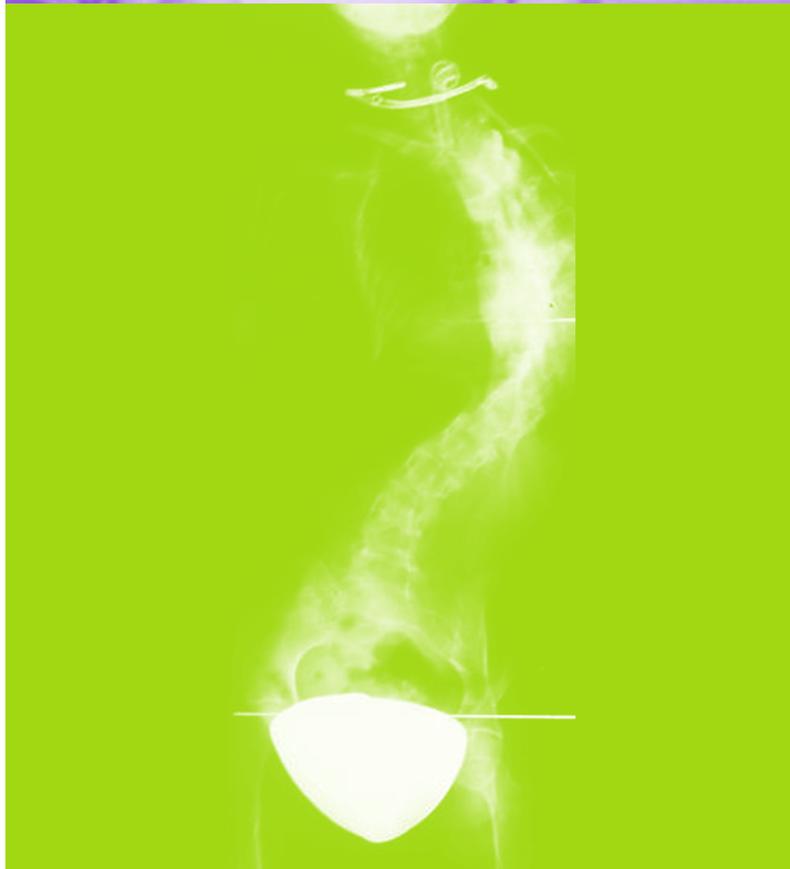
Les cahiers de **myologie**

Historique :
Chirurgie dans
les myopathies

Mise au point :
Maladie de Pompe :
forme tardive



N° 6 - avril 2012



Les cahiers de myologie

N° 6 AVRIL 2012

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 : Kyroula Christodoulou

Costa-Rica : Maria Quesada

Croatie : Nina Canki-Klein

Espagne : Carmen Navarro

Etats-Unis : Kevin Flanigan

Finlande : Carina Wallgren-

Pettersson

Italie : Corrado Angelini

Japon : Keiko Ishigaki

Liban : André Mégarbané

Maroc : Ilham Slassi

Mexique : Rosa-Elena Escobar

Pérou : Ricardo Fujita

Royaume-Uni : Kate Bushby

Russie : Valery Kazakov

Suède : Anders Oldfors

Suisse : Thierry Kuntzer

Tunisie : Fayçal Hentati

Uruguay : Mario Medici

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine

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 Gargjulo

Romain Gherardi

Frédéric Gottrand

Emmanuelle Guiraud

Jean-Yves Hogrel

Jean-Claude Kaplan

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Gilles Mazaltarine

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



Patiente adulte atteinte d'une myopathie à bâtonnets : le déséquilibre rachidien a induit l'indication opératoire rachidienne (une des premières interventions dans les MNM).

A gauche, photo et radiographie du rachis avant instrumentation rachidienne.

A droite, radiographie et photo du dos après intervention chirurgicale.

Après réduction et stabilisation du rachis, la patiente a récupéré la marche et mène une vie parfaitement autonome 20 ans après !

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



L'ENMC (*European NeuroMuscular Center*) a vingt ans ! Cet anniversaire vient de faire l'objet d'une petite cérémonie à Amsterdam en présence des membres fondateurs de l'organisation. De 1991, année de sa création, à décembre 2011, 188 ateliers (workshops) concernant une variété impressionnante de maladies neuromusculaires ont été organisés, impliquant approximativement 1 500 participants dont bon nombre de nos compatriotes. L'ENMC est née de la volonté des associations de patients, particulièrement de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), de faire collaborer scientifiques et cliniciens, à une époque où cela n'allait pas nécessairement de soi. Il s'agissait de profiter de l'enthousiasme suscité par la découverte des premiers gènes de maladies neuromusculaires et de faire partager les ressources intellectuelles et biologiques autour de ces maladies. Beaucoup d'entre nous ont ainsi vécu « de l'intérieur » cette période que l'on peut qualifier d'exaltante. En effet, à intervalles réguliers, sous la bienveillante supervision du Pr Alan Emery, généticien britannique alors directeur scientifique de l'ENMC, une vingtaine d'experts s'enfermaient en conclave pendant trois jours dans un hôtel de la banlieue d'Amsterdam. Charge à eux de définir, dans une ambiance studieuse mais également conviviale, des critères diagnostiques et d'établir une stratégie de recherche propre à chaque maladie. Les différents consortiums par grands groupes de pathologies neuromusculaires sont nés à l'ENMC, plus précisément à Naarden. Ils ont conduit à une production scientifique de grande ampleur dont témoignent les très nombreux « *ENMC workshop reports* » publiés dans la revue *Neuromuscular Disorders*.

L'ENMC (www.enmc.org) est une organisation européenne dont l'objectif principal est de soutenir la recherche dans les maladies neuromusculaires, mais aussi de servir d'interface entre le monde des chercheurs et les associations de patients. Créée à l'initiative des associations et financée directement par celles-ci, elle demeure un exemple de ce que l'Europe peut produire de mieux au bénéfice de ses habitants mais aussi du reste du globe. L'ENMC est toujours restée ouverte au monde, n'hésitant pas à accueillir des

experts et chercheurs extra-européens, dès lors qu'ils affichaient un esprit collaboratif. Malgré un budget « étriqué » et un *staff* permanent réduit à deux personnes, l'ENMC jouit d'une grande notoriété. Cette organisation apparaît toujours comme un modèle que beaucoup de pays, notamment en Amérique du Nord ou en Asie, nous envie.

Environ huit ateliers se tiennent par an à Naarden, exclusivement sur invitation. Chaque responsable de consortium soumet une demande d'atelier faisant l'objet d'une évaluation par le conseil scientifique de l'ENMC. Les invités sont choisis selon leur implication et donc de leurs publications dans le thème considéré. Les consortiums les plus actifs concernent les myopathies de Duchenne, les amyotrophies spinales, les myopathies congénitales et les pathologies mitochondriales. Le

conseil scientifique comprend une dizaine de membres élus, dont deux myologues français, Bruno Eymard et Gisèle Bonne. Dirigé par le Professeur Baziel Van Engelen, myologue néerlandais (Nimègues), il est renouvelé régulièrement et compte des représentants du monde de la recherche et des cliniciens impliqués dans les maladies neuromusculaires. Ce conseil est sous la dépendance d'un conseil exécutif, composé exclusivement de représentants d'associations. Dirigé par un Danois, Jes Rahbek, il définit la poli-

tique, la stratégie et le budget de l'organisation. Le financement de l'ENMC repose sur les contributions volontaires des associations européennes de patients, avec un barème différentiel selon que le pays est membre associé ou membre à part entière (Allemagne, Italie, France, Pays-Bas, Suisse, Royaume-Uni et Danemark sont des membres de plein droit ; la Slovénie est un membre associé). Tous les pays européens ne contribuent pas, loin s'en faut !

A la création du réseau européen d'excellence TREAT-NMD il y a cinq ans, beaucoup se sont interrogés sur le devenir de l'ENMC en tant qu'entité autonome. A l'heure où le réseau TREAT-NMD se transforme en Alliance TREAT-NMD, subissant malheureusement les contrecoups d'un manque de ressources pérennes, il semble bien que l'ENMC ait encore de beaux jours devant elle !



Le Pr Alan Emery a porté l'ENMC sur les fonds baptismaux. Son nom est étroitement lié au succès de l'organisation et à l'esprit de collaboration qui y règne.

J. Andoni Urtizberea

Co-Directeur de Rédaction

3 **ÉDITORIAL**4 **SOMMAIRE/CONTENTS****HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES**

- 5-9 **Chirurgie et myopathies : rien ne peut être improvisé**
Surgery and myopathies : nothing can be improvised
 Jean Dubouset, Annie Barois, Ginette Duval Beaupère

PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY

- 10-14 **Introduction à l'analyse de la propagation des potentiels d'action dans les pathologies neuromusculaires**
Introduction to the analysis of the propagation of action potentials in neuromuscular disorders
 Jean-Yves Hogrel

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

- 15-17 **« Myosite » et LGMD2I : association fortuite ou phénotype particulier ?**
"Myositis" and LGMD2I : coincidental association or special phenotype ?
 François Rivier et al

PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT

- 18-19 **ASI de types I et II : les enjeux de l'oralité alimentaire et de la déglutition**
SMA types I and II : the challenges of oral feeding and swallowing
 Benoît Chevalier, Marie Garcia, Julien Durigneux
- 20-21 **Essais cliniques chez l'adulte : les implications psychologiques**
Clinical trials in adults : the psychological impact
 Ariane Herson
- 22-23 **MNM et emploi : le certificat médical, essentiel à l'obtention du statut TH**
Neuromuscular disorders and employment : the medical certificate, essential step to obtain the "disabled worker" status
 Edwige Biard

FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES

- 24-25 **Western-blot : analyse des protéines musculaires à des fins diagnostiques**
Western blot : muscle protein analysis for diagnostic purposes
 France Leturcq

MISE AU POINT/REVIEW

- 26-37 **Forme tardive de la maladie de Pompe : actualités diagnostiques et thérapeutiques**
Late-onset Pompe disease : a diagnostic and therapeutic update
 Claude Desnuelle

LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW

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

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

- 42-43 **Extension des collaborations entre Europe et Amérique latine : naissance du GrELAM**
Extension of collaborations between Europe and Latin America : birth of GrELAM
 Norma Beatriz Romero, Edmar Zanoteli, J. Andoni Urtizberea et al

PARTENARIATS/PARTNERSHIPS

- 44 **TREAT-NMD, 2^e Conférence Internationale à Genève**
TREAT-NMD, 2nd International Conference in Geneva
 Lisa Cukierman

CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE

- 45-46 **Le point de vue du "dinosaur"**
DMD et saut d'exon thérapeutique
Leçon n° 2 : réalisations et perspectives
The "dinosaur" viewpoint
Exon skipping therapy and DMD
Lesson n° 2 : Achievements and Prospects
 Jean-Claude Kaplan

INFOS/NEWS

- 47 **Le Centre de Référence Nantes-Angers : une collaboration multisites**
The Reference Center Nantes-Angers : a multi-site collaboration
 Yann Péréon, Isabelle Pénisson-Besnier
- 48 **IX^{èmes} Journées et 5^e Prix Master de la SFM**
IXth Annual Meeting and the 5th Master Price of the SFM
 Isabelle Pénisson-Besnier, Gisèle Bonne, Nathalie Koulmann
- 49 **Les groupes de travail de l'AFM**
The AFM working groups
 Edwige Biard

50 COURRIER/READERS' LETTERS**51 AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS**

HISTORIQUE

Chirurgie et myopathies : rien ne peut être improvisé

JEAN DUBOUSSET, ANNIE BAROIS, GINETTE DUVAL BEAUPÈRE

La prise en charge chirurgicale des enfants atteints de myopathie a commencé dans les années 1969-1970. Les débuts de cette chirurgie ont été timides. Des interventions sur les pieds équins et sur les abducteurs de hanche ont été pratiquées d'abord chez des patients atteints de myopathie des ceintures. Les interventions avec instrumentation sur les déformations rachidiennes ont, quant à elles, débuté vers la deuxième moitié des années 1970. Compte tenu des risques cardiaques et respiratoires, des consultations pluridisciplinaires préopératoires ont progressivement été instaurées. Les actes chirurgicaux chez les patients atteints de myopathies se doivent d'être pratiqués par des équipes très expérimentées (chirurgien orthopédiste, anesthésiste, médecin réanimateur intervenant en postopératoire...). La préparation des patients à l'intervention et le suivi postopératoire sont essentiels.

« Le passé prépare l'avenir »

Le traitement chirurgical des patients atteints de myopathies a certainement commencé il y a bien longtemps. Déjà Hippocrate (460 avant JC) corrigeait les scolioses, sans en connaître l'étiologie, par traction et pression sur les gibbosités. Il maintenait la réduction par des bandages imprégnés de sang d'animaux divers, lequel en coagulant et séchant rigidifiait l'appareillage. Il faut signaler que de nombreux actes chirurgicaux de ténotomies au niveau des membres ou même du tronc (Jules Guérin vers 1840) ont été effectués bien avant la découverte de l'anesthésie. Et ce, sur des malades présentant des déformations (parmi eux certainement quelques patients atteints de myopathies) alors que le diagnostic causal de la pathologie était parfaitement ignoré pour la plupart. Avec l'avènement de l'anesthésie (1846), puis de l'antisepsie avec Joseph Lister (1858) et de l'asepsie suite aux travaux de Louis Pasteur (1865), la chirurgie va devenir beaucoup plus fréquente et de plus en plus organisée (l'autoclave de Poupinel date de 1888).

Les épidémies de poliomyélite et les séquelles de celle-ci ont provoqué pour un bon nombre de chirurgiens la rencontre, après la Seconde Guerre Mondiale, avec des patients atteints de paralysies. C'est à l'hôpital Saint Vincent de Paul à Paris (Pierre Queneau) et à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches que des chirurgiens ont approché, pour la première fois, des malades atteints de déformations paralytiques. En effet, il avait des relations étroites avec l'équipe du Pr A. Grossiord (G. Duval Beaupère et O. Jaeger) et avec celle du Pr M. Goulon (A. Barois). Une prise en charge chirurgicale de ces patients a été tentée chaque fois que l'indication paraissait raisonnable (Lord *et al*). G. Duval Beaupère avait

établi les règles d'évolution des scolioses poliomyélitiques. Elle a demandé à vérifier si celles-ci s'appliquaient aux scolioses idiopathiques, plus fréquentes à l'hôpital Saint Vincent de Paul. Ce travail a conduit à une publication *princeps* dans la Presse Médicale (Duval Beaupère).

La chirurgie des membres chez les enfants ayant des séquelles de poliomyélite était largement répandue dans toutes les équipes sur le territoire national. Nécessitant des équipements plus sophistiqués, la chirurgie du rachis n'était pratiquée que par quelques équipes dans les grandes villes. Les corrections rachidiennes s'effectuaient alors à l'aide d'un plâtre, lequel découpé astucieusement permettait la réalisation de l'acte chirurgical par arthrodèse avec souvent l'adjonction d'un greffon tibial autogène. Ce n'est que vers 1966 ou 1967 qu'une instrumentation par tige de Harrington (utilisée par l'inventeur dès 1962) est venue compléter les méthodes anciennes. Claude Régis Michel (chirurgie orthopédique infantile) a ramené cette technique des Etats-Unis en 1966. La première instrumentation a été effectuée en 1967, par le Pr Jean Dubousset à l'hôpital Saint Vincent de Paul, chez un patient porteur d'une scoliose poliomyélitique.

Chirurgie des patients MNM : des débuts timides

Parmi la majorité des patients poliomyélitiques ou atteints d'une scoliose idiopathique, se présentait de temps à autre un malade atteint d'une amyotrophie spinale, d'une ataxie de Friedreich ou d'une myopathie non étiquetée.

Le démembrement des maladies neuromusculaires (largement initié et établi par l'Ecole Française de Neurologie de la Salpêtrière depuis la fin du

Jean Dubousset

Chirurgien orthopédiste,
membre de l'Académie
Nationale de Médecine
jean.dubousset@
wanadoo.fr

Annie Barois

Pédiatre, APHP,
Hôpital Raymond
Poincaré, Garches
a.barois@
rpc.ac-hop-Paris.fr

Ginette Duval Beaupère

Médecin MPR, APHP,
Hôpital Raymond
Poincaré, Paris

XIX^e siècle) ne s'est effectué que peu à peu, surtout dans la 2^e moitié du XX^e siècle avec les biopsies musculaires puis la biologie moléculaire.

La prise en charge chirurgicale des enfants atteints de myopathie a commencé après la rencontre déterminante avec Jean Demos à Cochin et au centre du Brasset à Corbeil, puis plus tard à Meaux. Et ce, sous l'impulsion de Pierre Queneau dans les années 1969-1970. D'abord timidement, des interventions

sur les pieds équins et dans le même temps sur les abducteurs de hanche ont été pratiquées chez des patients atteints de myopathie des ceintures voire même de dystrophie musculaire de Duchenne. Après la chirurgie, ces patients appareillés avec des attelles cruro-pédiées reprenaient, pour quelques mois voire 2 à 3 ans au maximum, la déambulation qu'ils avaient perdue à cause des déformations des membres inférieurs (fig 1). Vers cette période, pour éviter les immobilisations plâtrées toujours péjoratives et néfastes au niveau fonctionnel mais nécessaires lors de la survenue d'une fracture, les indications d'ostéosynthèse ont commencé à être posées dans la mesure du possible. Cette technique, réalisant une fixation immédiate, permet le plus souvent d'éviter le plâtre et de réduire le délai de reprise de l'activité fonctionnelle.

Les interventions avec instrumentation sur les déformations rachidiennes ont débuté, là encore timidement, vers la deuxième moitié des années 1970. Elles ont été effectuées pour corriger la scoliose de patients atteints d'amyotrophies spinales, de myopathies congénitales, de dystrophie musculaire de Becker, puis de patients présentant une dystrophie musculaire des ceintures ou assimilés, mais ayant souvent conservé un certain potentiel de déambulation. Au début, la contention par plâtre postopératoire (malgré l'instrumentation de Harrington complétée d'une tige de compression convexe sur les transverses) était obligatoire, entraînant une prise en charge relativement lourde, même si les malades étaient verticalisés rapidement.

Vers la fin des années 1970 et le début des années 1980, l'instrumentation rachidienne de type Luqué (1973) (fig 2, p 7), dispensant d'immobilisation plâtrée postopératoire, a incité à intervenir plus souvent chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) ayant une évolution rapide (Dubousset et Queneau). En effet, ces patients développant une scoliose après l'arrêt de la marche, le but était de leur donner un meilleur confort en station assise. Le rôle « incitateur » de Jean Demos et de Pierre Queneau est à souligner une fois de plus. Un certain nombre de patients ont donc bénéficié de cette technique chirurgicale du rachis. Une expérience similaire a été réalisée à Tours sous l'impulsion de B. Glorion et à Poitiers (Y. Rideau).

Le rôle majeur de l'AFM

A ce stade, l'AFM (Association Française contre les Myopathies) va jouer un rôle majeur : Bernard Barataud organise des rencontres entre les différents centres français s'intéressant aux maladies neuromusculaires, notamment à la DMD. L'objectif est

Figure 1
Myopathie de Duchenne de Boulogne (DMD)
chez un patient ayant perdu la marche à 9 ans : Rétractions des hanches, genoux, pieds. Chirurgie tendineuse bilatérale en un temps en 1976. Appareillage cruropédiéux bilatéral, reprise de la déambulation appareillée pendant 2 ans.

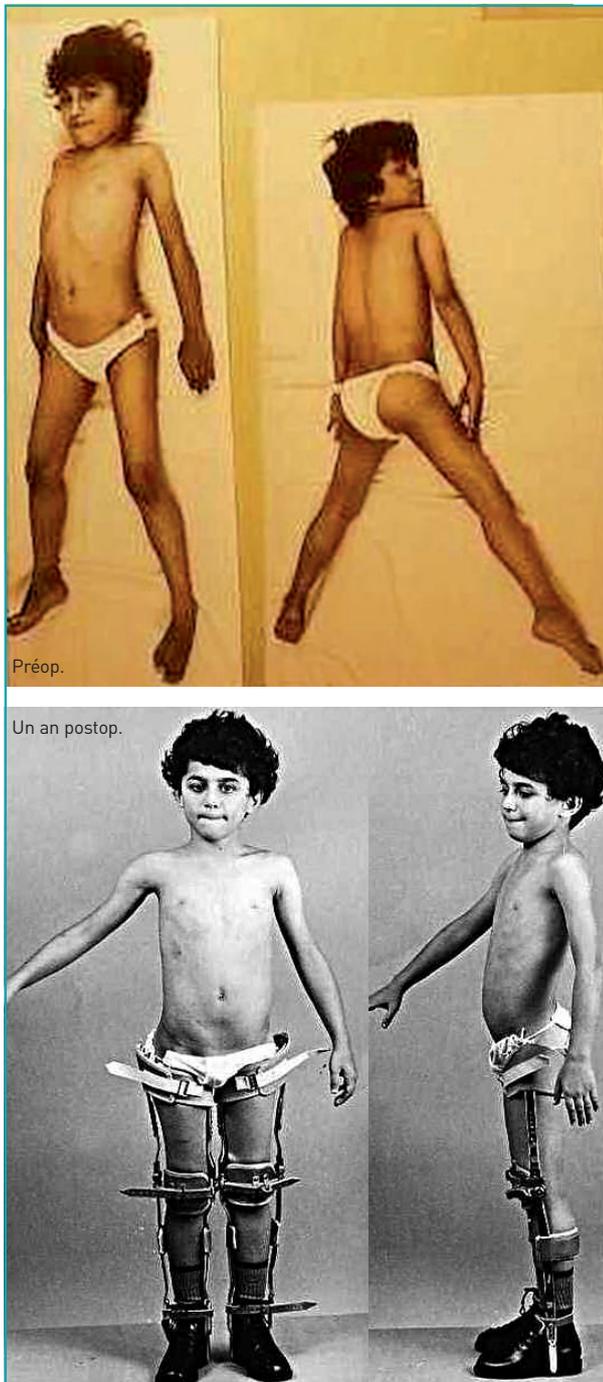
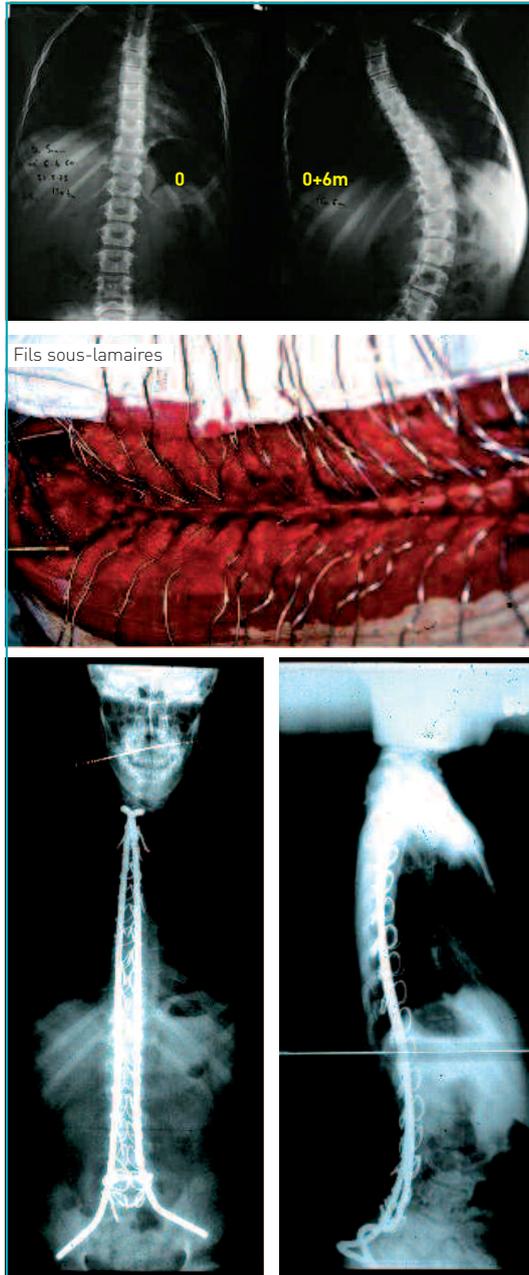


Figure 2
Scoliose d'effondrement
 chez un patient DMD,
 perte de la marche 2 ans
 auparavant. Correction
 par instrumentation
 de Luque.



d'instaurer des échanges d'expériences et de traitements. Des expériences chirurgicales malheureuses, cinq décès en fin d'intervention par insuffisance ventriculaire gauche, ont montré (grâce aux travaux d'anesthésistes comme O. Gaudiche) que le pronostic chez ces malades n'était pas seulement lié à l'état respiratoire mais aussi à l'atteinte cardiaque. La réunion organisée par l'AFM à Reims a permis de faire le point sur cette atteinte cardiaque, laquelle avait été initialement minimisée : à cette époque, la pratique neuromusculaire se rapportait aux patients atteints de séquelles de poliomyélite chez lesquels les

atteintes cardiaques étaient secondaires à l'insuffisance respiratoire, alors que pour ces patients MNM, la cardiomyopathie était primitive.

Des interventions chirurgicales ciblées

Progressivement, des consultations pluridisciplinaires préopératoires ont été instaurées. Cela avait été fait à Garches dans le service du Pr Pouliquen avec G. Duval Beaupère (MPR) et Annie Barois (Réanimation respiratoire), la présence de l'anesthésiste permettant une prise en charge optimale. Lors de ces consultations le patient était vu avec sa famille, l'indication était alors discutée et les modalités opératoires expliquées. Lorsque l'intervention n'était pas programmée à Garches, le patient étant suivi par une autre équipe, il devait être vu avec sa famille par l'ensemble de l'équipe devant le prendre en charge dans d'autres centres tels que Villiers ou Saint Fargeau.

Après l'intervention chirurgicale effectuée dans un des hôpitaux de l'Assistance Publique (Saint Vincent de Paul, Necker, Trousseau), Saint Joseph ou autre, le patient revenait aux 2^e, 3^e ou 5^e jours postopératoires à Garches ou dans le centre assurant sa prise en charge, transporté par le SAMU. C'était le point le plus critiquable : n'aurait-il pas été préférable pour le patient que l'intervention soit réalisée sur place, par exemple à Garches (disposant de tout l'équipement nécessaire), par le chirurgien l'ayant suivi et venant d'un autre hôpital parisien ? Mais l'ego des divers chefs de service et les difficultés administratives ont empêché ce « rêve » tout à fait logique tant pour le patient que pour la société (fig 3, p 8).

Actuellement, il est préconisé de ne pas pratiquer d'interventions chirurgicales tant que le patient marche (dystrophie musculaire de Duchenne et autres dystrophies musculaires progressives). Il est impératif de suivre l'évolution de la déformation rachidienne et de l'atteinte cardiaque, sachant que cette dernière bénéficie aujourd'hui de traitements efficaces. Les progrès concernant l'anesthésie et les techniques chirurgicales (ostéotomies pelviennes, ostéotomies rachidiennes, ostéosynthèse par vis pédiculaire...) ont permis l'évolution de la chirurgie chez les patients atteints de DMD. Ces techniques ont, naturellement, été utilisées chez des patients présentant d'autres myopathies. Grâce aux avancées de la génétique, les maladies neuromusculaires sont de mieux en mieux classifiées et leur prise en charge, dès la petite enfance, s'est nettement améliorée (Barois *et al* ; Dubousset, 1990 ; Dubousset *et al*, 1987 ; Onimus *et al* ; Miladi *et al*) (fig 4 et fig 5, p 9). Des interventions chirurgicales ciblées peuvent être réalisées, au cours de la croissance, sur des

asymétries musculotendineuses des membres inférieurs (hanche, genou, pied) permettant une meilleure déambulation. La prise en charge des déformations rachidiennes, en particulier grâce au corset gardois (éventuellement en alternance avec des immobilisations plâtrées et des étirements kinésithérapiques adaptés) et la prise en charge respiratoire précoce et spécifique, régulièrement ajustée (ventilation non invasive nocturne ou nocturne et diurne) permettent un meilleur contrôle du développement thoracique et de la croissance rachidienne. Ainsi quelle que soit l'étiologie, la plupart des patients atteints de myopathie peuvent pendant la croissance (et souvent en fin de celle-ci pour les interventions rachidiennes) bénéficier d'actes chirurgicaux ciblés (limités en étendue s'il s'agit du rachis).

Ces actes chirurgicaux sont aussi réalisés en tant que « rattrapage » chez des patients « un peu abandonnés » au cours de leur enfance et de leur adolescence : à titre d'exemple, le cas d'une jeune femme de 29 ans atteinte d'une myopathie congénitale à minicore suivie par M. Fardeau, il y a plus de 25 ans. Cette patiente trachéotomisée présentait une telle déformation rachidienne qu'elle était en train de perdre la marche. Et ce, non pas à cause de la faiblesse musculaire des membres inférieurs mais à cause du déséquilibre majeur créé par la déformation du rachis. L'instrumentation et l'arthrodèse du rachis en bonne position, malgré une complication postopératoire majeure (défaillance rénale aiguë) mais transitoire grâce à une réanimation bien conduite, ont per-

mis à cette jeune femme de retrouver une qualité de vie satisfaisante. Elle conduit sa voiture, vit en couple et ne manque jamais d'envoyer de ses nouvelles chaque Noël ainsi que sa gratitude permanente.

Des équipes particulièrement expérimentées

Les actes chirurgicaux chez les patients atteints de myopathies se doivent d'être pratiqués par des équipes très expérimentées (chirurgien orthopédiste, anesthésiste, médecin réanimateur intervenant en postopératoire...) (Onimus *et al.*).

La préparation des patients à l'intervention est essentielle sur les plans général, nutritionnel et respiratoire. En préopératoire, un bilan cardiovasculaire précis s'impose afin de définir les modalités de la prise en charge. Il est très important d'évaluer correctement les difficultés potentielles qui doivent être prévenues et traitées préventivement. Sur le plan respiratoire, il s'agit d'améliorer si possible les scores obtenus aux EFR (explorations fonctionnelles respiratoires). Pour les patients dont les fonctions respiratoires sont très altérées, il faut éventuellement programmer une trachéotomie en préopératoire (sachant qu'elle sera soit temporaire ou définitive). Sur le plan orthopédique, il s'agit de corriger par des manœuvres externes le maximum possible de déformations. Le planning et la réalisation des actes techniques chirurgicaux, tant au niveau des membres que du tronc, nécessitent des chirurgiens « instruits et entraînés » à ces pathologies, chacune ayant en plus ses spécificités. La prise en charge anesthésique requiert des professionnels aguerris à ce type de patients qu'ils soient enfants ou adultes. Les pièges techniques sont nombreux et les erreurs peuvent s'avérer dramatiques.

A noter que l'entente et la symbiose entre anesthésiste et chirurgien sont fondamentales non seulement en préopératoire mais aussi au cours de l'intervention. Des ajustements techniques voire une modification de la technique chirurgicale elle-même, en particulier liés au *timing* du saignement, peuvent être nécessaires. Il apparaît donc que les interventions chirurgicales relativement « lourdes » chez les patients atteints de myopathies doivent être réalisées dans des centres « habilités » judicieusement répartis sur le territoire national.

La période postopératoire est également cruciale. Elle implique une surveillance et une prise en charge particulières, notamment de la fonction respiratoire dans certaines maladies.

Enfin, la réadaptation avec le retour en milieu familial et l'insertion dans la vie scolaire ou professionnelle réclament, là encore, l'intervention d'équipes spécialisées dans les maladies neuromusculaires.

Figure 3
Cyphoscoliose majeure chez un patient DMD.
Correction par instrumentation Cotrel-Dubousset.

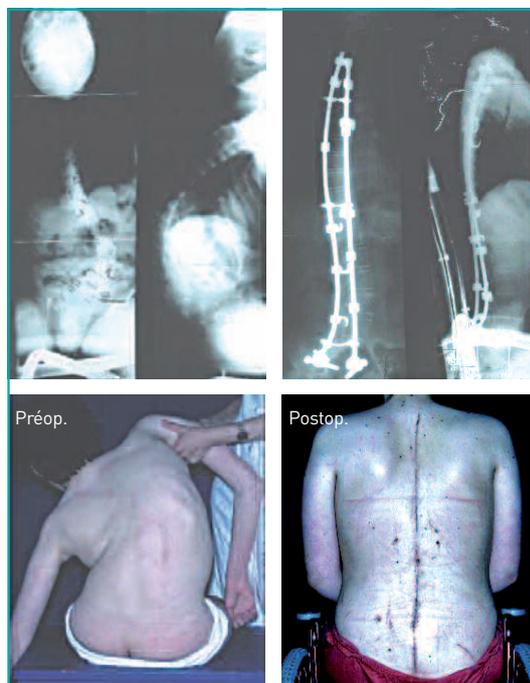


Figure 4

Lordoscoliose sévère chez une patiente présentant une dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale.

Correction par instrumentation Cotrel-Dubousset trop importante et reprise par ostéotomie pelvienne bilatérale d'extension (repositionnement de la ligne de gravité en arrière des têtes fémorales) permettant de retrouver l'équilibre et la déambulation.

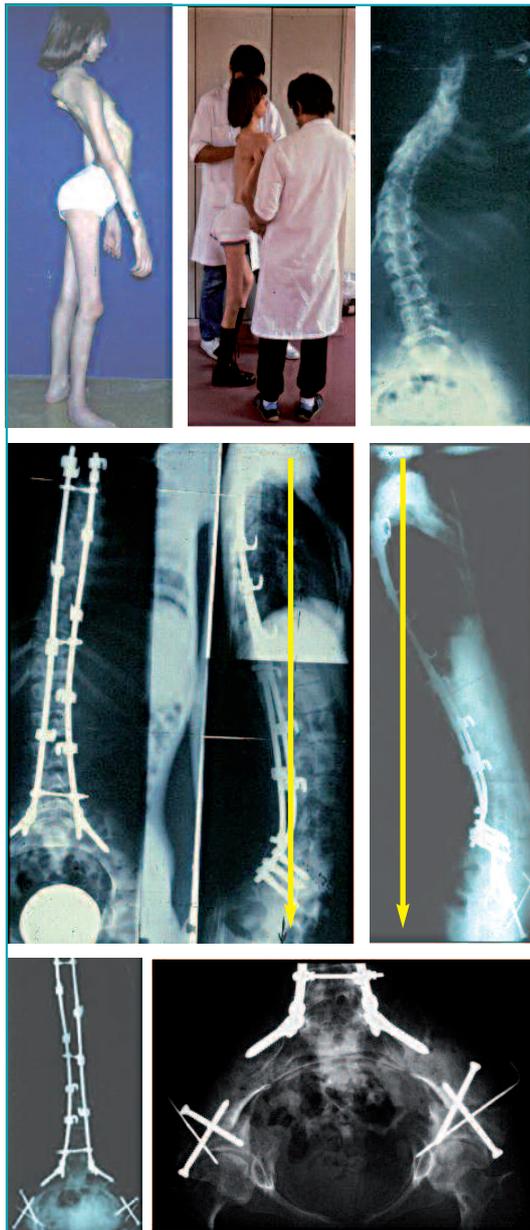
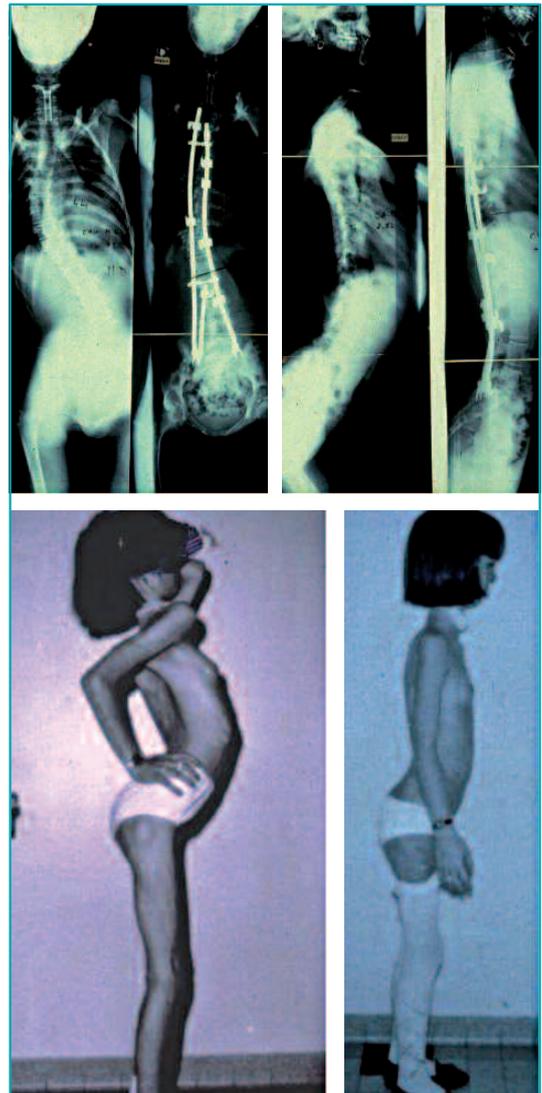


Figure 5

Lordoscoliose marquée chez une enfant âgée de 12 ans atteinte d'une laminopathie. Correction par instrumentation Cotrel-Dubousset (trachéotomie). L'équilibre retrouvé en postopératoire permet le maintien de la tête sans l'aide du membre supérieur.



Pour conclure

Le traitement chirurgical des déformations rachidiennes et articulaires dans les myopathies est spécifique et difficile. Il doit être réalisé par une équipe pluridisciplinaire expérimentée connaissant ces pathologies. L'expérience est primordiale à tous les stades : préparation à l'intervention, anesthésie, acte chirurgical, réanimation et suivi postopératoires, réadaptation et insertion sociale. Les moyens matériels et humains pour mener à bien cette prise en charge prolongée et complexe sont importants et relèvent de centres spécialisés. Un nombre limité de centres répartis sur tout le territoire pourrait être satisfaisant à condition qu'il existe, en amont et

en aval, un « maillage » national efficace pour le dépistage des patients et la surveillance post-thérapeutique. Organisé en réseau avec les centres de référence, le médecin traitant devrait en être un acteur privilégié.

REFERENCES

- A. Barois et al, *Annales de Médecine Physique*, 1982, 25 : 67-81
- J. Dubousset et P. Queneau, *Rev Chir Orthop*, 1983, 69(3) : 207-20
- J. Dubousset, *Actualités thérapeutiques*, 1990 (Avril), vol hors série
- J. Dubousset et al, *Rev Chir Orthop*, 1987, suppl 2, 164-67
- G. Duval Beaupère et al, *Presse Médicale*, 1970, 78(24) : 1141-6
- G. Lord et al, *Rev Chir Orthop*, 1967, 53 : 667-84
- L. Miladi et al, *Spine*, 1997, 22(15) : 1722-9
- M. Onimus et al, *Les maladies neuromusculaires de l'enfant*, Monographie du GEOP, Sauramps médical, 1999

Introduction à l'analyse de la propagation des potentiels d'action musculaires

JEAN-YVES HOGREL

Le potentiel d'action musculaire déclenche les phénomènes mécaniques de la contraction. Sa vitesse de propagation le long des fibres musculaires est une variable physiologique fondamentale ; elle dépend principalement de leurs propriétés membranaires et de leur taille. Il est possible de l'estimer à partir de méthodes électrophysiologiques, parmi lesquelles l'électromyographie de surface occupe une place séduisante. Non invasive, elle permet d'envisager un suivi longitudinal sans contrainte pour le patient.

Bases physiologiques

Les muscles striés squelettiques sont subordonnés au système nerveux; les fibres musculaires sont innervées par les motoneurons alpha. L'arrivée de l'influx nerveux (potentiel d'action du nerf) à l'extrémité de la ramification axonique provoque la libération de *quanta* d'acétylcholine dans l'espace synaptique. Ceux-ci vont se fixer sur des récepteurs membranaires spécifiques de la plaque motrice et y entraîner une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions sodium puis potassium. Les déplacements ioniques ainsi provoqués génèrent un potentiel de plaque motrice. Cette dépolarisation locale, si elle est supérieure au seuil d'excitabilité, engendre un potentiel d'action (PA) musculaire qui se propage de proche en proche le long du sarcolemme à une vitesse généralement comprise entre 3 et 6 m.s⁻¹. Le PA dépolarise alors les tubules transverses en regard des jonctions A-I des sarcomères. Ce phénomène de dépolarisation déclenche les phénomènes chimiques et mécaniques de la contraction de la fibre musculaire. La présence dans l'espace synaptique d'un enzyme, l'acétyl-cholinestérase, rend fugace (moins de 5 ms) l'action de l'acétylcholine en l'hydrolysant et neutralisant son action. La membrane redevient sélectivement perméable aux différents éléments, les pompes à sodium-potassium entrent en jeu pour répartir de part et d'autre de la membrane les ions Na⁺ et K⁺ déplacés et rétablir ainsi l'équilibre antérieur à l'excitation. La fibre musculaire, après avoir retrouvé la différence de potentiel qui la caractérise au repos, est alors susceptible de répondre à une nouvelle émission de transmetteur. La membrane de la fibre musculaire est ainsi le siège de phénomènes bioélectriques qui définissent l'activité myoélectrique. La plupart des études d'électrophysiologie se sont portées sur la cellule nerveuse. La membrane de la cellule musculaire est plus complexe que celle de la cellule nerveuse, car

elle présente des plis et des invaginations (tubules T) dont le rôle dans la propagation du PA n'est pas complètement élucidé. La source de toute l'activité bioélectrique extracellulaire peut être trouvée dans la dynamique des canaux ioniques. Ceci s'applique aussi bien à la génération du potentiel d'action au niveau des jonctions neuromusculaires qu'à sa propagation et à son extinction. Les lignes de courant, produites par la dépolarisation locale due aux mouvements ioniques, génère un courant transmembranaire qui s'étend de proche en proche le long du sarcolemme et propage le potentiel d'action. Elles génèrent également par conséquence des variations de champ électrique dans le volume extracellulaire, y compris à la surface de la peau.

Détection de l'activité électrique musculaire

Lors d'un examen électromyographique (EMG), l'activité électrique musculaire peut être mesurée de façon invasive à l'aide d'aiguilles ou non invasive à l'aide d'électrodes de surface. Les techniques électrophysiologiques, invasives ou non, se différencient d'abord par les caractéristiques des capteurs ou électrodes utilisés et par le volume qu'elles explorent. L'EMG de fibre unique, l'EMG conventionnel à aiguille concentrique, la macro-EMG et l'EMG de surface explorent des territoires de plus en plus grands, les mesures devenant de moins en moins sélectives, mais de plus en plus représentatives du muscle étudié.

Le signal EMG résulte de la sommation algébrique des trains de potentiel d'action des unités motrices (PAUM) actives, lesquels résultent eux-mêmes de la sommation des potentiels d'action des fibres simples (PAFS) les composant. Le PA mesuré à l'extérieur de la cellule musculaire est le reflet de la distribution spatiale des charges sur la fibre musculaire. Cette distribution rend compte de la génération du potentiel d'action au niveau de la jonction neuro-

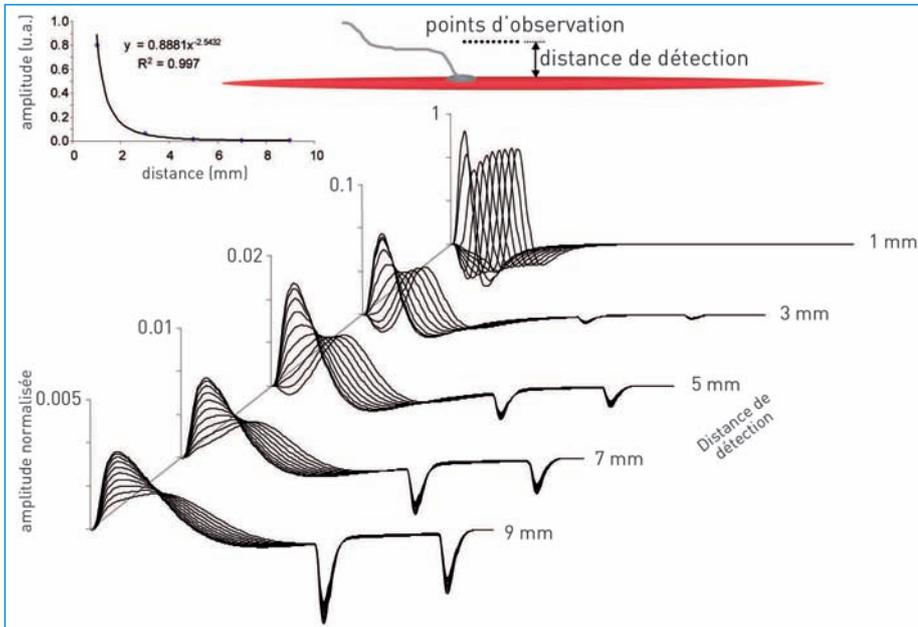


Figure 1
Simulation de la propagation d'un potentiel de fibre unique à différentes distances de la fibre sous dix électrodes monopolaires placées sur la jonction neuromusculaire, puis tous les millimètres vers le tendon. La fibre musculaire a une longueur de 100 mm. La jonction neuromusculaire est placée à 40 mm du tendon gauche. L'importance relative des potentiels stationnaires dus à l'effet des jonctions myotendineuses augmente avec la distance entre la source et le point d'observation. Elle diminue lorsque la distance entre les points de détection et les jonctions myotendineuses augmente. De même, il faut noter la décroissance frappante de l'amplitude du PA quand la distance d'observation augmente (courbe en insert).

musculaire, de sa propagation ionique le long du sarcolemme et de son extinction au niveau des jonctions myotendineuses. La forme du PA mesuré dépend donc de l'endroit où celui-ci est mesuré le long de la fibre musculaire (fig 1). En configuration monopolaire, plus l'électrode de détection est située près des jonctions neuromusculaires, plus la pente de dépolarisation apparaît abrupte. La fin de la période de repolarisation est marquée par la présence d'une onde stationnaire, non propagée, due à l'extinction du signal dans les structures tendineuses. Ainsi, les régions de jonctions neuromusculaires et myotendineuses présentent des caractéristiques bioélectriques particulièrement cruciales en électromyographie, régions que l'on cherchera à éviter dans les études de propagation. Le PAUM détecté en surface est influencé par de nombreux facteurs; l'étude de leurs effets a été l'objet de nombreuses recherches. Parmi les paramètres EMG, la vitesse de propagation des potentiels d'action musculaire (VCPA) est probablement l'un des plus intéressants par sa signification physiologique directe. Les méthodes actuelles consistent à mesurer le signal au niveau d'au moins deux sites alignés avec la direction des fibres musculaires (fig 2, p12). La fonction de transfert caractérisant les tissus pouvant être considérée comme loca-

lement peu variable, il est raisonnable de penser que les effets d'atténuation et de déphasage des signaux détectés sous les deux sites sont similaires. De ce fait, la VCPA présente un avantage certain par rapport aux paramètres temporels et spectraux classiques, lesquels sont fortement influencés par les effets de filtrage des tissus situés entre les sources du signal (les fibres musculaires) et leurs sites de détection (les électrodes).

La qualité de l'estimation de la VCPA dépend en grande partie de celle des signaux enregistrés. Il est impératif de pouvoir disposer d'informations de propagation pure sur au moins deux signaux détectés hors des zones d'influence des jonctions neuromusculaires ou myotendineuses, c'est-à-dire en minimisant l'enregistrement

d'activités non propagées. La configuration des électrodes est évidemment cruciale. Pour les études de propagation par EMG de surface, il est souvent fait appel à des matrices haute densité d'électrodes pour lesquelles il est possible de construire des filtres spatiaux. Et ce, afin de minimiser la présence d'activités non propagées. Les effets de jonctions sont la plupart du temps beaucoup moins critiques lorsque les mesures sont effectuées de manière invasive. Cependant, les protocoles d'enregistrement invasif sont difficiles à mettre en œuvre, car ils nécessitent l'utilisation de plusieurs aiguilles. La sélectivité des mesures implique un placement d'électrodes à proximité des fibres dont on veut déterminer la VCPA, ce qui peut s'avérer délicat. En outre, ces examens sont douloureux.

Méthodes d'estimation de la VCPA

Deux types d'approche peuvent être considérés pour l'estimation de la vitesse de propagation des potentiels d'action : les méthodes globales (ou long terme) fournissant un indicateur moyen de la VCPA et les méthodes locales (ou court terme) décrivant la VCPA au niveau des composantes du signal (construction d'une distribution, cf. fig 2). Le signal détecté en surface représentant la somme des trains de potentiels d'action des unités motrices activées, la valeur estimée de la VCPA doit être représentative de ces activités. Elle est statistiquement valide lorsque les conditions de mesure permettent de garantir la présence des signaux propagés. Les méthodes globales donnent une estimation de la VCPA moyenne sur une durée de signal générale-

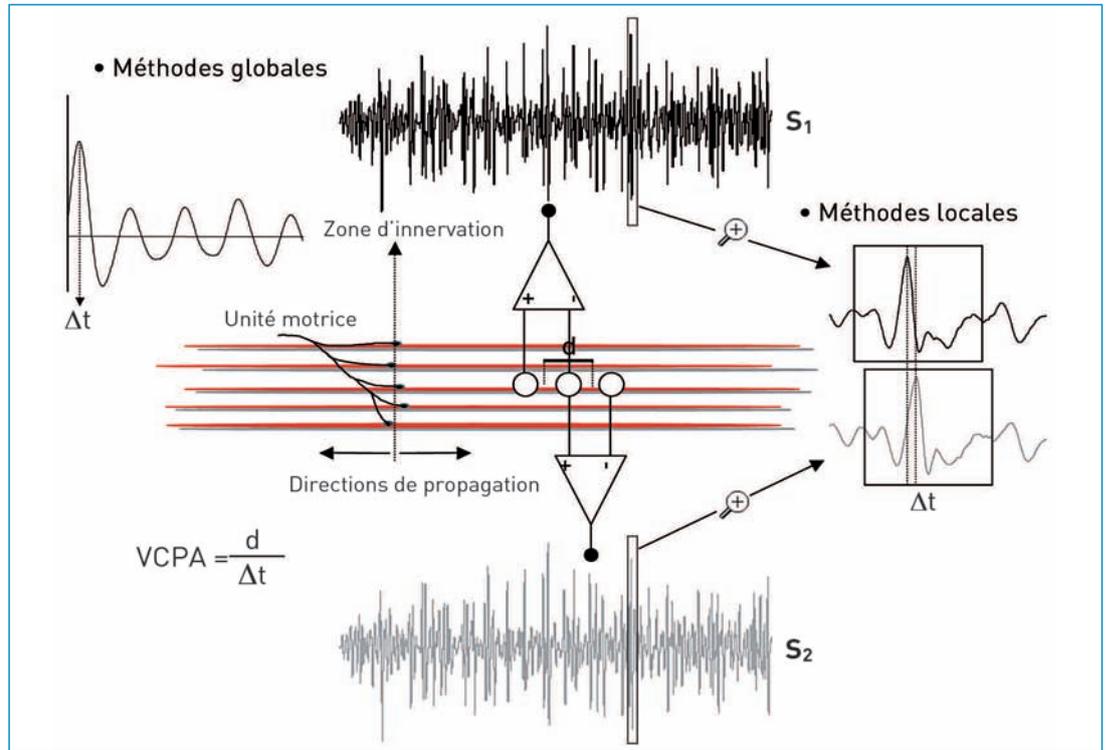


Figure 2
Principe de mesure du signal EMG pour l'estimation de la vitesse de propagation des potentiels d'action d'unité motrice. Le calcul de la VCPA peut se faire soit de façon globale (sur plusieurs centaines de ms) pour obtenir une vitesse moyenne, soit de façon locale (sur quelques dizaines de ms). Il s'agit alors de calculer une valeur de vitesse pour chaque potentiel d'action détecté et de construire une distribution de VCPA.

ment comprise entre 0,5 et 2 sec environ. Sur de telles durées, le nombre de PAUM constituant le signal est généralement important, dépendant de l'intensité de l'effort. La VCPA estimée représente donc une moyenne des VCPA de tous les événements présents dans la fenêtre de calcul. Cette valeur estimée présente cependant un biais et une variance dépendant de la fréquence de recrutement de chaque unité motrice, de l'amplitude de leur PAUM, de la présence d'autres signaux, notamment d'activités non propagées et de bruit corrélé ou non. Les méthodes globales, par définition, ne peuvent pas s'affranchir de ce biais. La VCPA est surestimée dès lors que des jonctions neuromusculaires ou myotendineuses se trouvent dans le volume de détection des électrodes. La largeur de la zone de propagation pure est d'autant réduite que l'intensité de l'effort est importante (Hogrel *et al*, 1998). La méthode globale la plus connue et la plus utilisée est la technique d'intercorrélacion avec utilisation éventuelle d'une fonction d'interpolation permettant d'affiner la position temporelle du maximum de corrélation. Les méthodes globales sont largement utilisées pour le suivi de la fatigue musculaire ou l'étude du recrutement musculaire.

Il semble réducteur de caractériser la VCPA uniquement par une moyenne et un écart-type, puisque chaque fibre possède sa propre propagation dépendant de ses caractéristiques structurales et fonctionnelles liées notamment à sa typologie. Il paraît plus adéquat d'estimer des distributions de VCPA lorsque les modifications des propriétés de propagation n'affectent pas de façon uniforme toutes les unités motrices, ou lorsque sont étudiés des phénomènes impliquant de façon préférentielle un type d'unité motrice particulier (par exemple, fatigue musculaire, modifications morphologiques, pathologiques...). Dans ces conditions, les modifications de propagation peuvent ne toucher qu'une partie de la distribution des VCPA, non décrite de façon robuste par une valeur moyenne. Les méthodes locales détectent des activités unitaires au sein du signal interférentiel. Elles estiment la VCPA, soit à partir de la morphologie globale de PAUM identifiés sur deux voies de mesure adjacentes, soit à partir d'un point particulier de cette activité unitaire, comme son maximum (cf. fig 2). En résumé, pour appréhender une évolution globale du signal, les méthodes long-terme, plus robustes, sont préférables aux méthodes court-terme. Par contre, ces dernières sont les seules renseignant

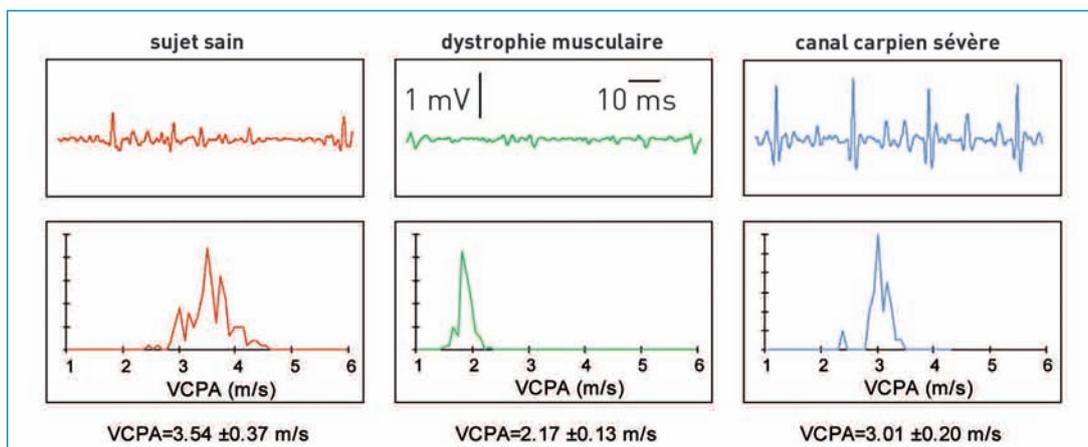


Figure 3

Représentation de signaux détectés sur l'*abductor pollicis brevis* à l'aide d'un système EMG à haute résolution spatiale et des distributions de VCPA correspondantes. Les signaux ont été mesurés lors de contractions para-maximales. A gauche, un signal détecté sur un sujet sain. Au centre, un signal détecté sur un patient atteint de dystrophie musculaire. L'aspect myogène du signal est indéniable. La distribution de VCPA est réduite à des vitesses faibles, probablement du fait de l'atrophie généralisée des fibres survivantes. A droite, un signal détecté sur un patient atteint d'un syndrome aigu de canal carpien. Le caractère neurogène du signal est avéré par la présence de potentiels de grande amplitude, signe d'un processus de dénervation/réinnervation. Par rapport à un sujet sain, la distribution de VCPA est tronquée dans la fraction des vitesses les plus importantes, signifiant probablement une perte sélective des unités motrices les plus rapides.

sur le réarrangement de la distribution des VCPA (cf. fig 3). L'estimation de la VCPA a rarement été envisagée dans des conditions de stimulation électrique, notamment pour l'évaluation des distributions de VCPA. Depuis les années 1970, un certain nombre de méthodes ont été proposées pour estimer les distributions de vitesses de conduction nerveuses. Celles-ci s'avèrent assez décevantes et encore peu applicables sur des signaux musculaires. En effet, les hypothèses et simplifications opérées dans ces méthodes ne sont pas réalistes et/ou les protocoles de mesure sont très difficiles à réaliser et à répéter de manière satisfaisante.

Applications aux pathologies neuromusculaires

Dans les pathologies, la VCPA peut être modifiée principalement dans trois cas de figure (fig 3) :

- l'atteinte sélective d'un type de fibres entraîne le remaniement d'une partie de la distribution des VCPA. La valeur moyenne est modifiée en conséquence ;
- l'atrophie musculaire entraîne une réduction de la taille des fibres musculaires, ceci augmente physiquement la résistance à la propagation des courants locaux. Ce phénomène peut être observé dans les dystrophies musculaires ou dans toute situation entraînant une atrophie des fibres musculaires ;
- la propagation des PA le long des fibres musculaires est un phénomène ionique actif. Une altération des propriétés des canaux ioniques ou des pompes à sodium-potassium peut compromettre la bonne propagation des PA. Ceci peut être rencontré

dans certaines pathologies des canaux ioniques. En outre, la fatigabilité ou l'excitabilité neuromusculaire peuvent se trouver modifiées.

La plupart des pathologies neuromusculaires induisent des altérations des propriétés structurales ou fonctionnelles des fibres musculaires. La distribution des diamètres des fibres musculaires est particulièrement concernée. L'évaluation de ces modifications est bien décrite à partir de biopsies musculaires. Par exemple, la distribution des diamètres des fibres musculaires a été étudiée chez des enfants atteints de myopathie de Duchenne. Vers l'âge de 6 à 8 ans, elle devient bimodale à cause de la prolifération de fibres de petit diamètre en cours de régénération. Il a été montré (à l'aide de techniques à l'aiguille) que le signal myoélectrique peut rendre compte de ces modifications à partir de la distribution des VCPA dont un parallèle peut être fait avec celle des diamètres des fibres. Cette observation supporte l'hypothèse d'une relation directe entre le diamètre des fibres musculaires et la VCPA (comme déjà rapporté en simulation ou en diverses situations expérimentales). Blijham *et al* (2006) ont décrit une relation linéaire entre la VCPA et la taille des fibres chez des patientes présentant diverses pathologies neuromusculaires et neurologiques. La construction des distributions (ou histogrammes) de VCPA nécessite d'avoir accès à un ensemble représentatif de fibres musculaires d'un muscle donné. C'est pourquoi les mesures invasives de VCPA sont difficilement envisageables pour des mesures répétées lors du suivi des patients.

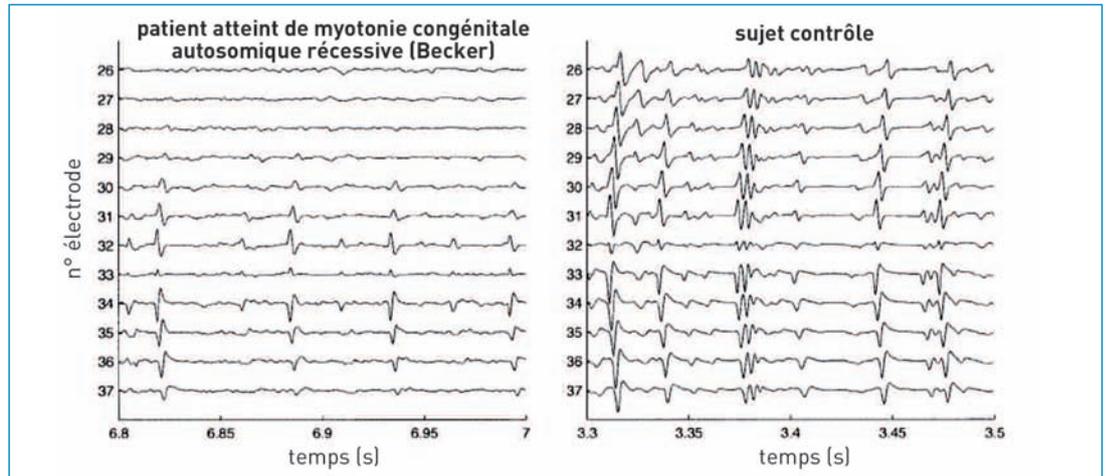


Figure 4
Exemples de signaux utilisés pour l'étude de la propagation des PAUM le long des fibres musculaires. Les signaux ont été enregistrés sous 12 électrodes disposées dans le sens longitudinal du *biceps brachii*. Les signaux sont générés au niveau des jonctions neuromusculaires situées autour de l'électrode 33 pour le patient et de l'électrode 32 pour le sujet sain. Les PAUM se propagent ensuite de part et d'autre vers les structures tendineuses. Chez le patient, les PAUM « s'éteignent » le long du sarcolemme démontrant une propagation altérée (d'après Drost *et al.*, 2001) [Reproduction avec l'aimable autorisation d'Oxford University Press].

Dans les pathologies neuromusculaires, les études de propagation sont relativement peu nombreuses mais leurs résultats sont globalement cohérents (Hogrel, 2005). Ils suggèrent une diminution de VCPA moyenne pour des sujets atteints de myopathie de Duchenne, de dystrophie myotonique, de paralysie périodique hypokaliémique, de maladie de McArdle ou de myopathie congénitale. Pour les autres types de pathologies, les résultats sont encore trop peu nombreux pour tirer des conclusions définitives. Un problème réel d'estimation persiste pour quantifier de façon certaine la VCPA et surtout sa distribution.

Une épreuve de fatigue réalisée chez des patients atteints de maladies neuromusculaires comparés à une population contrôle montre une diminution de VCPA moins prononcée chez les patients atteints de maladie de McArdle ou de myopathie congénitale et une similitude chez les patients atteints de dystrophie myotonique de type I.

A l'aide de matrice haute densité d'électrodes, Drost *et al.* (2001) ont exploité les informations spatiales pouvant être obtenues d'une telle configuration d'électrodes. Ils ont montré le blocage de la propagation des PA chez des patients atteints de myotonie congénitale de type Becker. Ce blocage a été expliqué par la distribution inhomogène des canaux sodium ou par l'altération de la conductivité due aux canaux chlore.

Enfin, Blijham *et al.* (2011) ont récemment montré, mais à l'aide d'une technique invasive, que les capacités diagnostiques de la VCPA étaient très intéressantes dans les myopathies.

Conclusions et perspectives

Si le nombre de publications sur la VCPA peut être un indicateur de son intérêt croissant, ce paramètre reste très prometteur pour caractériser certains processus tant physiologiques que pathologiques. La VCPA est, comme tous les autres paramètres EMG, influencée par les relations géométriques entre les sources du signal et leurs sites de détection. La détection des signaux nécessaires à son estimation nécessitent des configurations d'électrodes spécifiques. La qualité des mesures conditionne celle de son estimation et les méthodes utilisées à l'heure actuelle sont encore loin d'être optimales, malgré des propositions de plus en plus pertinentes. Aujourd'hui, un des enjeux de l'EMG de surface réside dans son applicabilité éventuelle lors du suivi des patients, notamment dans le cadre des essais thérapeutiques. Il apparaît peu adapté voire peu satisfaisant de répéter une technique invasive chez les patients devant subir de nombreuses évaluations au cours de tels protocoles. Depuis longtemps, plusieurs équipes s'attachent à tester des méthodes non invasives adaptées au suivi des patients. L'enjeu est de taille car l'utilisation d'un paramètre électrophysiologique fiable et robuste obtenu de façon non invasive est en soi très séduisant.

REFERENCES

- Blijham P.J. *et al.*, *J Appl Physiol*, 2006, 100 : 1837-41
 Blijham P.J. *et al.*, *J Neurol Sci*, 2011, 309 : 44-4
 Drost G. *et al.*, *Brain*, 2001, 124 : 352-60
 Hogrel *et al.*, *J Electromyogr Kinesiol*, 1998, 8 : 305-15
 Hogrel, *Neurophysiol Clin*, 2005, 35 : 59-71

« Myosite » et LGMD2I : association fortuite ou phénotype particulier ?

FRANÇOIS RIVIER *et al*

Les dystroglycanopathies représentent le groupe des dystrophies musculaires le plus hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. Sont actuellement connus huit gènes impliqués dans des anomalies de glycosylation de l'alpha-dystroglycane à l'origine de ces pathologies. L'étendue des phénotypes est extrême, allant des dystrophies musculaires congénitales les plus sévères aux hyperCKémies pauci-symptomatiques. Les présentations sous forme de myolyse aiguë sont possibles, en particulier lors de mutation du gène *FKRP* (*Fukutin related protein*), mimant une pathologie métabolique ou une myosite infectieuse. Est rapportée l'observation d'un enfant chez laquelle la pathologie musculaire a débuté, à l'âge de 8 mois, par un tableau de myosite virale avant d'évoluer vers une LGMD2I (dystrophie musculaire des ceintures de type 2I). Le lien entre les deux tableaux cliniques est discuté. Il souligne l'importance d'un suivi de la cinétique des CK (créatines kinases), après toute hyperCKémie en apparence aiguë, à la recherche d'une éventuelle dystrophie musculaire.

Observation

Agée actuellement de 18 ans, la patiente est la première enfant d'un couple non apparenté, sans antécédent familial neuromusculaire. Après des périodes anté- et périnatale sans particularité, elle présente un développement psychomoteur normal jusqu'à l'âge de 8 mois. A cette date, elle est hospitalisée en urgence pour une hypotonie majeure de survenue brutale, évoluant dans un contexte d'otites à répétition traitées par antibiotiques oraux. A l'admission, elle est subfébrile (38° C). Elle présente une grande hypotonie axiale et des racines des membres sans signes neurologiques associés. La mobilisation des membres provoque des douleurs. Il n'existe pas de trouble respiratoire. Ses tympanes sont discrètement érythémateux. Si le bilan infectieux s'avère négatif, l'attention est rapidement attirée par une élévation majeure des transaminases (SGOT = 1.870 UI/l et SGPT = 533 UI/l). Les gamma GT sont normales, mais une élévation considérable des CK, contrôlées à plusieurs reprises, à 60 000 UI/l est observée. Il n'y a pas de myogloburie. La sérologie pour l'adénovirus étant positive d'emblée (au 1/64^e) et compte tenu du contexte clinique, le diagnostic de myosite d'origine virale est retenu. La symptomatologie disparaît progressivement durant les trois semaines suivantes. Les CK suivent une courbe descendante sans toutefois se normaliser (elles sont encore à 4 000 UI/l lors de la sortie de l'hôpital). Apyrétique pendant toute l'hospitalisation et l'hypotonie régressant en grande partie, elle reste cependant fatigable. Elle est de nouveau hospitalisée brièvement deux mois plus tard, à l'occasion de

deux convulsions fébriles en rapport avec une pyélonéphrite aiguë. Le bilan mettra en évidence un reflux vésico-urétéral qui justifiera un traitement chirurgical à l'âge de 2 ans. La marche est acquise à 14 mois. Un examen physique neuropédiatrique effectué à l'âge de 21 mois s'avère normal. Néanmoins devant la persistance d'une hyperCKémie chronique autour de 4 000 UI/l, une première biopsie musculaire est réalisée et analysée par une équipe de référence. Il est noté des anomalies histologiques mineures et non spécifiques. Une étude en *western-blot* de la dystrophine et de la gamma-sarcoglycane est normale. L'étude en biologie moléculaire du gène *DMD* ne retrouve aucune anomalie. L'évolution est marquée après l'âge de 2 ans par une fatigabilité anormale, des difficultés pour gravir les escaliers et une impossibilité à courir. Elle présente des périodes de fatigabilité accrue (avec ou sans chutes), notamment à l'occasion ou au décours d'épisodes fébriles. L'hyperCKémie persiste entre 4 000 et 7 000 UI/l. Une prise en charge kinésithérapique est instaurée et elle poursuit une scolarité normale. A l'âge de 10 ans, elle présente un syndrome myopathique net prédominant aux ceintures. Sont observés : une démarche dandinante et discrètement digitigrade, un signe de Gowers, une hypertrophie modérée des mollets contrastant avec une amyotrophie proximale et des ceintures. Compte tenu des avancées dans le domaine des dystrophies musculaires, une deuxième biopsie musculaire est réalisée. Cette fois-ci l'aspect général du muscle est clairement dystrophique (fig. 1a, b, c). L'étude par *western-blot* met en évidence une diminution franche du signal

François Rivier

Neuropédiatrie,
Centre de Référence
des Maladies
Neuromusculaires,
Hôpital Gui de Chauliac,
Montpellier

J. Andoni Urtizberea

Hôpital Marin de Hendaye

Michèle Mayer

Neuropédiatrie,
Centre de Référence
des Maladies
Neuromusculaires,
Hôpital Armand Trousseau,
Paris

Claude Cancès

Neuropédiatrie,
Centre de Référence
des Maladies
Neuromusculaires,
Hôpital des Enfants,
Toulouse

Emmanuelle Uro-Costes

Anatomie Pathologique,
Hôpital Purpan,
Toulouse

Eric Bieth

Génétique,
Hôpital Purpan,
Toulouse

France Leturcq

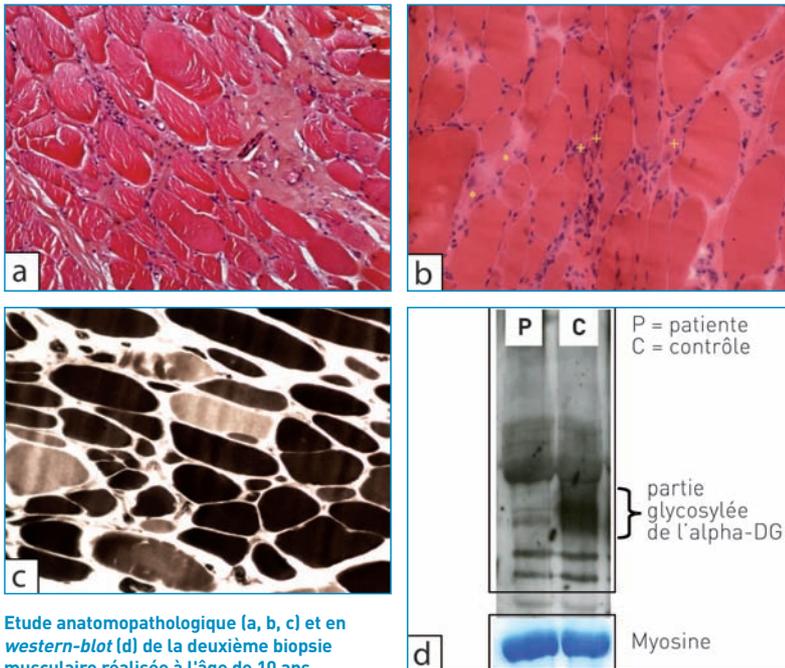
Biochimie et
Génétique moléculaire,
Hôpital Cochin,
Paris

Pascale Richard

UF de Cardiogénétique
et Myogénétique
moléculaire,
Hôpital de la
Pitié Salpêtrière,
Paris

Contact

f-rivier@chu-montpellier.fr



Etude anatomopathologique (a, b, c) et en western-blot (d) de la deuxième biopsie musculaire réalisée à l'âge de 10 ans.

- a)** Hématéine Eosine sur coupe en paraffine : irrégularité de taille des fibres avec un foyer assez large de fibrose endomysiale et un petit foyer d'infiltrat inflammatoire.
b) Hématéine Eosine sur coupe congelée : irrégularité de taille des fibres avec quelques noyaux internalisés, associée à une fibrose endomysiale, deux fibres pâles sur la gauche sans doute en voie de nécrose (*), quelques fibres basophiles régénératives au centre de la coupe (+).
c) ATPase à pH 4,65 : l'irrégularité de taille touche les 2 types histoenzymologiques. Les analyses immunohistochimiques n'ont pas révélé d'anomalies significatives.
d) Etude de l'alpha-dystroglycane par western-blot : déficit de la partie glycosylée de la protéine alpha-dystroglycane chez notre patiente (P) par rapport au contrôle (C).

de l'alpha-dystroglycane (fig. 1d). Le diagnostic de dystroglycanopathie est confirmé au niveau moléculaire par l'identification de deux mutations hétérozygotes du gène *FKRP* : p.Leu276Ile (c.826C>A) et p.Pro315Leu (c.944C>T). L'étude familiale confirme que ces mutations ont été transmises par chacun des parents. Le diagnostic de dystrophie musculaire des ceintures de type LGMD2I est alors posé de manière formelle, à l'âge de 11 ans. Chez cette patiente, la maladie évolue vers une aggravation lente mais inexorable de son déficit musculaire. A 18 ans, elle est toujours capable de marcher quelques mètres avec appui, mais au prix d'une hyperlordose majeure et d'une instabilité propice aux chutes. Une corticothérapie, entreprise à partir de l'âge de 13 ans (Prednisolone 1 mg/kg, un jour sur deux), semble contribuer à ralentir le cours de l'évolution. Elle utilise une trottinette à propulsion électrique ou un fauteuil roulant manuel pour ses déplacements. Depuis l'âge de 13 ans, elle porte un corset la nuit et en partie le jour, ayant permis de stabiliser une scoliose dorsolombaire droite. Le déficit musculaire prédomine aux ceintures, en proximal et au niveau axial. Il s'accompagne de rétractions tendineuses, asymétriques et distales des membres inférieurs,

en partie contrôlées par le port nocturne d'attelles anti-équien. Cette jeune fille présente un morphotype gracile (poids = 35 kg, taille = 155 cm) avec amyotrophie diffuse prédominant au niveau proximal et des ceintures associée à une discrète macroglossie. L'hypertrophie modérée des mollets, notée au début de l'adolescence, n'apparaît plus actuellement. Elle a besoin d'aide pour ses transferts. La mesure de la fonction motrice (MFM) est à 56% de la norme (D1 = 13%, D2 = 80.5 %, D3 = 95 %). La capacité vitale est à 65% de la norme (2,240 l), l'oxymétrie-capnographie nocturne étant normale. Les différents bilans cardiaques n'ont pas objectivé à ce jour d'anomalies. Elle ne présente aucun trouble cognitif et vient d'obtenir son baccalauréat.

Commentaire

La LGMD2I appartient au vaste groupe des dystroglycanopathies. Ces pathologies sont caractérisées par un trouble de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane secondaire à une mutation des 2 allèles (pathologies autosomiques récessives) d'un des 8 gènes actuellement connus pour participer à la glycosylation de cette glycoprotéine du sarcolemme (*Fukutine*, *POMGnT1*, *POMT1*, *POMT2*, *FKRP*, *LARGE*, *DPM2* et *DPM3*) [Muntoni *et al*, 2011]. Quant au phénotype, les dystroglycanopathies constituent un groupe d'affections musculaires des plus hétérogènes. La sévérité semble, pour certains gènes, corrélée à l'importance du trouble de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. Il existe un continuum clinique entre les dystrophies musculaires congénitales (DMC) avec atteinte cérébrale (syndromes cérébro-musculaires de type DMC de Fukuyama ou FCMD, *Muscle-Eye-Brain disease* ou MEB et syndrome de Walker-Warburg ou WWS), les DMC « pures » et les LGMD jusqu'aux formes pauci-symptomatiques. Récemment, des mutations récessives du gène de la dystroglycane, DAG1, ont été rapportées chez un patient présentant une forme modérée de dystrophie des ceintures associée à une déficience intellectuelle. Ceci élargit le groupe des dystroglycanopathies avec la possibilité de formes primaires par mutation directe du gène [Hara *et al*, 2011].

Parmi les dystroglycanopathies secondaires, les mutations du gène *FKRP* sont les plus fréquentes. Elles sont schématiquement associées, soit au phénotype DMC (DMC1C d'après la nomenclature internationale), soit au phénotype LGMD2I. Pour cette dernière présentation, il existe des formes se rapprochant d'un phénotype Duchenne et d'autres d'un phénotype Becker défini par un début plus tardif, à l'adolescence ou chez l'adulte jeune et une évolution moins sévère. Le diagnostic, en immuno-

histochimie sur coupes musculaires et en *western-blot* sur extrait protéique, repose sur la détection anormale de l'alpha-dystroglycane. Cette détection n'est pas aisée pour deux raisons : il ne s'agit pas de la protéine mutée dont la glycosylation est anormale par mutation mais d'une autre protéine et il y a très peu d'anticorps suffisamment sensibles et spécifiques pour l'analyse de cette glycoprotéine [Pavoni *et al*, 2011 ; Muntoni *et al*, 2011]. Par contre, l'analyse du gène *FKRP* est relativement simple du fait de sa petite taille et d'une mutation récurrente p.Leu276Ile (c.826C>A), la plus fréquente des mutations *FKRP* notamment dans les pays du Nord de l'Europe. Dans l'observation présentée, le phénotype actuel de la patiente est celui d'une LGMD de type 2I sévère ou intermédiaire. Ce phénotype est caractérisé par un début dès la petite enfance, une progression de la faiblesse musculaire avant l'adolescence et une perte progressive de l'autonomie. L'absence d'atteinte cardiaque atténue la gravité du phénotype. L'analyse en *western-blot* de l'alpha-dystroglycane a permis d'orienter rapidement le diagnostic, soulignant l'importance de cette analyse biochimique. Celle-ci doit toujours compléter l'analyse immunohistochimique sur coupes, pouvant s'avérer moins performante pour l'analyse de l'alpha-dystroglycane. Le profil mutationnel du gène *FKRP*, avec deux mutations hétérozygotes comprenant la mutation récurrente p.Leu276Ile (c.826C>A), apparaît conforme au phénotype actuellement observé. En effet, la mutation p.Leu276Ile (c.826C>A) à l'état homozygote est le plus souvent associée à un phénotype LGMD2I atténué. L'association avec une deuxième mutation, comme p.Pro315Leu (c.944C>T), est responsable d'un phénotype plus sévère à des degrés variables. Cette observation interpelle et interroge à plusieurs égards.

Bien que déjà rapportée dans la littérature, la présentation initiale chez un nourrisson d'une myolyse aiguë évoquant une myosite d'allure virale apparaît exceptionnelle dans les dystroglycanopathies [von der Hagen *et al*, 2006 ; Darin *et al*, 2007]. Dans les deux publications rapportant chacune deux enfants, l'épisode de myolyse inaugural est survenu un peu plus tard que chez notre patiente, entre un et trois ans. Il a également été étiqueté d'origine virale au départ. C'est devant la présence d'une faiblesse musculaire axiale et/ou des ceintures associée à une hypertrophie des mollets et à la présence d'une hyperCKémie chronique que le diagnostic de dystrophie musculaire a été posé, à partir d'une biopsie musculaire plusieurs mois voire années après l'épisode initial. Le diagnostic de LGMD2I a ensuite été confirmé par la mise en évidence de deux mutations hétérozygotes du gène *FKRP*. Par

ailleurs, le tableau clinique apparaît un peu plus typique d'une LGMD2I que dans notre observation : hypertrophie des mollets semblant plus nette et apparition d'une cardiomyopathie précoce (entre 14 et 17 ans chez trois des quatre patients). Ces quatre observations publiées et celle de notre patiente se rapprochent des cas de rhabdomyolyse et/ou de myoglobulinurie rapportés dans les mutations du gène *FKRP*, lesquelles toucheraient jusqu'à 27% des patients présentant une LGMD2I [Mathews *et al*, 2011 ; Lindberg *et al*, 2011]. Il est possible que ces enfants aient présenté une authentique myosite virale, peut-être favorisée par leur pathologie musculaire sous-jacente. Cependant, rien ne permet d'exclure que l'épisode de myolyse aiguë corresponde réellement à la première manifestation de la maladie musculaire dont les symptômes « classiques » n'apparaîtront que plus tard, étant donné le jeune âge des enfants. Une participation immunologique dans la physiopathologie de la LGMD2I est discutée par les auteurs de la deuxième publication [Darin *et al*, 2007]. Notre observation, comme les précédentes, soulignent l'importance du suivi de tout patient, en particulier d'un enfant, venant de présenter un tableau de myolyse aiguë évoquant une myosite ou une pathologie métabolique. En effet, la persistance d'une hyperCKémie, à distance, doit être systématiquement recherchée et conduire, si tel est le cas, à traquer une dystrophie musculaire [Sabouraud *et al*, 2009]. La corticothérapie dans les LGMD2I n'a fait l'objet que de rares observations, soulignant néanmoins son intérêt [Darin *et al*, 2007]. Chez notre patiente aussi, elle semble avoir donné des résultats modestes mais encourageants. La perte d'autonomie a été ralentie, la scoliose a été stabilisée et il n'y a pas d'atteinte respiratoire sévère malgré l'importance du déficit moteur axial, proximal et des ceintures. Des observations similaires ont été faites dans d'autres dystroglycanopathies [Muntoni *et al*, 2011]. Enfin se pose la question de l'intérêt éventuel d'une prophylaxie de la cardiomyopathie [quasi-constante dans ce type de dystroglycanopathie par mutations du gène *FKRP*], par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, comme cela est démontré dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

REFERENCES

- Darin *et al*, *Eur J Paediatr Neurol*, 2007, 6 : 353-7
 Hara Y. *et al*, *N Engl J Med*, 2011, 364 : 939-46
 Lindberg *et al*, *Acta Neurol Scand*, 2011, Oct 27. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01608.x. [Epub ahead of print]
 Mathews *et al*, *Neurology*, 2011, 76 : 194-5
 Muntoni *et al*, *Curr Opin Neurol*, 2011, 24 : 437-42
 Pavoni E. *et al*, *Open Neurol J*, 2011, 5 : 68-74
 Sabouraud P. *et al*, *Arch Pediatr*, 2009, 16 : 678-80
 von der Hagen *et al*, *Eur J Paediatr*, 2006, 165 : 62-3

ASI de types I et II : les enjeux de l'oralité alimentaire et de la déglutition

BENOÎT CHEVALIER, MARIE GARCIA, JULIEN DURIGNEUX

L'oralité se construit dès les premiers instants de vie. La fonction orale se structure grâce à la succion, première expérience de plaisir et de satiété. Elle nécessite des compétences neuromotrices, sensorielles, hormonales, mais également des implications psycho-affectives et cognitives. Chez l'enfant atteint d'amyotrophie spinale, la fonction motrice déficitaire est un frein à l'exploration de la sphère orale parfois dès la vie intra-utérine. Ceci engendre des troubles de la déglutition, des complications respiratoires et des troubles spécifiques de l'oralité.

Genèse de l'oralité et de la déglutition

Les premières séquences de succion-déglutition-respiration apparaissent vers 15 à 18 semaines d'aménorrhée (Lau, 2007). La construction musculaire et squelettique de la face est l'objet d'une coordination neurosensorielle dont le tronc cérébral est le principal acteur. Le réflexe de Hooker permet

à l'enfant de porter les mains à la bouche et de mettre en place une succion non nutritive. Celle-ci va structurer et organiser, au fil des mois, les compétences de succion-déglutition. Même s'il ne s'agit pas réellement d'un

syndrome fœtal d'immobilité orale (Couly *et al*, 2010), les troubles moteurs précoces dans l'amyotrophie spinale infantile (ASI) de type I provoquent des rétrognathies importantes. Ces dernières ne constituent pas une structure musculo-squelettique cohérente avec des mouvements de succion-déglutition-respiration. L'absence de motricité spontanée autour de la bouche apporte peu d'expériences sensorimotrices précoces.

Pendant les six premiers mois de vie, l'exploration orofaciale est réflexe. A travers les opportunités offertes par le milieu, l'enfant va découvrir son corps et l'environnement avec l'oralité alimentaire, l'oralité verbale et l'oralité motrice véritable vecteur de la construction sensorimotrice. Progressivement la motricité devient corticale et l'enfant accède à sa bouche volontairement pour explorer son environnement (texture, température, forme, goût, odeur...).

La sensibilité de la bouche va varier pendant ces premiers mois. Au début, seul le lait peut être introduit dans la bouche, le réflexe nauséeux, protecteur, est situé très en avant sur la langue, protégeant la bouche et l'appareil digestif. L'exploration orale de l'enfant va préparer la bouche à une alimentation diversifiée par un véritable travail de désensibilisation, repositionnant progressivement le réflexe nauséeux dans la partie postérieure de la bouche. L'accès à la bouche est essentiel dans la construction de l'oralité alimentaire et de la déglutition. La cohérence sensorielle de l'espace buccal est la base d'une organisation motrice qui permettra de préparer la déglutition (Abadie, 2004).

Classiquement, trois phases sont identifiées dans la déglutition. Le premier temps, buccal et volontaire, permet de préparer les aliments, réalisant un bol alimentaire homogène par la mastication et le mélange avec la salive. Le second temps, pharyngé et réflexe (réflexe de déglutition) ferme le larynx et ouvre le sphincter supérieur de l'œsophage. Enfin, le temps œsophagien permet la descente des aliments dans l'estomac. Un temps initial, précurseur, prépare la déglutition : c'est la mise en appétit, un pré-requis sensoriel et postural au repas. La qualité de présentation des aliments, leur texture, les parfums, la mise en bouche et surtout la posture du corps dans l'espace favorisent une bonne qualité de déglutition.

ASI : approche sensorimotrice de l'oralité

L'expérience a conduit à donner une place particulière à la sphère orale dans les ASI de types I et II. L'alimentation est souvent entérale et l'oralité motrice est mise en péril par l'insuffisance motrice ne permettant pas une exploration orale autonome. Dans ces situations, l'examen clinique montre des syndromes proches de la « dysoralité sensorielle », décrite par C. Senez (Senez, 2004), avec des réflexes

Stimulation de la motricité orofaciale avec un guide langue.



© Benoît Chevalier

Benoît Chevalier

Kinésithérapeute,
Consultation Maladies
Neuromusculaires,
CHU Angers,
Cabinet de rééducation
pédiatrique SCM Luciole,
Angers

Julien Durigneux

Neuropédiatre,
Consultation Maladies
Neuromusculaires,
CHU Angers

Marie Garcia

Neuropédiatre,
Service de Neuropédiatrie,
CHU Angers

Contact

bchevalier.kine@hotmail.fr

hypernauséux persistant après 6 mois de vie. Cette hypersensibilité buccale, liée à une pauvreté des stimulations orales, est lourde de conséquences. Chaque réflexe nauséux (décrit par les familles comme des « hauts le cœur ») provoque un reflux gastro-oesophagien par ouverture réflexe du cardia, entraînant des conséquences ORL et respiratoires. La bouche devient alors instable même avec des aliments de texture adaptée et la construction de la mastication (mature à 6 ans) risque d'être compromise.

Le suivi du développement de l'enfant a appris à respecter sa niche écologique en lui proposant des postures et un accompagnement adapté à ses compétences (Bullinger, 2010). De cette expérience, il paraît indispensable de changer notre regard sur la prise en charge de la déglutition des enfants atteints d'ASI. Le repas au biberon ou à la cuillère reste une histoire et l'approche narrative est essentielle pour accéder à cet état hédonique de la fin du repas.

Histoire de la prise alimentaire

Cette histoire commence par la dimension olfactive permettant de se préparer au repas, d'être rassuré. Pour les nourrissons, l'odeur de la mère et du lait est un facteur déterminant sur la qualité de la prise alimentaire. La mise en forme du corps conditionne des appuis stables, d'autant plus dans l'ASI où le contrôle postural est impossible. Les repas sont donnés soit dans les bras, avec un ajustement sensori-tonique offrant à l'enfant un maximum de sécurité dans ses appuis, soit dans une assise personnalisée, permettant à la tête d'avoir une position sécurisée pour la déglutition. La succion nécessite un ajustement instrumental dépendant de la qualité de l'installation, mais également une bouche suffisamment sensible sans réflexe hypernauséux. Les premiers trains de suctions préparent la digestion, alertent l'estomac. Dans ces conditions, on comprend l'importance de cette notion narrative qui doit persister dans l'alimentation entérale facilitant ainsi la digestion. La succion-déglutition (ou la mastication-déglutition quand elle est possible) est chargée de sensations (goût, rétro-olfaction). Les éléments physico-chimiques des aliments (température, texture...) sont déterminants. Beaucoup de patients perdent un ajustement précis de leur organisation orofaciale lors du passage en institution. Et ce, à cause d'aliments standardisés (par rapport aux aliments très adaptés à domicile) compromettant l'autonomie alimentaire. L'aboutissement de cette chaîne narrative, cet état hédonique, est lié à la satiété, au plaisir oral et au lien que l'on a pu préserver avec la famille.

En pratique

L'expérience a permis de mettre en place un véritable « holding » de l'oralité où la priorité est le lien entre cette mère nourricière n'ayant parfois plus sa place et l'enfant dans son oralité. Un travail sur le portage et l'installation est essentiel, excluant le plus possible les repas donnés au lit où l'enfant est nourri en étant écrasé par les flux gravitaires. L'installation quotidienne doit favoriser l'accès autonome à sa bouche, soit par le choix de jouets calibrés et légers ou par des postures favorisantes comme le latérocubitus. Un apprentissage ludique aux stimulations péri-orales et intra-buccales est enseigné aux familles. Le but est d'offrir des expériences positives à l'enfant à travers un lien valorisé par le plaisir lié à la succion non nutritive.

Le temps du repas est un moment privilégié, aux soignants d'être créatifs pour le préserver même dans le cas d'une gastrostomie. La bouchée plaisir, l'olfaction, la patouille alimentaire, la participation à la préparation des repas sont des éléments offrant à l'enfant un temps de vie social. Le terme de gavage doit être exclu du vocabulaire car supposant une passivité de l'entourage. La gastrostomie est une étape difficile pour les familles. Cependant, elle est mieux acceptée si une alimentation orale adaptée *a minima* est préservée, affranchissant les familles de la contrainte de la prise de poids tout en préservant le plaisir et les temps de repas en famille. La précocité d'un étayage alimentaire par la gastrostomie limite les expériences de forçage alimentaire destructurant le lien nourricier et créant des réactions de défenses orales (refus alimentaire, anorexie, réflexes nauséux).

Préserver et accompagner la construction de l'oralité dans l'ASI favorise la future déglutition. Même dans les soins palliatifs, cette prise en charge étaye le lien avec la famille offrant des temps d'apaisement et de plaisir. La valorisation des compétences parentales à travers cette dimension est au cœur de ces soins de développement, améliorant parallèlement les compétences socles de communication (babillage, mimiques...). Le plaisir et la sécurité de la prise alimentaire sont déterminants et nécessitent des ajustements réguliers par les équipes pluridisciplinaires.

REFERENCES

- Lau C., *Archives de pédiatrie*, 2007, 14 : S35-S41
 Couly G. et al, *Archives de Pédiatrie*, 2010, 17 : 1-2
 Senez C., *Rééducation Orthophonique*, 2004, 220 : 91-101
 Abadie V., *Archives de pédiatrie*, 2004, 11 : 603-5
 Bullinger A., « *Le développement sensori-moteur de l'enfant* », Editions Erès, 2010

Essais cliniques chez l'adulte : les implications psychologiques

ARIANE HERSON

Les progrès scientifiques permettent, aujourd'hui, de mettre en place de plus en plus d'essais cliniques dans les maladies neuromusculaires (MNM). Les psychologues cliniciens sont ainsi conduits à s'intéresser à l'impact psychologique de ces essais et à l'accompagnement des patients ayant décidé et accepté d'y participer. Ces nouvelles pratiques engendrent de nouvelles problématiques dans le champ de réflexion des psychologues des consultations MNM.

Le développement des essais cliniques dans les MNM implique un nouveau champ de représentations associées à la maladie et en particulier, à la thérapeutique qui pourrait être proposée. Les patients et les familles suivent cette actualité médicale qui les concerne au plus haut point. Lors de l'annonce du diagnostic, il n'est plus rare que la question « est-ce que je peux entrer dans un essai ? » soit abordée. Comment la décision de participer ou non à un essai clinique se prend-elle ? Et quels sont les enjeux psychiques d'une telle participation ?

Participer à un essai : une décision complexe

La question de la décision est complexe. Tout d'abord parce qu'il s'agit d'un processus évolutif et dynamique. Mais aussi parce que toute décision condense à la fois des phénomènes psychiques très variés.

Certains facteurs concernent les contraintes imposées par le protocole impliquant, pour le patient, d'éventuels aménagements de sa vie personnelle et professionnelle ainsi que des examens pouvant être intrusifs, voire douloureux. Les patients s'interrogent souvent sur les risques d'une telle participation : effets secondaires possibles ou « risque » d'être inclus dans le groupe placebo avec la crainte de subir « tout ça pour rien ». Pour autant, l'idée d'un bénéfice médical possible est toujours présente et entrera dans la balance entre les éléments favorables et défavorables à une telle participation.

D'autres facteurs du processus décisionnel comportent des enjeux relationnels et affectifs vis-à-vis du médecin qui propose l'essai. Cela détermine pour beaucoup l'attitude du patient et la liberté qu'il s'accorde d'accepter ou de refuser, voire même de douter. Il paraît alors important d'identifier la personne qui pose la question inaugurale « voulez-vous participer à un essai clinique ? », ainsi que le lien qui

préexiste ou plutôt ce que le patient projette sur ce lien. D'où l'interrogation, à qui le patient répond-il et que suppose-t-il que sa réponse va engager dans sa relation à cet autre ? En cas de refus, il peut donc exister chez le patient la crainte de décevoir le médecin qui attend une réponse ou bien un sentiment de culpabilité vis-à-vis des autres membres malades de la famille et des patients qui ne seront pas inclus dans le protocole. « C'est une chance » de participer à un essai thérapeutique formulent nombre de patients. Peut-on se permettre de la repousser ?

En réalité, la question de la décision se pose en des termes bien plus complexes que ceux du consentement libre et éclairé que le patient signe en début d'inclusion. Pour les patients atteints de MNM, la seule alternative aux essais thérapeutiques est l'absence de traitement curatif, c'est-à-dire la certitude d'une aggravation de leur maladie et de leur handicap.

Devant cette réalité, « est-ce que j'ai le choix ? » interrogent certains patients. La notion de qualité du suivi médical est capitale pour les patients. Ils ont le secret espoir que leur acceptation induise un meilleur suivi. *A contrario*, ils craignent que par leur refus, ils ne soient pas considérés par leur médecin comme un « bon patient » avec le risque d'être moins bien suivi.

L'âge et le moment de vie s'avèrent également importants dans la décision, car l'essai va interférer avec le projet de vie de la personne. Le cas d'un jeune homme très demandeur pour participer à un essai clinique mais qui a, entre-temps, trouvé sa voie professionnelle en est un exemple. Ses priorités avaient changé et il a finalement refusé d'être inclus dans un essai, afin de s'investir dans ses études et de réaliser son projet de vie. Enfin, il paraît utile de se rappeler que toute prise de décision est potentiellement anxiogène.

Ariane Herson
Psychologue clinicienne,
Centre de Référence
des Maladies
neuromusculaires,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Hôpital Armand
Trousseau, Paris
ahers55@hotmail.com

Un impact psychologique en 5 dimensions

Qu'en est-il du retentissement psychologique de la participation à un essai clinique ? Une étude psychologique prospective a été menée à l'Institut de Myologie (M. Gargiulo, CC. Michon, A. Herson) auprès de patients atteints de maladie de Pompe ayant participé à un essai clinique (van der Ploeg A. T. *et al*). Les objectifs étaient de mieux comprendre les motivations des personnes et les conséquences psychologiques de leur participation à un essai. Les principales motivations citées par ces patients concernaient l'aide à la recherche, l'obtention d'un bénéfice direct sur leur santé et l'altruisme. Les attentes exprimées étaient de parvenir à une stabilisation voire à une amélioration de leur état de santé et de bénéficier rapidement d'un traitement à l'issue de l'essai.

L'impact psychologique de la participation à un essai a été évalué selon cinq dimensions psychologiques à l'aide d'outils spécifiques sous forme d'auto-questionnaires (Gargiulo M. *et al*) : la dépression, le désespoir, l'anxiété, l'adaptation sociale, le *coping*⁽¹⁾. Entre l'inclusion et la fin de l'essai (18 mois), une amélioration de l'humeur (diminution du score de dépression) et de l'adaptation sociale, surtout dans la dimension familiale a été observée. Les stratégies de *coping* utilisées par les patients révèlent une position active du sujet et de ce fait, un certain sentiment de maîtrise de sa vie. Au cours de ce protocole, un lien d'attachement très fort a pu se créer s'exprimant à la fin de l'essai clinique lors de la séparation avec l'équipe soignante : « je voudrais qu'on soit amis » ; « je vais être triste de vous quitter, je crois que je vais pleurer ». Les patients peuvent aussi avoir le sentiment d'occuper une place privilégiée aux côtés des équipes médicales, car d'une certaine manière à travers leur participation, ils aident à faire progresser les connaissances. Ainsi, certains patients peuvent-ils dire « la recherche a besoin de nous ». La nécessité de se rendre tous les 15 jours à l'hôpital pour ce protocole a pu créer un sentiment de familiarité « quand je viens, je me sens comme à la maison ». Néanmoins, certains patients peuvent exprimer un vécu difficile dans cette situation. Cela peut dépendre des contraintes réelles (examens invasifs...), de l'existence d'une dépression ou de troubles anxieux pré-

existants, du décalage trop grand entre les attentes du patient et les effets ressentis sur les symptômes de la maladie ou encore d'une aggravation malgré l'essai en cours.

Toujours est-il que participer à un essai clinique relève d'un engagement fort de la part du patient, même s'il ne peut en attendre aucun bénéfice médical, mais plutôt un bénéfice psychologique. Tel est le cas d'une jeune patiente ayant participé à un essai de tolérance (phase I) de thérapie génique dans la LGMD 2C (Herson S. *et al*). A l'issue de sa participation, elle fait le bilan suivant : « ça m'a aidée à mieux vivre avec ma maladie ». Aujourd'hui, elle en comprend mieux le fonctionnement, se sent moins seule puisque « d'autres que moi ont cette maladie » et garde l'espoir car « même si elle (la maladie) est rare, des gens cherchent un traitement ».

Dans ces deux derniers essais, malgré une information claire donnée au patient, la « persistance de croyances personnelles » concernant l'efficacité de la thérapeutique testée a été observée. Par exemple, un patient inclus dans l'essai de tolérance LGMD 2C qui s'attend à ressentir une amélioration fonctionnelle de ses bras. Ces croyances ne signent pas un manque de compréhension. Elles semblent intimement liées à la notion d'espoir, ainsi qu'aux représentations magiques élaborées par le patient concernant le processus de guérison.

Un essai clinique est une situation spécifique par rapport au suivi médical habituel. Le cadre, la temporalité, la relation patient/médecin et les objectifs de la prise en charge se trouvent la plupart du temps modifiés. Dans ce contexte, un suivi psychologique peut s'avérer utile afin d'accompagner le sujet dans ses questionnements tout au long de l'essai, mais aussi à la fin et dans les suites de celui-ci. En effet, certains patients peuvent éprouver un véritable sentiment d'abandon à la fin de l'étude. En conclusion, la participation à un essai clinique peut être, d'un point de vue psychodynamique, l'occasion pour la personne de revisiter son rapport à la maladie et de cheminer dans son travail avec celle-ci.

REFERENCES

Gargiulo M. *et al*, *Eur. J. Hum. Genet*, 2009, 17(2) : 165-71
 Herson S. *et al*, *Brain*, 2012, 135 : 483-92
 Van der Ploeg A. T. *et al*, *N Engl J Med*, 2010, 362(15) : 1396-1406

NOTE

(1) De l'anglais « *to cope* » : faire face. Processus par lequel l'individu va chercher à s'adapter à la maladie.

MNM et emploi : le certificat médical, essentiel à l'obtention du statut TH

EDWIGE BIARD

La reconnaissance de travailleur handicapé est aujourd'hui un vrai levier pour l'accès et le maintien dans l'emploi. Elle permet de bénéficier de l'obligation d'emploi et de prestations spécifiques. De nombreuses personnes hésitent pourtant à demander ce statut, en particulier lorsque la maladie ne se voit pas. Alors qu'elle entraîne des difficultés au quotidien et notamment dans l'emploi.

La demande de reconnaissance de travailleur handicapé se fait à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Un certificat médical « personne adulte handicapée » rempli par le médecin traitant doit être fourni à l'appui du formulaire de demande. Il devra être adressé par le patient sous pli confidentiel au médecin de l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH.

Toute personne atteinte d'un handicap a la possibilité d'être intégrée dans une structure de travail adaptée à son handicap. Le travailleur handicapé (TH) est avant tout embauché pour ses capacités et son potentiel et peut bénéficier d'aides favorisant son insertion professionnelle.

L'accès à l'emploi pour une personne en situation de handicap peut se faire de deux manières : ou elle se positionne sur le marché du travail sans utiliser les dispositifs liés au handicap

en s'appuyant sur les mesures destinées à lutter contre la discrimination ; ou elle utilise les dispositifs liés au handicap en se faisant reconnaître au préalable travailleur handicapé. Ce statut lui permet de s'orienter vers le milieu ordinaire ou le milieu dit « protégé » dont le champ a été modifié par la loi du 11 février 2005.

Un certain nombre de dispositions législatives et réglementaires permet donc de favoriser l'embauche de personnes présentant un handicap. Ces dispositions passent en règle par la reconnaissance du statut de travailleur handicapé. La loi du 11 février 2005 modifie en partie les dispositions existantes. Elle pose le principe

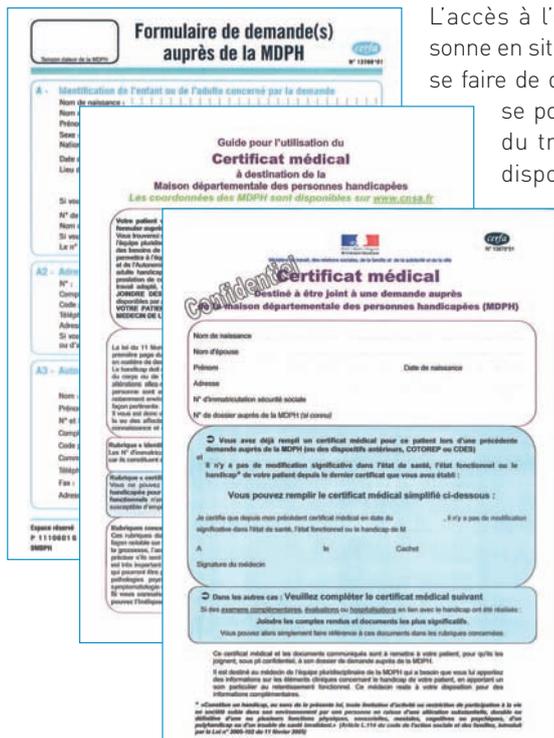
de non-discrimination et prévoit un certain nombre de mesures et d'aides à l'emploi. La Cotorep n'existe plus. Ce qui a relevé de sa compétence est aujourd'hui dévolu à la Commission des Droits et de l'autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH). Cette commission est placée sous la responsabilité de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

Le statut de travailleur handicapé

Le statut de travailleur handicapé est accordé par la CDAPH à toute personne dont les possibilités d'obtenir ou de conserver un emploi sont effectivement réduites par suite de l'altération d'une ou plusieurs fonctions physique, sensorielle, mentale ou psychique. Pour obtenir ce statut, il faut adresser une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé auprès de la MDPH, correspondant à son domicile, en remplissant le formulaire Cerfa délivré. A ce formulaire, devront être jointes diverses pièces dont un certificat médical datant de moins de trois mois.

Quid du certificat médical personne adulte handicapée ?

Le certificat médical, document obligatoire, doit être renseigné au mieux par le médecin chargé de la prise en charge du patient demandeur de la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé. Il est destiné au médecin de l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH. Il est essentiel pour permettre à celle-ci d'engager une évaluation adaptée des besoins de compensation de la personne handicapée. C'est cette évaluation de l'ensemble de sa situation qui permet à l'équipe pluridisciplinaire de faire des propositions de réponses appropriées. La CDAPH



Edwige Biard
Myoinfo, AFM, Evry
ebiard@afm.genethon.fr

est alors en mesure de prendre des décisions d'orientation vers le milieu du travail adapté. Le médecin a la possibilité de joindre des documents, comptes rendus qui lui éviteront d'inscrire des informations déjà disponibles par ailleurs. Le dossier médical constitué, le patient doit l'adresser, sous pli confidentiel, au médecin de l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH.

Selon la nouvelle définition légale du handicap, celui-ci doit être appréhendé comme les conséquences des déficiences (altérations de fonctions du corps ou de fonctions supérieures) dans la vie quotidienne et sociale de la personne. Pour cette raison, sont à prendre en compte, pour apprécier la situation globale de handicap, non seulement les éléments strictement médicaux essentiels pour comprendre les difficultés de la personne, leur évolutivité, leur gravité, mais aussi bien d'autres éléments notamment environnementaux.

Il est donc demandé au médecin d'apporter en plus des données cliniques de la ou des affection(s) dont est atteint le patient, un éclairage sur les éléments représentant des obstacles ou des facilitateurs dans sa vie quotidienne, familiale, sociale et le cas échéant professionnelle.

Les différentes rubriques à renseigner

- Les rubriques concernant la pathologie, son évolution et sa description clinique visent à décrire les éléments de la pathologie du patient retentissant de façon notable sur sa situation de handicap. Les antécédents en rapport avec le handicap sont à préciser. Il est très important de mentionner les symptômes comme la douleur, l'asthénie et les retentissements psychiques. Ils pourront être pris en compte dans l'évaluation de la situation de handicap et des besoins de la personne.
- Pour les atteintes auditives et visuelles, une description par un spécialiste est obligatoire. Les

audiogrammes, tonal et vocal, sont essentiels. En cas d'atteinte visuelle, le modèle annexe de certificat est à remplir par un ophtalmologiste et doit être joint au certificat principal.

- La rubrique dédiée aux traitements a surtout pour but de décrire leurs conséquences sur la vie de la personne.
- Les différentes rubriques se rapportant aux retentissements fonctionnels et/ou relationnels cherchent uniquement à exposer les conséquences de l'état de santé sur les activités habituelles et la participation à la vie sociale. Les informations apportées sont essentielles à une prise en compte globale des besoins de la personne et des domaines dans lesquels il sera pertinent que l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH propose des éléments de compensation. Plusieurs domaines dans lesquels des retentissements peuvent être constatés sont énoncés, sachant que toutes les personnes ne sont pas concernées par l'ensemble des rubriques. Éléments souvent les plus difficiles à évaluer, les impacts de la pathologie sur la communication et les aspects relationnels sont, dans la mesure du possible, à préciser.
- Les préconisations et observations du médecin traitant permettent de mieux personnaliser les réponses à construire dans chaque situation. Il est donc incité à faire part de son avis ou de ses remarques sur les mesures utiles à l'amélioration de la situation de son patient.
- Enfin, la signature et l'identification du médecin sont essentielles pour attester de la validité du certificat qui va être adressé à l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH en tant que pièce réglementaire de la demande. Le cachet doit donc être apposé de façon lisible. De plus, il convient de rappeler au patient qu'il lui revient de transmettre le dossier médical et ses pièces jointes, sous pli confidentiel, au médecin de l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH.

Patients atteints de dystrophie myotonique : l'expérience de l'Institut de Myologie

Amener un patient atteint de dystrophie myotonique (DM1) à faire une demande (ou un renouvellement) de reconnaissance de travailleur handicapé (TH) auprès de la MDPH est un travail d'équipe. Le patient n'est pas toujours prêt à accepter le statut de TH. Le rôle de l'assistante sociale est central : faire comprendre au patient et au médecin traitant l'intérêt évident de ce statut notamment face à l'emploi. A l'Institut de Myologie (AIM), l'assistante sociale participe aux consultations pluridisciplinaires. Elle intervient aussi lors des hospitalisations de jour. Après une évaluation de la situation médico-sociale, une prise en charge est proposée. Il s'agit d'un accompagnement réel et spécialisé qui devrait être le plus précoce possible. Si besoin, l'assistante sociale prend contact avec les services des ressources humaines et sociaux de l'entreprise. Le lien avec le médecin du travail est essentiel (suivi médical renforcé des personnes TH, aménagement de poste...). Si le patient a des difficultés à en comprendre l'intérêt, il est primordial de l'inciter à rencontrer le médecin du travail.

Western-blot : analyse des protéines musculaires à des fins diagnostiques

FRANCE LETURCQ

Le *western-blot* (WB) est une méthode biochimique d'analyse des protéines séparées en fonction de leur taille par électrophorèse dans un gel, puis révélées à l'aide d'anticorps, après transfert et immobilisation sur un support solide. L'appellation est une dérivation humoristique du terme *northern-blot* (pour les ARN), lui-même dérivé du *Southern-blot* (pour l'ADN), puisque ces différents procédés font appel à une empreinte (*blotting*).

Principe

Les échantillons soumis au *western-blot* sont le plus souvent des extraits bruts provenant de biopsies musculaires, offrant la possibilité d'effectuer une analyse globale des protéines d'intérêt (méthode multiplex décrite page suivante). Pour les analyses ciblées sur une protéine dont l'expression n'est pas restreinte au muscle, une analyse uniplex sur des extraits de cellules d'accès facile en culture (lymphoblastes pour l'émerine, monocytes pour la dysferline) peut être effectuée. Dans les deux situations, il s'agit d'extraire l'ensemble des protéines des différents compartiments cellulaires par une extraction drastique en milieu dénaturant. Il en résulte un mélange complexe où les protéines à révéler sont noyées dans un bruit de fond important. D'où la nécessité d'effectuer un tri selon la taille (électrophorèse dénaturante), suivi d'une révélation aussi spécifique que possible (anticorps primaires dirigés contre un ou plusieurs épitopes). Cette dernière étape exige que les protéines soient transférées et immobilisées sur une membrane.

Vertus et faiblesses du western-blot en myologie

- La méthode permet de détecter les variations de taille et/ou de quantité des protéines musculaires résultant d'une mutation dans l'un des nombreux gènes impliqués dans le déterminisme des maladies musculaires monogéniques^[1,2,3]. C'est donc un complément indispensable de l'analyse morphologique par immunohistochimie laquelle, si elle fournit des indications sur la localisation, ne permet pas de

mettre en évidence les anomalies de taille. Idéalement, l'analyse des protéines devrait précéder la recherche des mutations.

- Les anomalies qualitatives ou quantitatives peuvent être soit **primaires**, affectant la protéine causale dérivant du gène muté (dystrophine dans les DMD/BMD), soit **secondaires** touchant une ou plusieurs protéines de la cascade physiopathologique (dysferline dans les calpainopathies). La sensibilité et la spécificité dépendent de la qualité des anticorps (de préférence monoclonaux)^[4].
- La méthode n'est que semi-quantitative quoiqu'en disent les fabricants de dispositifs de numérisation (caméra CCD).
- Enfin, elle passe à côté des mutations à retentissement purement fonctionnel n'affectant ni la taille, ni la quantité (certaines calpainopathies). Pour toutes ces raisons cette méthode est difficilement automatisable et nécessite une interprétation tenant compte du contexte clinique et des résultats de l'immunohistologie.

Conclusion

Malgré son caractère artisanal, le *western-blot* n'a pas encore été supplanté, en ce qui concerne le diagnostic, par la technologie de la protéomique. Il demeure un outil précieux pour l'évaluation des nouvelles stratégies thérapeutiques, en permettant de visualiser de manière semi-quantitative la réexpression de la protéine cible (par exemple la quasi-dystrophine après saut d'exon thérapeutique^[5]).

NOTES

(1) Kaplan J.C., *The 2012 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(12) : 833-61

(2) Leturcq F. et Kaplan J.C., *Éléments de sémiologie protéique des dystrophies musculaires progressives*, *Encycl Med Chir [Elsevier] Neurologie*, 2003, 17171-A-90 : 1-10

(3) Barresi R., *From proteins to genes : immunoanalysis in the diagnosis of muscular dystrophies*, *Skelet Muscle*, 2011, 1(1) : 24
4. Glenn Morris at *Wolfson Centre for Inherited Neuromuscular Disease* (CIND) (<http://glennmorris.org.uk/mabs.htm>).

5. voir « Clin d'œil » dans ce numéro (p45 et 46).

France Leturcq

Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Laboratoire Cassini, Hôpital Cochin, Paris
france.leturcq@inserm.fr

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL DU WESTERN-BLOT MULTIPLEX À VISÉE DIAGNOSTIQUE

Préparation des échantillons à soumettre à l'électrophorèse

Extraction/homogénéisation des protéines par lyse cellulaire à partir de biopsies ou de culots cellulaires congelés : sonication ou traitement mécanique dans un tampon dénaturant, puis ébullition 3 min, ensuite centrifugation et prélèvement du surnageant.

Confection des gels d'électrophorèse

Gel de polyacrylamide avec gradient de concentration pour séparer, en une seule étape, les protéines en fonction de leur poids moléculaire.

Dépôt des échantillons dans un gel vertical

7 échantillons de patients + 2 témoins normaux (au moins 2 dilutions) + marqueur de taille.

Migration par électrophorèse

- A 4°C pour éviter la dégradation des protéines.
- Durée : longue (12h) pour assurer une migration suffisante des protéines à PM (poids moléculaire) élevé comme la dystrophine (427 kDa).

Transfert des protéines du gel sur une membrane de nitrocellulose

- Pour les immobiliser et les rendre accessibles aux anticorps.
- Obtenue par contact avec une membrane de nitrocellulose. L'adsorption des protéines est facilitée par un courant électrique puissant (1 A), d'où la nécessité d'une réfrigération à -30° C.

Révélation

- Blocage préliminaire (lait ou albumine) des sites de la membrane susceptibles de fixer les anticorps de manière aspécifique.
- Addition d'un cocktail constitué par les anticorps monoclonaux spécifiques des protéines d'intérêt (**anticorps primaires**).
- Incubation avec un anticorps universel (**anticorps secondaire**) dirigé contre les IgG de souris et marqué, soit par la peroxydase (détection finale par colorimétrie), soit par un système chémiluminescent (ECL), les photons étant captés par une émulsion sensible (film radio) ou par une caméra pour numérisation.
- Par ailleurs, la qualité de l'extrait musculaire analysé est vérifiée par sa richesse en myosine, visualisée sur le gel par coloration protéique (bleu de Coomassie).

Lecture

- Les protéines des échantillons à analyser, visualisées sous forme de bandes et identifiées par leur position, sont comparées à celles des témoins normaux.
- Cette comparaison est à la fois qualitative (taille normale, diminuée ou augmentée) et quantitative (présence ou absence, intensité de la bande).

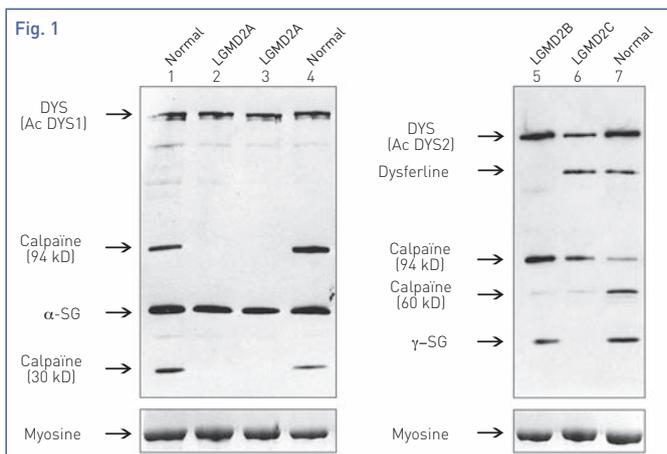


Figure 1
Diagnostic par western-blot multiplex de calpainopathie, de gamma-sarcoglycanopathie et de dysferlinopathie
 avec révélation simultanée de la dystrophine (DYS), de la calpaïne-3, des alpha- et gamma-sarcoglycanes (α -SG et γ -SG).
 La myosine sert d'indicateur permettant d'égaliser la quantité d'extrait musculaire déposé sur le gel.

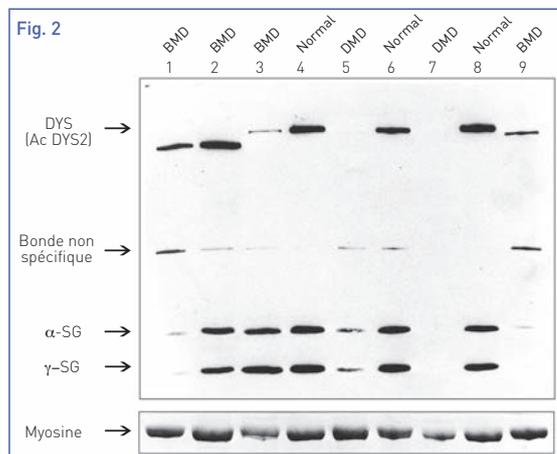


Figure 2
Diagnostic par western-blot multiplex de dystrophinopathie avec révélation simultanée de la dystrophine (DYS) et des alpha- et gamma-sarcoglycanes (α -SG et γ -SG). DMD = Duchenne ; BMD = Becker
 A noter :
 1) la disparition complète de la dystrophine dans les deux cas de DMD (colonnes 5 et 7).
 2) l'affaiblissement et/ou la troncature de la dystrophine dans les BMD (colonnes 1, 2, 3, 9).
 3) l'affaiblissement secondaire, d'intensité variable, des alpha- et gamma- sarcoglycanes dans les DMD et BMD.
 La myosine sert d'indicateur permettant d'égaliser la quantité d'extrait musculaire déposé sur le gel.

Forme tardive de la maladie de Pompe : actualités diagnostiques et thérapeutiques

CLAUDE DESNUELLE

La maladie de Pompe (OMIM 232300) est une maladie rare, à transmission autosomique récessive, rapportée à un déficit enzymatique en α -glucosidase acide (GAA) lysosomale par le biochimiste Hers en 1963. Une forme néonatale, décrite par le pathologiste hollandais Pompe en 1932, est caractérisée par une cardiomyopathie associée à des défaillances respiratoire et hépatique rapidement fatales. En 1969, fut reconnue l'existence d'une forme dite tardive, d'évolution lentement progressive, à expression multi-tissulaire principalement myopathique squelettique et respiratoire. Ces dernières années ont vu s'accroître les connaissances afférentes à son mécanisme physiopathologique. Est également apparue une enzymothérapie substitutive (ERT) dont l'efficacité semble évidente dans la plupart des formes précoces, mais plus difficile à objectiver dans les formes d'évolution lente. Ces dernières sont développées dans ce dossier « Mise au Point ».

La maladie de Pompe est une maladie génétique. Sa prévalence est estimée à 1 sur 146 000 naissances. Toutes formes confondues, son incidence est de 1/14 000 à 1/300 000 selon l'origine ethnique et la zone géographique, les deux sexes étant également atteints (van der Ploeg et Reuser, 2008).

La mutation causale est située dans le gène *GAA* dont la séquence d'ADN de 3.6 kb est localisée en 17q25.2-25. Entièrement clonée en 1986, elle comprend 20 exons et code une séquence de 952 amino-acides (Hoefsloot *et al*, 1990). La protéine précurseur de 110 KDa est synthétisée dans le réticulum endoplasmique (fig.1), repliée sous contrôle de protéines chaperonnes.

Après glycosylation dans l'appareil de Golgi, une protéine intermédiaire de 90 KDa est transportée, internalisée dans le lysosome grâce à un processus de reconnaissance impliquant un récepteur manose-6-phosphate cation-indépendant (CI-MPR), puis finalisée par protéolyse en deux isoformes de 76 et 90 KDa. La fonction de la protéine GAA finale est de découper, en milieu acide, les liaisons glycosidiques α -1,4 and 1,6 de la forme de stockage lysosomiale du glycogène en unités glucose, pouvant être ensuite activement extraites à travers la membrane du lysosome par un transporteur spécifique.

Les protéines GAA mutantes non correctes sont renvoyées par translocation rétrograde dans le cytosol où elles sont détruites. En découle une perte de protéines enzymatiques actives et en conséquence, une accumulation de glycogène dans les lysosomes. Le processus pathogène ne se résume néanmoins pas à cette accumulation, mais elle est à

l'origine du processus de dégradation progressive cellulaire et des pertes de fonction observées dans les phénotypes (Fukuda *et al*, 2006).

Des difficultés diagnostiques évidentes

Le délai du diagnostic est en moyenne de 7,9 ans, selon une étude rétrospective portant sur plus de la moitié des cas adultes diagnostiqués en France dans les dix dernières années (étude de la Société Française de Myologie, 2011, non publiée). Absence de diagnostic ou diagnostic erroné sont fréquents (Hobson-Webb *et al*, 2012), c'est dire que la fréquence de la maladie est sous-estimée. Contrairement à l'idée commune, même la forme dite tardive est non seulement handicapante mais c'est aussi une maladie grave, l'âge moyen du décès se situant à 55 ans, l'âge moyen du diagnostic étant de 38 ans (Günger *et al*, 2011).

Le diagnostic repose sur l'analyse biochimique de l'activité GAA à réaliser selon les données d'orientation cliniques et éventuellement paracliniques. Encore faut-il la demander ! Des programmes de *screening* systématiques chez le nouveau-né ont été lancés dans certains pays sur le principe du test de Guthrie pour la phénylcétonurie (Marsden *et al*, 2010), afin d'accroître la précocité thérapeutique dans la forme très grave survenant avant 12 mois (*early-onset Pompe disease* ou EOPD).

Il n'existe pas à ce jour de consensus global sur ce principe et ce, pour des considérations éthiques dans un contexte de maladie possiblement asymptotique pendant de nombreuses années. Reste que pour les formes tardives (*late-onset Pompe*

Claude Desnuelle
Centre de
Référence Maladies
Neuromusculaires,
CNRS UMR 6543,
Centre Hospitalier
Universitaire,
Faculté de Médecine,
Nice, France
desnuelle.c@chu-nice.fr

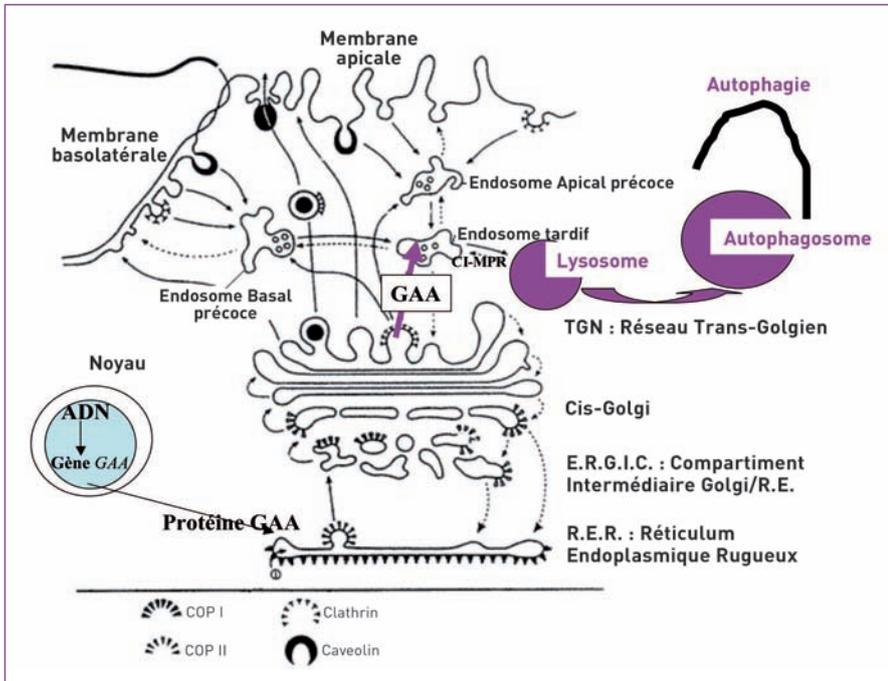


Figure 1
Physiopathologie de la maladie de Pompe.

A l'état physiologique, à partir du gène *GAA*, la protéine GAA est synthétisée dans le réticulum endoplasmique puis finalisée dans l'appareil de Golgi et intégrée dans le lysosome via le CI-MPR (trafic intracellulaire). La dysfonction de l'enzyme GAA liée à la mutation du gène *GAA* entraîne le stockage de glycogène dans le lysosome, l'apparition d'autophagosome (perturbation du système contractile dans la cellule, musculaire) puis le déclenchement de l'autophagie. Lorsque ce processus est dépassé, il s'ensuit la mort cellulaire.

disease ou *LOPD*), couvrant l'ensemble des tableaux symptomatiques après l'âge de un an, l'enjeu est d'aller aussi vite que possible vers les tests biochimiques de confirmation pour initier un traitement [Desnuelle et Salviati, 2011].

Les signes cliniques de la forme à début tardif de la maladie de Pompe

Dans la forme à début tardif de la maladie de Pompe (*LOPD*), les premiers symptômes apparaissent dès la petite enfance (plus de un an) jusqu'à l'âge adulte et chez les personnes âgées [Laforêt *et al*, 2000]. Aucune distinction en sous type n'est à prendre en considération [van der Ploeg et Reuser 2008 ; Kishani *et al*, 2006 ; Bembi *et al*, 2008] dans la mesure où l'histoire clinique des sujets les plus âgés montre, bien souvent, que des signes prémonitoires existaient dans l'enfance ou l'adolescence. L'expression est essentiellement myopathique à progression lente. Des dysfonctions cardiaques et hépatiques sont présentes chez l'enfant et l'adolescent. L'insuffisance respiratoire fait partie intégrante des caractéristiques symptomatiques.

Chez l'adulte, le diagnostic de la maladie de Pompe est à évoquer devant une faiblesse musculaire sque-

lettique de topographie en ceintures et/ou atteignant la musculature paraspinale avec cyphose et hypotonie du tronc (fig.2, p28). La progression est lente. Le temps pour que ces symptômes amènent à une consultation est souvent très long. Ainsi, le diagnostic n'est posé qu'après plusieurs années. Une histoire clinique de fatigue à l'exercice, de faibles performances sportives, de dorso-lombalgies, de crampes, de douleurs est fréquente. L'importance des déficiences motrices est plus en fonction de la durée des symptômes que de l'âge du patient. De même, des symptômes précoces respiratoires doivent attirer l'attention : difficultés respiratoires nocturnes avec orthopnée ou des apnées du sommeil, céphalées matinales, surinfections pulmonaires fréquentes, somnolence diurne, dyspnée d'effort ou orthopnée. Les manifestations respiratoires initiales

sont présentes dans 30% des cas [van der Ploeg *et al*, 2008]. Le déficit musculaire squelettique et l'insuffisance respiratoire ne sont pas corrélées : des patients ambulants peuvent nécessiter une ventilation nocturne alors que certains en fauteuil roulant ont des fonctions respiratoires normales. D'autres manifestations peuvent être associées, difficiles à relier à une maladie de Pompe si elles restent isolées comme un ptosis (fig.2, p28), une baisse d'audition, une hyperCKhémie découverte lors d'un examen systématique [Hagemans *et al*, 2005]. L'ectasie des artères cérébrales semble fréquente [Sacconi *et al*, 2010]. Un anévrisme cérébral, une macroglossie ou une hépatomégalie avec augmentation des transaminases sont rares. Des manifestations digestives comme une diarrhée chronique, des vomissements ou des douleurs abdominales post-prandiales sont signalées dans des formes à révélation tardive. Les plus jeunes patients présentent un tableau de dystrophie musculaire avec déficit progressif, retard de la marche ou régression des capacités acquises, pseudo-hypertrophie des mollets [Winkel *et al*, 2005]. Chez l'adolescent, les manifestations principales sont généralement une myopathie des ceintures progressive avec faiblesse musculaire et décollement des omoplates et/ou une scoliose. Il est possible qu'une cardiomyopathie hypertrophique soit associée. Elle est rarement le premier symptôme mais aggrave les manifestations respiratoires. Macroglossie, dysarthrie ou dysphagie sont plus spécifiques. Une hépatomégalie et/ou une augmentation des transaminases peuvent, de façon très

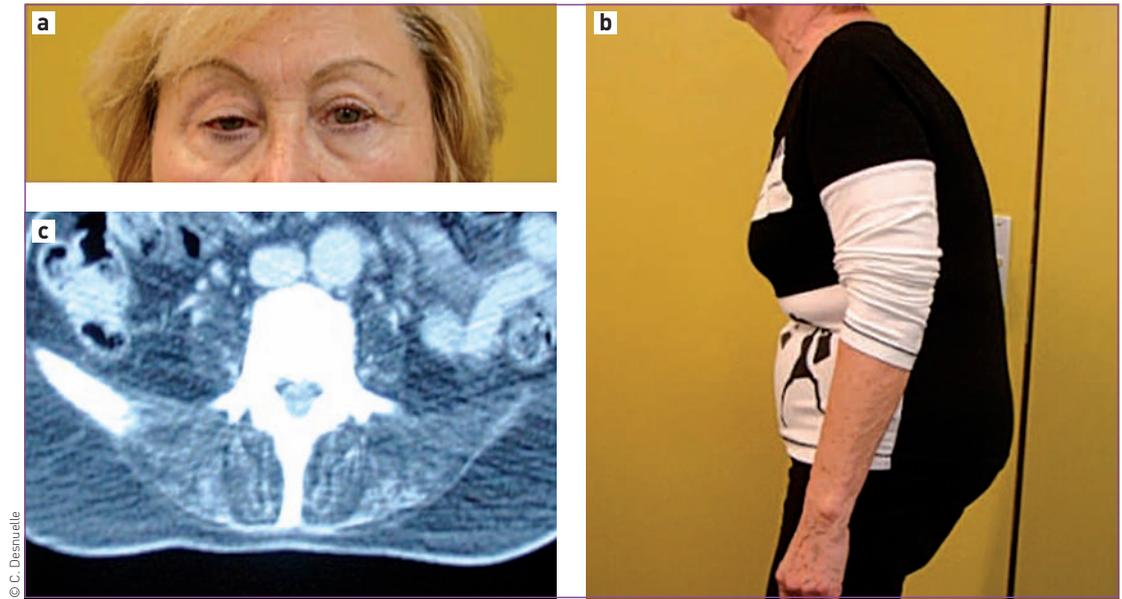


Figure 2

Aspects cliniques de la maladie de Pompe dans sa forme tardive (LOPD) chez l'adulte âgé.

- a) Ptosis asymétrique.
 b) Hypotonie du tronc avec tendance camptocormique, cyphose lombaire et compensation statique par flexion des genoux.
 c) Aspect en imagerie TDM montrant la dégénérescence fibro-graisseuse majeure des muscles paraspiniaux lombaires.

exceptionnelle, être les seules manifestations découvertes à l'occasion d'exams systématiques. Une hypoacousie est décrite, classiquement reliée à une atteinte sensorielle, mais aussi à une pathologie rétrocochléaire qui suggérerait une participation du système nerveux central, lui-même atteint par l'augmentation des dépôts de glycogène (van Capelle *et al*, 2010a).

Le diagnostic différentiel inclut : dystrophies musculaires, myopathies congénitales, maladie de Danon, myopathies métaboliques (surcharges lipidiques, en glycogène ou mitochondriopathie), amyotrophie spinale dans les formes les plus précoces, myosite dans les atteintes chez les sujets plus âgés. La possibilité d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une myocardite doit rester à l'esprit.

L'étude biochimique de l'activité GAA fait le diagnostic

La question clé en pratique clinique est de soulever l'hypothèse diagnostique de maladie de Pompe : facile si les manifestations décrites sont associées, difficiles lorsqu'elles sont isolées.

• Les examens de routine

Aucun examen de routine n'est d'une aide véritable : l'électromyogramme, dans le meilleur des cas, révèle des tracés myogènes ; le taux de CPK est élevé de 2 à 5 fois la normale, mais peut être normal. Une cardiomyopathie, lorsqu'elle est présente, est

confirmée ou détectée par l'ECG (QRS de grande amplitude, intervalle PR court). L'échocardiographie confirme la dilatation ventriculaire gauche. Les capacités vitales forcées (CVF), mesurées par spirométrie ou par des techniques plus fines mesurant la force diaphragmatique, montrent, comme dans n'importe quelle myopathie, un déficit respiratoire restrictif caractérisé par une aggravation de la CVF en position couchée comparée à celle mesurée en position assise.

• L'imagerie musculaire

L'imagerie musculaire est informative, comme dans toute maladie musculaire.

La tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie en résonance magnétique (IRM) en séquence T1 permettent une estimation rapide de la trophicité musculaire et la détection de régions spécifiques où le muscle est envahi par une dégénérescence fibro-graisseuse comme dans les dystrophies musculaires. L'étude de Carlier *et al* (Carlier *et al*, 2011) montre qu'une IRM corps entier doit être faite chez tous les patients suspectés, permettant une aide diagnostique avec un pattern caractéristique incluant une atteinte de la langue et des muscles axiaux ainsi que sous-scapulaires, grand dentelés, grand adducteurs et grand fessiers. Les données recueillies devraient permettre de définir un score de gravité et cette analyse semi quantitative accessible pourrait être exploitée pour évaluer le suivi des bénéfices du traitement.

La charge en glycogène musculaire a été évaluée grâce à des analyses en spectroscopie par résonance magnétique au C13 (Wary *et al*, 2003). C'est une technique prometteuse pour l'évaluation du suivi des patients traités.

Comme pour d'autres maladies de surcharge en glycogène, l'utilisation d'analogues recombinants enzymatiques marqués au F¹⁸ en PetScan permettrait d'étudier la cinétique de distribution du traitement (Phenix *et al*, 2010). Ces deux dernières techniques n'ont pas leur place dans le diagnostic clinique de routine et restent expérimentales.

- **La biopsie musculaire**

La biopsie musculaire, a longtemps été considérée comme l'examen clé du diagnostic mettant en évidence une myopathie vacuolaire d'origine lysosomale (réaction positive des vacuoles à l'étude histo-enzymologique de l'activité phosphatase acide) et avec accumulation glycogénique (objectivée à la coloration PAS).

En microscopie électronique, les vacuoles contiennent des corps denses, des débris cytoplasmiques et des structures multilamellaires. La présence d'accumulation de matériel autophagique de type lipofuscine, la prolifération de l'appareil de Golgi ou l'expression anormale de cavéoline peuvent être très évocatrices (Nascimbeni *et al*, 2008). Les atteintes musculaires histologiques ne traduisent pas la sévérité de la maladie. En raison de la sensibilité particulière de certains muscles au déficit en GAA, celles-ci peuvent être limitées dans leur topographie, voire même absentes sur l'échantillon musculaire prélevé. Le diagnostic histologique est ainsi non fiable par risque de faux négatifs, mais reste cependant intéressant pour le diagnostic différentiel.

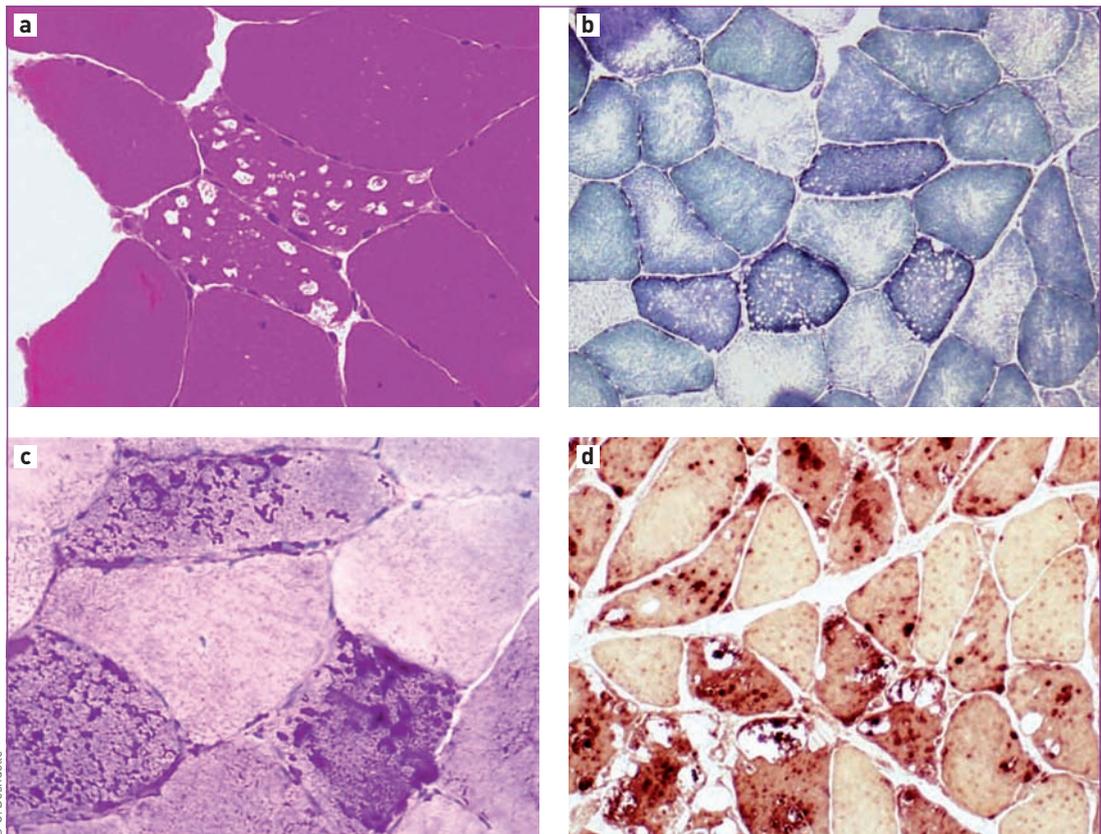
- **L'étude biochimique de l'activité GAA**

L'étude biochimique de l'activité GAA fait le diagnostic de maladie de Pompe (van der Ploeg *et al*, 2008). L'utilisation de substrats naturels ou synthétiques

Figure 3

Analyse anatomo-pathologique de la biopsie musculaire.

- a) Myopathie vacuolaire objectivée à la coloration HES.
- b) Prédominance des vacuoles dans les fibres de type I à la coloration histo-enzymatique pour la NADH.
- c) Accumulation au niveau des vacuoles de glycogène en coloration PAS.
- d) Activité phosphatase acide détectée dans les vacuoles en coloration par réaction enzymohistologique pour cette enzyme démontrant que les vacuoles sont des lysosomes dilatés. Noter la focalisation lésionnelle, sur ces coupes sériées transversales seules quelques fibres sont atteintes.



© C. Desruelle

permet de mesurer la cinétique de l'activité de l'enzyme GAA en milieu acide. Un matériel tissulaire, tel que des cultures de fibroblastes à partir de biopsie de peau ou d'homogénat musculaire à partir de biopsie de muscle ou encore de leucocytes purifiés longtemps utilisés, ne semble pas être des plus souhaitables. En effet, des interférences avec d'autres activités enzymatiques (maltase glucoamylase-MGA) présentes dans les neutrophiles entraînent le risque de tests faussement négatifs. Pour ces raisons, on utilise des lymphocytes purifiés et des inhibiteurs de la MGA (acarbose) sont ajoutés dans le milieu de mesure (Winchester *et al*, 2008). Des mesures simultanées sur un témoin prélevé dans les mêmes conditions doivent être comparées. Dans ce contexte technique, l'activité enzymatique GAA chez les enfants atteints de maladie de Pompe est inférieure à 1%. Elle est généralement plus élevée chez les adolescents et les adultes, mais il n'existe pas de corrélation entre l'activité résiduelle et la sévérité clinique de la maladie.

Une technique fluorométrique a été développée (Chamoles *et al*, 2004). Elle permet maintenant un accès facile non invasif à l'analyse biochimique avec une bonne fiabilité (Lukacs *et al*, 2010). L'échantillon sanguin, prélevé sur papier buvard sous forme d'une tache de 3 mm (technique par échantillon sur tache de sang-*dot blood sample*-DBS), est filtré et élué pour mesurer l'activité dans les conditions citées plus haut et quantifiée par technique fluorométrique. Les échantillons peuvent être facilement transportés par courrier postal, conservés à température ambiante sans altération de l'activité enzymatique. Une référence spécifique reste à établir pour comparer les résultats fournis par les différents laboratoires. Les résultats de la technique DBS sont exprimés en unité par pmol/punch/h. Il est de règle de confirmer le résultat, dans un deuxième temps, par une analyse sur lymphocytes purifiés.

- **La recherche de mutations génétiques**

La recherche de mutations génétiques dans le gène *GAA* n'est pas une nécessité pour confirmer le diagnostic. Pour une expression phénotypique, les deux allèles *GAA* doivent porter une mutation pathogène. La pathogénie de la plupart des mutations décrites, établie sur des modèles cellulaires transfectés, est due à des anomalies d'épissage ou de la biosynthèse protéique par instabilité des ARNm (ARN messenger). En pratique, la biologie moléculaire est cependant prédictive de l'évolutivité. Elle est corrélée avec le degré d'activité résiduelle enzymatique (Hermans *et al*, 2004). Par exemple, p.G176Ax45 et la délétion dans l'exon 18 (p.G828-A882del, c.282-244del), fréquentes dans les populations hollandaises, sont sévères.

D'autres facteurs peuvent aussi être impliqués dans l'hétérogénéité clinique comme l'illustre l'existence de patients porteurs de la mutation c.-32-13T>G/*null* (*null* pour n'importe quelle mutation *GAA* conduisant à une perte totale de l'activité enzymatique) dont 42 à 68% des patients LOPD sont porteurs. Certaines mutations ne sont présentes que dans des formes de révélation néonatale, d'autres uniquement dans des formes LOPD (Kroos *et al*, 2007). Des facteurs environnementaux peuvent aussi influencer, un de ces facteurs a récemment été identifié comme un polymorphisme de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (de Filippi *et al*, 2010). La sélectivité des organes est à souligner, la mutation c.-32-13t>G souvent présente a été associée à la cardiopathie (van der Beck *et al*, 2008). A ce jour, plus de 150 mutations du gène *GAA* ont été identifiées (registre *CCHMC-Human mutation Database*, Pagon *et al*, www.ncbi.nlm.nih.gov/). Elles sont de distribution ethnique : les mutations c.552del-p.G309r, p.M539T-p.G219R, p.G828-N882del et p.E176-fsX4 sont retrouvées dans les populations caucasiennes ; la mutation p.D64E est caractéristique des populations asiatiques et la mutation p.R854X est plutôt présente dans les populations africaines (*Database Erasmus University*).

Quel traitement pour les patients ?

Il y a encore peu de temps, la prise en charge de la maladie de Pompe était exclusivement basée sur des traitements symptomatiques et préventifs des complications. Des recommandations de prise en charge ont été diffusées dans plusieurs pays : aux USA, l'*ACMG Practice Guidelines* (Kishnani *et al*, 2006) et les recommandations de l'*AANEM* (*American Association of Neuromuscular et Electrodiagnostic Medicine*) (Cupler *et al*, 2012), le Consensus Brésilien (Llerena *et al*, 2009), mais aussi en Italie (Bembi *et al*, 2008a) et en Belgique (*National guidelines*, 2011).

L'objectif est de définir clairement des critères diagnostiques selon un consensus national de prise en charge cardiologique, pneumologique, nutritionnelle et des symptômes musculo-squelettiques, ainsi que l'ensemble des explorations nécessaires pour mettre en route un traitement par ERT (*enzyme replacement therapy*), incluant la nécessité d'une déclaration dans le registre Pompe international (www.pomperegistry.com) et le rapport régulier du suivi des patients traités.

Avec le développement de l'ERT, le rôle des traitements de médecine physique a été reconsidéré en raison de la potentielle amélioration des fonctions motrices et parce qu'ils permettraient une meilleure diffusion pharmacologique dans le muscle. Les

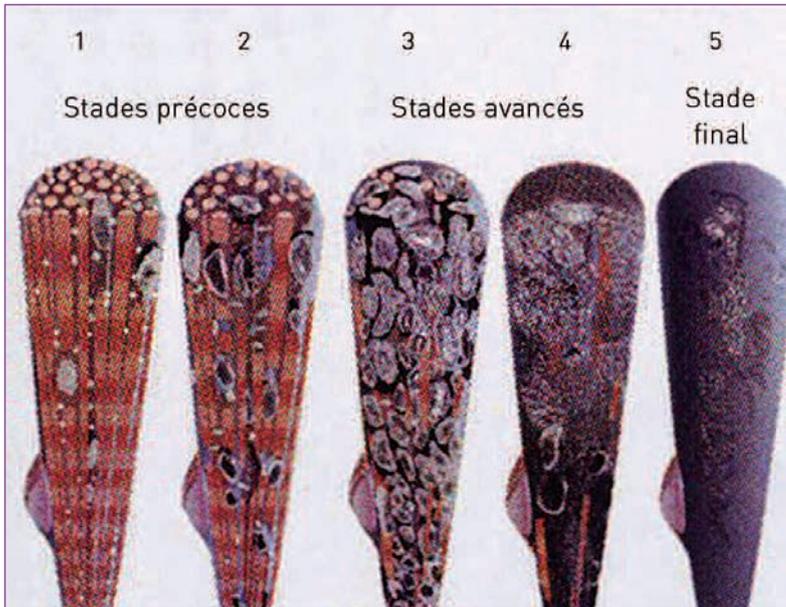


Figure 4
Représentation schématique de l'évolution du processus d'expansion lysosomale, puis de destruction des structures cellulaires du muscle au cours de la maladie de Pompe.
 (en référence aux travaux de Raben *et al*, 2007).

Dans les stades précoces (1 et 2), les vacuoles de glycogène apparaissent focalisées puis le gonflement des lysosomes repousse le système contractile. Aux stades avancés (3 et 4) l'ensemble des structures cellulaires disparaît incluant système contractile et structure du trafic intracellulaire suite à l'apparition des autophagosomes puis du processus autophagique. Au stade final (5), toutes les structures cellulaires ont disparu ne laissant aucune capacité régénérative.

effets d'une prise en charge nutritionnelle et d'une thérapie physique associées à l'ERT sont jugés positifs à long terme (Slonin *et al*, 2006). Une supplémentation en calcium est nécessaire chez les enfants dans la mesure où des déminéralisations ou fragilités osseuses ont été rapportées.

Un focus est fait sur les traitements pharmacologiques basés sur le rationnel issu de la connaissance physiopathologique. Celle-ci permet de comprendre non seulement l'action attendue, mais aussi les conditions optimales de délivrance et les limites d'efficacité.

Les bases physiopathologiques de l'enzymothérapie substitutive

Depuis qu'est apparu le concept de maladie de surcharge, la destruction cellulaire a été expliquée par l'accumulation glycogénique entraînant des altérations physiques cellulaires et des désorganisations du matériel contractile musculaire amenant au phénotype de faiblesse et d'atrophie des muscles de la forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD). Sur un plan morphologique, lorsque l'activité enzymatique de l' α -glucosidase est inférieure à un seuil critique, variable selon le type de tissu,

l'accumulation glycogénique devient agressive pour la structure cellulaire environnante. Dans le modèle murin *GAA-KO* (confirmé chez l'homme), le descriptif de l'évolution a été précisé par l'équipe de Raben (Raben *et al*, 2007 et 2008) et ce, en utilisant des colorations immunochimiques, révélées par fluorescence en microscopie confocale, pour différencier le lysosome et les autophagosomes (marquage respectif par anticorps anti-LAMP2 et anti-LC3). Ainsi au stade initial, de petites vacuoles chargées en glycogène apparaissent. Isolées ou orientées selon un arrangement linéaire, elles ne sont jamais présentes tout le long de la fibre musculaire ni dans toutes les fibres. Lorsque la maladie progresse, les lysosomes deviennent plus volumineux, fusionnent (autophagosomes) et l'organisation cellulaire structurelle se modifie.

A un stade plus avancé, des dépôts de lipofuscine apparaissent avec des débris cellulaires entourés de membrane, le glycogène est alors dispersé dans le cytosol. L'acidification locale par rupture des lysosomes bloque les processus métaboliques focaux. Le matériel stocké devient non digestible pour la cellule et induit alors un jeûne local d'où découle un mécanisme de « recyclage » : l'autophagie. Cette voie physiologique est elle-même rapidement bloquée en raison des dysfonctions lysosomales entraînant le *build up* autophagique et l'accumulation d'agrégats de protéines ubiquinées (Shea *et al*, 2009). Dans le modèle murin, les fibres rapides de type 2 sont essentiellement concernées, cette sélectivité est moins évidente chez l'homme. Le développement d'autophagosome et du processus autophagique participe à l'évolution de l'atrophie musculaire. Selon van der Ploeg et Reuser, l'atrophie et la réduction de la masse musculaire secondaire à ce type de destruction représentent plus du tiers de la déficience fonctionnelle et les deux tiers de la diminution des performances. Lorsque le déficit enzymatique est total, toutes les cellules et tous les tissus sont atteints par la surcharge glycogénique. Ce modèle est essentiel pour comprendre les limites du potentiel régénératif avec la progression de la maladie (Hesslink *et al*, 2005). Mais comment connaître pour un patient donné le stade évolutif à l'échelle cellulaire ? Et que sait-on des limites régénératives du muscle dans les stades avancés ? De plus, les dysfonctions métaboliques locales augmentent la protéolyse, l'immobilisation liée à la déficience musculaire et la progression en âge favorisent le processus atrophique.

Le travail de Raben (Raben *et al*, 2010) apprend aussi que le composant autophagique est majeur

dans les formes tardives, mais quasi inexistant dans les formes néonatales. Par contre, il devient visible après 6 mois d'enzymothérapie chez les enfants traités. Quel est le rôle de la thérapie dans la visualisation de l'autophagie après clearance du glycogène ? Doit-on avancer l'hypothèse que les formes néonatales et les formes « après un an » représenteraient deux mécanismes pathogéniques différents ? Aucun argument ne le confirme, mais on peut penser que cette observation ne traduit, dans la forme précoce, que la restauration par la thérapie d'un flux glycolytique important, s'accompagnant transitoirement de l'apparition du processus autophagique.

Au niveau moléculaire, des modifications structurales multiples reflètent des dysfonctions. La présence de corps multivésiculaires observés dans les fibroblastes en culture de patients est un signe de destruction de l'appareil de Golgi. Il s'y associe des modifications de distribution du CI-MPR (Cardone *et al*, 2008) co-localisant avec le marquage LC3 des autophagosomes. Ceci indique clairement des modifications organisationnelles du système trans-golgien et de la distribution des lysosomes gonflés de glycogène. Ce point est important à considérer dans l'approche par enzymothérapie, puisque l'efficacité de l'enzyme apportée dépend de la capacité de ce récepteur à l'intégrer dans les lysosomes. Quand celui-ci a disparu, qu'attendre de l'ERT ?

En dépit de recherches soutenues, la pathogénie de la maladie de Pompe et en conséquence la compréhension de l'approche thérapeutique restent des sujets d'actualité : la maladie de Pompe est-elle une maladie unique ? Quelle est la cascade de conséquences induites par le processus autophagique ? Existe-t-il une relation force/volume réversible une fois le stade évolutif d'autophagosome atteint ? Quelles sont les capacités régénératives de la structure musculaire au stade où l'enzymothérapie est débutée ? D'autres voies thérapeutiques focalisées sur la régulation du trafic intracellulaire et les anomalies associées au processus autophagique sont-elles à explorer ? Quelle que soit l'importance de ces questions dans la compréhension de la pathogénie de la maladie, le clinicien doit bien comprendre que la précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement avant les destructions cellulaires est une condition du succès thérapeutique.

Les options thérapeutiques dans la maladie de Pompe

L'enzymothérapie par enzyme recombinante GAA (rhGAA) est le seul traitement disponible actuellement validé par les autorités sanitaires (autorisation

de la FDA et de l'EMA en 2006). L'étape majeure du développement de cette thérapie a été de démontrer que les récepteurs de surface cellulaire de l'endocytose permettaient l'absorption cellulaire de la « glycoprotéine-traitement ». Appliquée sur des cultures de fibroblastes de patients, cette enzymothérapie entraînait une clearance du matériel glycolytique stocké.

Le principe de l'enzymothérapie est de remplacer *in situ* l'enzyme manquante par une glycoprotéine construite par génie génétique. Délivrée par voie intraveineuse, cette glycoprotéine suit la voie physiologique de transfert de l'enzyme jusqu'au CI-MPR assurant sa pénétration dans le lysosome. Deux procédés de production ont été sélectionnés, l'un à partir des cellules ovariennes du hamster chinois (CHO) en utilisant un ADN complémentaire (Bijvoet *et al*, 1998), l'autre à partir du lait en faisant exprimer l'activité enzymatique α -glucosidase sous le contrôle d'un promoteur bovin (Van den Hout *et al*, 2000). Testés sur des modèles animaux, les deux produits ont une capacité identique à pénétrer les cellules. Délivrés à doses répétées élevées (plus de 10 mg/kg), l'effet est une réduction du glycogène stocké dans les lysosomes des muscles cardiaque, squelettiques, lisses et dans le foie. Des études comparatives entre la rhGAA produite à partir du lait et celle produite à partir des cellules CHO (α -glucosidase alpha) ont été menées chez l'homme, montrant que cette dernière était plus efficace (Mc Veyly *et al*, 2008). Ce composé (α -glucosidase alpha) a donc été sélectionné pour le développement clinique. Fondées sur les connaissances issues des études animales, les doses optimales d'administration par voie intraveineuse ont été fixées entre 20 et 40 mg/kg. Elles sont administrées en perfusions effectuées toutes les deux semaines. L' α -glucosidase alpha a reçu l'autorisation d'utilisation en 2006 sous le nom de Myozyme®. Mais deux questions restent posées. La première concerne le dosage car dans le modèle murin, plus de 85% de la rhGAA est absorbée par le foie et dans ce modèle, les doses nécessaires à la clearance du glycogène musculaire sont de l'ordre de 100 mg/kg (Raben *et al*, 2003). La seconde question concerne la biodisponibilité du CI-MPR nécessaire à la pénétration intra-lysosomale de la rhGAA sachant que dans les étapes avancées de la maladie, la machinerie intracellulaire trans-golgienne et pré-lysosomale a pratiquement disparu (fig. 4).

Les résultats d'études thérapeutiques par ERT (α -glucosidase alpha) dans la LOPD sont disponibles depuis 2010. Son efficacité dans la EOPD est maintenant connue. Elle est spectaculaire sur l'hypertrophie

cardiaque (Klinge *et al*, 2005). Dans la plupart des cas, en quelques semaines, sont observées une normalisation de la fonction ventriculaire et une diminution du volume ventriculaire à l'échographie. Simultanément la survie, objectif majeur chez les patients, est sans comparaison avec l'histoire naturelle au pronostic vital inférieur à un an, la plupart des sujets traités restant en vie (Kishnani *et al*, 2007). Plusieurs jeunes patients traités ont maintenant acquis les stations assise et debout ainsi que la marche et n'ont pas nécessité d'assistance ventilatoire. Le principe selon lequel plus le traitement est précoce, meilleure est son efficacité (van der Ploeg et Reuser, 2008) est consensuellement retenu. Des troubles du langage avec baisse de l'audition ont cependant été notés. Mais il reste évident que tous les enfants ne répondent pas de la même façon. Il existe un groupe de non répondeurs pour lesquels deux explications sont avancées. La formation d'anticorps dirigés contre l'enzyme recombinante, chez cette population innocente pour la protéine α -glucosidase, est considérée comme un statut de résistance (statut avec *cross-reactive immunologic material*-CRIM) (Kishnani *et al*, 2010). Une deuxième hypothèse est qu'il existerait des lésions du système nerveux central pas encore véritablement comprises, mais démasquées dans ces formes néonatales traitées à survie prolongée, le cerveau n'étant pas accessible à l'enzymothérapie en raison de la barrière hémato-méningée.

Essais cliniques par α -glucosidase dans la forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD)

Dans la LOPD, l'efficacité de cette ERT paraît être établie mais non totalement évidente. Plusieurs résultats d'études cliniques de populations traitées par α -glucosidase alpha, selon les recommandations de posologies, ont été publiés depuis 2010.

• Etude LOTS

Le résultat le plus important est celui de l'essai clinique randomisé contre placebo, multicentrique international, conduit pendant 18 mois aux Etats-Unis et en Europe (étude LOTS). Cet essai a inclus 90 patients âgés de plus de 16 ans, ambulatoires (capables de marcher plus de 40 m en 6 min) et dont la CVF en position assise était entre 30 et 80% de la valeur théorique avec une baisse de plus de 10% au passage en position couchée (van der Ploeg *et al*, 2010).

Les critères principaux d'évaluation étaient le test de marche de 6 min (6MWT) et la CVF en position assise. Les critères secondaires incluaient principalement : l'évaluation des capacités musculaires par mesure de la force et par des échelles fonction-

nelles ; l'étude de paramètres biochimiques incluant le taux de CPK et le taux des anticorps dirigés contre la RhGAA ; l'évaluation de la qualité de vie. Les résultats montrent une amélioration statistiquement significative des critères principaux. A noter cependant que l'amélioration au 6MWT est apparue au cours des 26 premières semaines, pour rester en plateau durant les 52 suivantes.

Dans le groupe placebo et le groupe traité, les patients ont présenté des effets secondaires dans les mêmes proportions, essentiellement liés à la perfusion (23% dans le groupe placebo *versus* 20% dans le groupe traité). Il s'agit aussi de céphalées, d'irritations nasopharyngées chez 5 à 8% des patients des deux groupes. L'apparition d'urticaire, de flush, la survenue d'une hyperhidrose, d'une oppression thoracique, de vomissements et d'une augmentation ou d'une chute de la pression artérielle ont été observés mais en plus faible proportion. Trois patients (5%) dans le groupe traité ont présenté une réaction anaphylactique sévère. Le taux des anticorps spécifiques (IgG anti GAA), initialement négatif, est devenu positif chez tous les patients traités. Un patient traité présentant un anévrisme artério-basilaire connu est décédé d'une ischémie cérébrale.

• Etudes ouvertes observationnelles

Les autres résultats sont issus d'études ouvertes observationnelles.

Chez 44 patients, suivis dans l'équipe de Schoser, atteints de LOPD à des stades variés de sévérité, les données recueillies durant un suivi de 12 mois ont été analysées (Strothotte *et al*, 2010). Après traitement, des changements significatifs sont rapportés pour le test de Gowers, le taux de CPK et le 6MWT, alors que d'autres analyses similaires à celles utilisées dans l'étude LOTS sont restées stables. En complément, cette équipe (Regnery *et al*, 2012) précise sur une fraction de 36 patients suivis à 3 ans, une amélioration très significative des fonctions motrices (6MWT) et respiratoires (CVF) à 12 mois, une stabilisation à 24 mois, mais une tendance au déclin à 36 mois. La tolérance est restée bonne avec des effets indésirables classiques maîtrisés par traitements symptomatiques. Les titres d'anticorps (Ac) variaient de 1/1600 à 1/12800, mais pour deux patients des titres étaient plus élevés, 1/204800 et 1/809200, ce dernier avec des Ac inhibiteurs. Deux patients sont sortis de l'étude, un pour inefficacité et l'autre étant celui avec les Ac inhibiteurs.

Une autre étude a été conduite chez 24 patients, dont 7 jeunes de plus de 7 ans, sur une période de 36 mois (Bembi *et al*, 2010). Les résultats sont semblables avec amélioration des fonctions

motrices (6MWT, échelle de Walton) et stabilisation des fonctions respiratoires.

Une étude ouverte, avec un suivi de 3 ans chez 5 sujets, âgés de 5,9 à 15,2 ans lors du recrutement, présentant un tableau de myopathie des ceintures, montre que les fonctions respiratoires restent stables, que la force musculaire augmente et qu'il n'y a pas de réaction liée à la perfusion (van Capelle *et al*, 2010b). Tous les patients développent des anticorps de type IgG contre l'enzyme recombinante à un taux inférieur à 1/1 000. Un pic de plus de 1/6 000 a été observé chez deux patients pendant l'étude.

Une étude portant sur la force musculaire et sur la corrélation entre les scores fonctionnels et l'évaluation par IRM de l'infiltration graisseuse musculaire avant et après traitement a été réalisée sur 2 ans, chez 11 patients atteints de LOPD, âgés de 11,2 à 54,2 ans à l'inclusion (Ravaglia *et al*, 2010). Elle confirme l'amélioration des performances au 6MWT (11% dans les 6 premiers mois, 8% dans les mois suivants). Les corrélations entre force et masse musculaires sont positives pour les muscles antérieurs de cuisse et les jambes bien que curieusement, le volume des dépôts graisseux musculaires a globalement augmenté pendant l'étude.

- **Registre Pompe international**

Une publication concernant le Registre Pompe international (Byrne *et al*, 2011) indique que 742 patients ont été enregistrés dans cette base entre 2004 et 2009 : 70% sont atteints de LOPD et 78% d'entre eux bénéficient d'une enzymothérapie. Aucune information sur l'efficacité du traitement, la tolérance ou l'évolution de la maladie n'est disponible, aujourd'hui, à partir de cette base.

Quelle conduite thérapeutique en pratique ?

Les résultats des études dans la LOPD (mentionnées ci-dessus) concluent tous que l'α-glucosidase alpha a un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie, notamment sur les capacités ambulatoires et ventilatoires, donc sur le processus pathogène. Arrêt de progression ou amélioration ? Le recul reste encore insuffisant et surtout les données se rapportant à l'histoire naturelle manquent pour juger définitivement.

Ce traitement semble cependant susceptible d'entraîner de graves effets secondaires, de type choc anaphylactique, chez une faible proportion de patients. Les connaissances physiopathologiques doivent aussi servir de guide. Sans être calquée sur les principes de l'étude LOTS, une conduite pratique peut cependant être proposée.

Chez les patients asymptomatiques diagnostiqués sur *screening* ou dans un contexte familial, l'ERT ne

semble pas indiquée. Une surveillance régulière des capacités fonctionnelles et des CVF en positions assise/couchée doit être la règle.

Chez les patients présentant des symptômes d'apparition récente, pour lesquels le diagnostic a été vite établi et qui sont sous surveillance, l'ERT semble devoir être rapidement entreprise. Et ce afin, si ce n'est de guérir, d'éviter l'évolution vers un stade fonctionnel plus grave et la destruction avancée des mécanismes cellulaires fondamentaux.

Pour les patients diagnostiqués à un stade de déficiences fonctionnelles plus avancées, il semble que les critères du LOTS soient de bons critères d'indication d'une ERT en référence aux résultats de cette étude.

Reste l'épineuse question des patients sévèrement atteints. A ce jour, une seule étude ouverte fait état d'une tendance à la stabilisation/amélioration à un an d'ERT chez 5 patients avec insuffisance respiratoire sévère (3 en fauteuil roulant, 4 trachéotomisés, un justifiant d'une aide ventilatoire non invasive nocturne et diurne) (Orlikowski *et al*, 2011). A partir d'une étude ouverte, il paraît difficile de tirer des conclusions. Cependant dans ces cas, il pourrait être proposé, après information du patient, un traitement d'un an révisable, reconsidéré au cas par cas selon les résultats observés lors d'un suivi régulier et quantifié (évaluation des capacités fonctionnelles et ventilatoires). Le traitement ne serait continué que chez les sujets manifestant clairement une amélioration symptomatique ou au moins une stabilisation objective.

La question de la poursuite à long terme du traitement se pose également pour tous les patients traités, compte tenu de la balance coûts/efficacité et de la non connaissance actuelle de l'effet à long terme de l'enzymothérapie par RhGAA dans la forme LOPD. Avec plus de recul, la connaissance des données des registres et des suivis internationaux, voire la disponibilité de nouvelles formes thérapeutiques, amèneront sans doute des éléments de réponse.

Dans tous les cas traités, le respect strict des conditions de perfusion initialement lente (1 mg/kg/h puis en montée progressive jusqu'à 7 mg/kg/h) doit éviter le risque de conséquence anaphylactique grave. Par ailleurs, la déclaration dans le registre français avec un suivi régulier tous les 6 mois est nécessaire.

Des alternatives peuvent-elles être envisagées ?

- **Augmentation des doses pour augmenter l'efficacité dans le muscle squelettique ?**

Des études complémentaires à doses variées sont

nécessaires. Mais il faut noter que des posologies de 10 mg/kg/semaine sont efficaces dans les formes infantiles pour diminuer le stock de glycogène, particulièrement dans les fibres de type 1. De plus, ce traitement semble suffisant, lorsqu'il est précoce, pour éviter la destruction des structures cellulaires induites par la carence en GAA. Pourtant en pratique pédiatrique, des doses de 20 mg/kg/semaine sont souvent employées, mais il n'y a pas d'étude d'escalade de doses publiées ni chez l'enfant ni dans les formes tardives.

- **Démarrage du traitement dès le stade initial symptomatique de la maladie ?**

Ce point est fortement souligné dans toutes les publications. En conséquence, il est indispensable d'améliorer la performance diagnostique ; de respecter des critères, les plus appropriés, pour le démarrage du traitement et de réaliser, dans les formes très lentement progressives de LOPD, des études comparatives à long terme avec l'histoire naturelle de ce type de maladie hétérogène.

- **Utilisation de traitement additionnel pour faciliter la pénétration intra-lysosomale du RhGAA ?**

Un objectif de recherche est d'utiliser de petites molécules chaperonnes pharmacologiques (Porto *et al*, 2009). Il est admis qu'une activité résiduelle de l' α -glucosidase supérieure à 10% est suffisante pour éviter la surcharge en glycogène. Dans le processus pathologique, les protéines mutantes GAA sont rejetées par le contrôle de qualité dans le réticulum endoplasmique et détruites par la machinerie cellulaire.

Des molécules chaperonnes thérapeutiques doivent aider à restaurer l'efficacité enzymatique en agissant sur le trafic intracellulaire et les processus de maturation.

Des études de preuve de concept ont montré un effet synergique *in vitro* et *in vivo* quand ce type de pharmacothérapie est combiné à l'enzymothérapie (Panrenti *et al*, 2011). Une étude clinique de phase II a été initiée, mais arrêtée après quelques mois.

D'autres approches thérapeutiques sont proposées dans les maladies de surcharge en glycogène. La thérapie par réduction de substrat (*substrate reduction therapy-SRT*) est basée sur le concept de diminution de synthèse du substrat pour restaurer la balance synthèse/dégradation et relativiser la surcharge de produit glyco-génique résultant (Platt *et al*, 2008).

- **Reconsidérer le mode de production de l'enzyme recombinante ?**

De nouvelles molécules sont actuellement à l'étude et devraient rapidement passer au stade des essais thérapeutiques.

La thérapie génique est-elle une autre option ?

Des études précliniques ont été menées pour tester différents vecteurs (Angelini et Semplicini, 2010; Richard *et al*, 2011). Les vecteurs de type AAV et lentivirus ont montré une bonne capacité à restaurer l'activité enzymatique. Cependant, des travaux plus récents réalisés chez le modèle murin GAA-KO avec des vecteurs AAV1 ont montré une plus grande efficacité concernant la restauration des fonctions respiratoires déficientes, même à un stade avancée de la maladie. Le passage à des essais cliniques reste à l'état de projet. Il est à prévoir que, comme pour toute thérapie génique, si la restauration de l'expression de la protéine est un objectif atteint, la correction des conséquences musculaires induites par la déficience enzymatique restera plus difficile à obtenir et à objectiver par des tests fonctionnels.

Conclusion

Après plusieurs années d'études cliniques de la maladie de Pompe sur des effectifs conséquents de patients, il apparaît qu'elle couvre un large continuum phénotypique de cause unique. Il s'agit d'une seule maladie d'expression ubiquitaire. Sur des bases cliniques, sont distinguées : une forme néonatale d'expression dramatique (EOPD) et une forme beaucoup plus progressive dite tardive (LOPD). Quels que soient les algorithmes recommandés pour arriver au diagnostic, l'étape la plus importante est la réalisation d'une étude biochimique de l'activité GAA, facilitée par la technique sur DBS. Les considérations génétiques ne sont pas importantes pour le diagnostic mais cruciales pour le pronostic, le conseil génétique et l'identification des porteurs. La connaissance, précisée récemment, de sa physiopathologie montre qu'une cascade d'évènements s'enchaîne à partir de l'accumulation intra-lysosomale de glycogène, caractéristique essentielle de la maladie, conséquence directe d'une mutation bi-allélique dans le gène *GAA*. S'ensuit le gonflement et la rupture des lysosomes, la désorganisation du trafic intracellulaire et les interrelations membrane-membrane. La conséquence est l'activation du processus de recyclage autophagique dynamique de la cellule et en retour, sa saturation avec l'accumulation de protéines ubiquinées et l'induction de la mort cellulaire.

Bien que la LOPD soit considérée de façon générale comme une myopathie, l'accumulation glyco-génique dans les autres tissus, comme le muscle cardiaque, contribue au spectre clinique. La découverte de nouveaux phénotypes doit rester un défi clinique. En exemple, le système nerveux central semble rarement atteint dans la LOPD. Cependant, dans le

modèle souris *GAA-KO*, des modifications neuropathologiques liées à un excès de dépôt de glycogène sont présentes dans les neurones du système nerveux central, du cervelet, de la moelle épinière et des ganglions sensitifs (Bembi *et al*, 2008b). Chez l'homme, des altérations similaires ont été observées dans la moelle épinière cervicale. Elles peuvent contribuer à la dysfonction respiratoire et aussi à des tableaux neurologiques purs qui ne sont pas encore reconnus. L'augmentation de la survie obtenue dans les formes infantiles doit permettre d'explorer de façon plus extensive les fonctions comportementales et sensorimotrices liées à la maladie.

Quant aux progrès thérapeutiques, ils sont manifestes avec la disponibilité de l'ERT. L'effet de celle-ci est spectaculaire dans les formes infantiles. Son action reste difficile à objectiver sur des périodes relativement courtes, lorsqu'il s'agit d'une forme lentement évolutive. Cette situation amène à recon-

sidérer l'évaluation du traitement dans les maladies neuromusculaires et en particulier à définir les objectifs : devons-nous nous satisfaire d'une stabilisation sous traitement ou devons-nous exiger des améliorations ? Cette question demeure un enjeu, mais il est vraisemblable, compte tenu des connaissances physiopathologiques, que seul un traitement précoce et initié alors que les structures cellulaires sont encore respectées permette à ces patients de conserver un état fonctionnel correct. Ceci ne pourra être prouvé que par des études contre placebo menées à très long terme. La question est en fait beaucoup plus complexe et s'étend à l'ensemble des myopathies : jusqu'à quel point peut-on considérer que la fonction contractile musculaire est réparable ? Doit-on envisager systématiquement des traitements associant une approche spécifique de correction de la cause et une approche régénérative par thérapie cellulaire (par exemple) ?

Résumé

La maladie de Pompe couvre un large spectre phénotypique. C'est une maladie de surcharge lysosomale d'expression ubiquitaire liée à une seule cause : la perte d'activité de l'enzyme α -glucosidase acide par mutation du gène *GAA*. La forme néonatale, d'expression hépato-cardio-pulmonaire, a un pronostic spontané sévère. Les formes plus tardives, manifestes après l'âge de un an, sont d'évolution lente, à expression myopathique et respiratoire. L'avancée des connaissances physiopathologiques et l'existence d'une enzymothérapie substitutive suscitent un intérêt particulier. Le traitement a une efficacité incontestable dans les formes précoces. Les résultats des études cliniques dans les formes tardives ainsi que la connaissance des désorganisations induites par la saturation des processus de stockage glycogénique et la destruction des structures du trafic intracellulaire puis des tissus (en résultant avec perte de fonction) font, en effet, comprendre que l'efficacité thérapeutique est meilleure quand l'enzymothérapie est précoce. Diminuer le délai du diagnostic est nécessaire, ce qui est facilité depuis la disponibilité d'un test biochimique réalisable à partir de sang total prélevé sur papier buvard. Faut-il traiter tous les patients atteints de la forme tardive ? La discussion demeure non tranchée. De nouvelles approches thérapeutiques (pharmacologique et génique) restent à l'étude.

Mots Clés : myopathie - maladie de Pompe - maladie lysosomale - surcharge glycogénique - autophagosome - autophagie - enzymothérapie

Abstract

It seems reasonable to consider Pompe disease as a large spectrum of a single ubiquitous lysosomal dysfunction resulting from enzyme acid alpha-glucosidase defect being more severe in newborn, because of rapid cardiopulmonary and hepatic failure, with a much better prognosis when symptomatic after 12 months age and manifested through slow progressive weakness in skeletal muscles and respiratory functions. Better knowledge in the pathophysiology and the availability of enzyme replacement therapy raised new interests. Efficacy of therapy is dramatic in the early-onset patients, but less evident in the late-onset form, easy to understand considering the glycogen storage would result in the progressive destruction of the cell machineries then tissues and functions. In view to increase the prognosis in the late-onset forms, it is wise to consider starting therapy as far as symptomatic manifestations will appear. Thus a main challenge is to increase precocity in diagnosis. This is now easy through rapid and reliable biochemical tests with sampling of blood dots on filter paper. Is the treatment being recommended in all patients harboring the late-onset form? That a core current discussion. Are alternative therapies in groundwork? New insights in cell trafficking corrections or gene therapy could bring answers.

Keywords : myopathy - Pompe disease - lysosomal storage disease - glycogen storage disease - autophagosome - autophagy - enzyme replacement therapy

REFERENCES

- Angelini C., Semplicini C., *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10 : 338-45
- Bembi B. *et al*, *Neurology*, 2008a, 71S2 : S4-S11
- Bembi B. *et al*, *Neurology*, 2008b, 71S2 : S12-S36
- Bembi B. *et al*, *J Inherit Dis*, 2010, 33 : 727-35
- Bijvoet A.G. *et al*, *Human Mol Genet*, 1998, 7 : 1815-24
- Byrne B.J. *et al*, *Mol Gen Metab*, 2011, 103 : 1-11
- Cardone M. *et al*, *Pathogenics*, 2008, 1 : 6-22
- Carlter R.Y. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 11 : 791-9
- Chamoles N. *et al*, *Clin Chim Acta*, 2004, 347 : 97-102
- Cupler E.J. *et al*, *Muscle Nerve*, 2012, 45 : 319-33
- Database of the Erasmus University, Rotterdam, The Netherland /www.pompecenter.nl
- de Filippi P. *et al*, *Genet Med*, 2010, 12 : 206-11
- Desnuelle C., Salviati L., *Curr Opin Neurol*, 2011, 24 : 443-8
- Fukuda T. *et al*, *Ann Neurol*, 2006, 59 : 700-8
- Güngör D. *et al*, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011, 6 : 34-42
- Hagemans M.L. *et al*, *Brain*, 2005, 128 : 671-7
- Hermans M.M. *et al*, *Hum Mutat*, 2004, 23 : 47-56
- Hesselink R.P. *et al*, *Muscle Nerve*, 2005, 33 : 505-13
- Hobson-Webb L.D. *et al*, *Muscle Nerve*, 2012, 45 : 301-2
- Hoefsloot L.H. *et al*, *Biochem J*, 1990, 272 : 493-7
- Klinge L. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2005, 15 : 24-31
- Kishnani P.S. *et al*, *Genetic in Medicine*, 2006, 8 : 267-88
- Kishnani P.S. *et al*, *Neurology*, 2007, 68 : 99-109
- Kishnani P.S. *et al*, *Mol Genet Metab*, 2010, 99 : 26-33
- Kroos M.A. *et al*, *Neurology*, 2007, 68 : 110-5
- Laforêt *et al*, *Neurology*, 2000, 55 : 1122-8
- Llerena J.C. *et al*, *J Pediatr*, 2009, 155S4 : S47-S56
- Lukacs Z. *et al*, *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33 : 43-50
- Marsden D., Levy H., *Clin Chemistry*, 2010, 56 : 1071-9
- Mc Vie-Wylie A.J. *et al*, *Mol Genet Metab*, 2008, 94 : 448-55
- Nascimbeni A.C. *et al*, *Neurology*, 2008, 70 : 617-26
- National guidelines, Moniteur Belge/Belgisch Staatsblad 11940, 18 02 2011, Ed 2
- Orlikowski D. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 7 : 477-82
- Pagon R. *et al*, *Gene Review-NCBI Bookshelf* /www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/
- Panrenti G., Andria G., *Curr Pharmaceut Biotechnol*, 2011, 12 : 902-15
- Phenix C.P. *et al*, *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107 : 10842-7
- Platt F.M. *et al*, *Acta Paediatr*, 2008, 97 : 88-93
- Porto C. *et al*, *Mol Ther*, 2009, 17 : 964-74
- Raben N. *et al*, *Mol Genet Metab*, 2003, 80 : 159-69
- Raben N. *et al*, *Autophagy*, 2007, 3 : 546-52
- Raben N. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2008, 24 : 3897-908
- Raben N. *et al*, *Mol Genet Metab*, 2010, 101 : 324-31
- Ravaglia S. *et al*, *J Inherit Metab*, 2010, 33 : 737-45
- Regnery C. *et al*, *J Inherit Metab Dis*, 2012, 31 : 141-9
- Richard E. *et al*, *ISBMB Life*, 2011, 11 : 979-86
- Sacconi S. *et al*, *J Neurol*, 2010, 257 : 1730-3
- Shea L., Raben N., *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2009, 47S1 : S42-47
- Slonin A.E. *et al*, *Muscle Nerve*, 2006, 35 : 70-7
- Strothotte S. *et al*, *J Neurol*, 2010, 257 : 91-7
- van Capelle C.I. *et al*, *J Inherit Metab Dis*, 2010a, 33 : 597-602
- van Capelle C.I. *et al*, *Neuromusc Disord*, 2010b, 20 : 775-83
- van Hove J.L. *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93 : 65-70
- van den Hout H. *et al*, *Lancet*, 2000, 356 : 397-8
- van der Beck N.A. *et al*, *J Neurol Sci*, 2008, 275 : 46-50
- van der Ploeg A.T., Reuser, A., *Lancet*, 2008, 372 : 1342-53
- van der Ploeg A.T. *et al*, *New England J Med*, 2010, 257 : 91-7
- Wary C. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2003, 13 : 545-53
- Winchester B. *et al*, *Mol Genet Metabolism*, 2008, 93 : 275-81
- Winkel L.P. *et al*, *J Neurol*, 2005, 252 : 875-84

LEXIQUE

ADN :	acide désoxyribonucléique	GAA :	enzyme α -glucosidase acide
ARN :	acide ribonucléique	GAA :	gène de la protéine GAA
ARNm :	ARN messenger	GAA-KO :	souris modèle avec inactivation du gène GAA
CHO :	cell hamster ovary	IRM :	imagerie en résonance magnétique
CI-MPR :	récepteur mannose-6-phosphate cation indépendant	LOPD :	Late-onset Pompe Disease
CK :	créatine kinase	LOTS :	Etude randomisée à long terme de l'effet de l'ERT
CVF :	capacité vitale forcée	MdP :	Maladie de Pompe
DBS :	dot blood sampling (prélèvement par tache de sang)	rhGAA :	enzyme recombinante
EMA :	European Medical Authority	SFM :	Société Française de Myologie
EOPD :	Early-onset Pompe Disease	SRT :	substance reduction therapy
ERT :	enzyme replacement therapy	TDM :	tomodensitométrie
FDA :	Food and Drug Administration (USA)	6MWT :	test de marche de 6 minutes

Conflit d'intérêt

C. Desnuelle a reçu des fonds, de Genzyme SA, France, pour une recherche épidémiologique sur la maladie de Pompe.

Souris *FRG1* : phénotypes améliorés par ARN interférent

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

De nombreuses maladies génétiques sont liées à l'action de protéines devenues toxiques du fait de mutations. Dans ces cas, les approches de thérapie génique devraient viser non pas à supplémer un gène absent ou déficient, mais à réprimer l'expression de sa toxicité. Le phénomène d'interférence ARN est donc exploité pour réduire la surexpression du gène *FRG1* dans un modèle murin transgénique, créé pour mimer un mécanisme physiopathologique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Cette souris présente des signes cliniques de myopathie. Des micro-ARNs interférents dirigés contre *FRG1* ont été conçus et validés *in vitro*. Puis, ils ont été vectorisés en AAV et administrés par voie intramusculaire en période néonatale. Une forte expression a été observée durant au minimum 14 semaines. L'expression du gène *FRG1* et celle de la protéine ont été fortement diminuées. Les muscles traités sont devenus plus volumineux, les poids de différents groupes musculaires se sont normalisés par rapport aux contrôles sauvages. L'histologie musculaire ne montrait ni fibrose, ni infiltration adipeuse, ni centronucléation. A l'âge adulte, la force globale des membres postérieurs a été accrue par rapport aux contrôles. Cette approche pourrait être étendue à d'autres pathologies liées à l'accumulation, selon un mode dominant, de protéines toxiques.

Wallace LM, Garwick-Coppens SE, Tupler R, Harper SQ, RNA interference improves myopathic phenotypes in mice over-expressing FSHD Region Gene 1 (*FRG1*), *Mol Ther*, 2011, 19(11) : 2048-54

Les approches ciblant les maladies liées à des mutations d'expression dominante ont été moins développées que les approches de supplémentation pour des raisons historiques, conceptuelles ou pratiques. Le développement du concept et des outils de l'interférence ARN est en train de changer ce paysage. Le modèle murin de surexpression du gène *FRG1* a été initialement développé pour démontrer l'implication toxique, mais controversée, de ce gène dans l'étiologie de la FSHD. Indépendamment de ce lien éventuel, ce modèle est intéressant pour produire la preuve de concept de l'efficacité thérapeutique d'une extinction d'un gène toxique. Le bénéfice thérapeutique rapporté ici dans un contexte particulier (injection locale néonatale) a été confirmé dans le même modèle adulte et par voie systémique, soulignant son intérêt dans un traitement à long terme, par voie générale et dans une situation post-symptomatique (Bortolozza *et al*, *Mol Ther*, 2011, 19(11) : 2055-64). Ce bénéfice gagnerait à être confirmé dans des modèles autosomiques dans lesquels l'extinction de l'allèle muté toxique dominant permettrait l'expression suffisante de l'allèle sain. L'approche d'extinction spécifique reste bien sûr confrontée à des problèmes classiques de thérapie génique : vectorisation et son immunogénicité, persistance de l'effet, toxicité des molécules... Mais son impact direct, quasiment pharmacologique, sur une molécule, un mécanisme, un dysfonctionnement pourrait lui donner une place dans un arsenal thérapeutique dédié aux maladies génétiques dominantes.

Génétique

LGMD1E : étiologie révélée par les biopsies musculaires

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Un *locus* génétique a été identifié en 1997, sur le chromosome 6q23, chez une grande famille américaine présentant une forme autosomique dominante de dystrophie musculaire des ceintures associant une myopathie squelettique et cardiaque. Cette dystrophie des ceintures a été ensuite codée et appelée LGMD1D (selon *Online Mendelian Inheritance in Man* ou *OMIM*) ou LGMD1E (selon le « *Human Gene Nomenclature Committee* » ou *HGNC*). Les auteurs ont utilisé la technique de microdissection laser couplée à une analyse protéomique par spectrométrie de masse pour analyser le contenu des inclusions cytoplasmiques présentes dans la

Voilà un mystère résolu ! En effet, Messina *et al* (*Am J Hum Genet*, 1997) avaient décrit une nouvelle forme de cardiomyopathie dilatée associée à des défauts de conduction cardiaque et à une dystrophie musculaire dans une grande famille et identifié un *locus* sur le chromosome 6q23. Cette forme de cardiomyopathie CMD1F a ensuite été également associée aux dystrophies des ceintures LGMD1D/1E, sachant qu'actuellement LGMD1D est liée au *locus* 7q36 et LGMD1E au *locus* 6q23 (*GeneTable of Neuromuscular Disorders*, 2012 - www.musclegenetable.org). Mais jusqu'à ce jour,

Jean-Thomas Vilquin
UM 76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
Jt.vilquin@institut-
myologie.org

Gisèle Bonne
UM 76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
g.bonne@
institut-myologie.org

biopsie d'un patient de cette famille. L'analyse bioinformatique des résultats de spectrométrie de masse a identifié la desmine comme étant le constituant majeur de ces inclusions. Certaines de ces inclusions desmine étaient positives pour le marquage ménadione caractérisant les corps réducteurs, révélant ainsi que ces derniers ne sont pas uniquement liés à des mutations *FHL1*. Le séquençage du gène *DES* codant la desmine chez ce patient et chez d'autres individus atteints de la famille a identifié l'origine génétique de la LGMD1E supposée être liée au chromosome 6q23. Il s'agit d'une mutation du site donneur d'épissage de l'intron 3 (IVS3+3A>G) du gène de la desmine, gène localisé sur le chromosome 2q35.

Greenberg SA, Salajegheh M, Judge DP, Feldman MW, Kuncl RW, Waldon Z, Steen H, Wagner KR. Etiology of limb girdle muscular dystrophy 1D/1E determined by laser capture microdissection proteomics, Ann Neurol, 2012, 71(1) : 141-5. doi: 10.1002/ana.22649

ce *locus* n'a été identifié dans aucune autre famille présentant des signes cliniques similaires et aucune mutation de gènes présents dans cette région chromosomique n'avait été identifiée dans cette famille. Greenberg *et al* ont étudié un membre de la famille présentant, après 15 ans d'évolution, des inclusions cytoplasmiques à la biopsie musculaire. La microdissection laser de ces inclusions suivie d'une analyse de leur contenu en protéines par spectrométrie de masse a révélé que leur constituant majoritaire était la desmine. Ces inclusions de desmine sont dues à une mutation du gène *DES*. Cette approche protéomique à partir de biopsies musculaires a été utilisée avec succès pour d'autres pathologies neuromusculaires présentant des inclusions cytoplasmiques, notamment l'identification de mutations *FHL1* dans la myopathie à corps réducteurs.

LGMD1D : défaut fonctionnel d'une co-chaperone identifié

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Il y a plus de 10 ans, la dystrophie musculaire des ceintures de type 1D (LGMD1D) avait été liée au *locus* 7q36, mais sa cause génétique était restée inconnue. Les auteurs de cette étude ont étudié 9 familles atteintes de provenance différente (Finlande, Etats-Unis, Italie). Ceci leur a permis d'identifier 4 mutations faux-sens dominantes ayant entraîné des changements d'acides aminés p.Phe93Leu ou p.Phe89Ile. La protéine concernée est la co-chaperone DNAJB6 s'exprimant de façon ubiquitaire. DNAJB6 est membre de la famille des protéines DNAJ/HSP40 régulant l'activité des chaperones moléculaires. Des tests fonctionnels *in vivo* ont montré que les mutations causent un effet dominant toxique impliquant spécifiquement l'isoforme cytoplasmique de DNAJB6. Des études *in vitro* ont établi que la demi-vie de la protéine mutée, mais aussi sauvage, était augmentée, inhibant l'effet protecteur anti-aggrégats de cette dernière. Les auteurs ont par ailleurs montré une interaction entre DNAJB6 et des membres du complexe CASA, dont la protéine BAG3 (impliquée dans la myopathie myofibrillaire) fait partie. Ces résultats suggèrent que la pathogénèse de la LGMD1D est due à la fonction déficiente de la chaperone. Ils démontrent une fois de plus que des mutations dans des gènes exprimés ubiquitairement entraînent des défauts spécifiques d'un tissu, d'une isoforme protéique et d'un compartiment cellulaire.

Sarparanta J, Jonson PH, Golzio C, Sandell S, Luque H, Screen M, McDonald K, Stajich JM, Mahjneh I, Vihola A, Raheem O, Penttilä S, Lehtinen S, Huovinen S, Palmio J, Tasca G, Ricci E, Hackman P, Hauser M, Katsanis N, Udd B, Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone DNAJB6 cause limb-girdle muscular dystrophy, Nat Genet, 2012 Feb 26

L'étude présentée décrit pour la 1^{re} fois des mutations dans le gène codant la protéine co-chaperone DABJN6. Elle élucide les causes génétiques de la LGMD1D, une myopathie dominante d'apparition tardive. Des mutations hétérozygotes faux-sens touchant un résidu phénylalanine ont été identifiées chez 9 familles de patients provenant des Etats-Unis (p.Phe89Leu), de Finlande et d'Italie (p.Phe93Ileu). Ces mutations sont localisées dans le domaine riche en résidus glycine et phénylalanine de la protéine. Afin d'identifier leurs conséquences, les auteurs se sont tournés vers des études complémentaires *in vitro* (transfections de cellules) ainsi qu'*in vivo* (génération de mutants poisson zèbre). De façon très intéressante, les résultats obtenus montrent un effet dominant délétère de l'allèle muté sur l'allèle sauvage entraînant une altération de la fonction « anti-aggrégats » de la protéine DNAJB6, exercée spécifiquement par l'isoforme cytoplasmique. La LGMD1D rejoint donc le groupe, sans cesse croissant, de maladies dont le mécanisme pathogénique implique une dysfonction du processus d'autophagie (dont le rôle est de débarrasser la cellule de ses organelles et protéines défectueuses) entraînant des accumulations protéiques. Cette étude très complète permet de relier les mécanismes impliqués dans la LGMD1D et la myopathie myofibrillaire due à des mutations du gène codant la protéine BAG3, une autre co-chaperone interagissant avec DABJN6 et jouant vraisemblablement un rôle dans la LGMD1D.

Valérie Allamand
UM 76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
v.allamand@
institut-myologie.org

DMD : impact neurocognitif du site mutationnel

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

L'existence d'une atteinte cognitive non progressive est connue chez un certain nombre de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Une étude, menée par une équipe italienne, a évalué le rôle des mutations du gène de la dystrophine (*DYS*) affectant les isoformes cérébraux sur la détermination de profils neuropsychologiques spécifiques. Quarante deux enfants d'âge scolaire (6 à 12 ans) atteints de DMD ont été inclus. Ils ont été répartis en deux groupes selon la localisation des mutations sur le gène *DYS* : 17 enfants porteurs de mutations à l'extrémité 5' du gène (« DMD proximale ») et 25 porteurs de mutation à l'extrémité 3' (« DMD distale »). Tous ont été soumis à une batterie de tests ciblant un large éventail de fonctions intellectuelles, linguistiques et neuropsychologiques. Chez ces enfants DMD, le quotient intellectuel global était approximativement une déviation standard au-dessous de la moyenne de la population générale. Comparés aux patients « DMD proximale » chez lesquels l'isoforme protéique cérébrale de 140 kDa ou Dp 140 n'est pas impliqué, les patients « DMD distale » (impliquant Dp140) sont en général plus sévèrement atteints et présentent des profils neurocognitifs différents. Les patients DMD porteurs de mutations localisées dans la partie distale du gène *DYS* montrent des atteintes spécifiques des fonctions visuospatiales et de la mémoire visuelle, lesquelles semblent intactes chez les patients DMD avec mutations dans la partie distale de *DYS*. Enfin, une atteinte plus importante du processus syntaxique est observée chez ces patients « DMD distale ».

D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, Comi GP, Magri F, Del Bo R, Guglieri M, Molteni M, Turconi AC, Bresolin N, Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site, Pediatric Neurology, 2011, 45 : 292-9

La présence de troubles cognitifs dans la DMD est classiquement rapportée dans 25 à 30% des cas. Les données de la littérature soulignent des difficultés de mémoire à court terme (auditivo-verbale), de mémoire visuelle (visuo-spatiale), de compréhension syntaxique et des fonctions exécutives (planification de l'action). Cette fréquence élevée de troubles a induit des travaux visant à établir des liens entre le défaut génétique et l'atteinte cognitive. Les résultats sont convergents et montrent, comme dans la présente étude, l'existence d'une corrélation génotype/phénotype entre les mutations de la partie distale du gène et l'atteinte neurocognitive, impliquant Dp71 (Daoud *et al*, 2009 ; Desguerre *et al*, 2009) ou Dp140 (Bardoni *et al*, 2000 ; Desguerre *et al*, 2009 ; Felisari *et al*, 2000 ; Moisard *et al*, 1998 et 2000 ; Wingeier *et al*, 2011). Le retentissement neurocognitif du site mutationnel a aussi été étudié chez la souris. En l'absence de souris modèle uniquement déficiente en DP140, des recherches ont été effectuées chez la souris déficiente en Dp71 non dystrophique (travaux de C. Vaillend présentés lors du Groupe de Réflexion et d'Action « Dystrophinopathies », en mai 2011). Les études chez les souris révèlent une atteinte des fonctions cognitives spécifiques (difficultés d'apprentissage spatial, impulsivité des réponses) et des troubles comportementaux non-cognitifs (réduction du comportement exploratoire, désintérêt progressif pour l'exploration d'objets). Un défaut de la plasticité synaptique des neurones de l'hippocampe et une altération de la maturation synaptique pourraient être en cause.

Une preuve convaincante pour le saut d'exon dans la DMD

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

Le traitement par saut d'exon dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) vise à transformer une DMD en dystrophie musculaire de Becker (DMB). Il permettrait une amélioration clinique substantielle. Afin d'évaluer cette approche, 17 patients DMB âgés de 10 à 76 ans ont été étudiés. Ils ont été répartis en 3 groupes, correspondant au génome qui sera potentiellement obtenu chez les patients DMD après traitement par saut d'exon. Il s'agit de délétions d'un ou de plusieurs exons : 51 (modèle 51), 53 (modèle 53) ou une large délétion 45-55 (modèle MS). Ces mutations représentent 83% des possibilités thérapeutiques des DMD par saut

Les DMD et DMB sont liées à une mutation dans le gène de la dystrophine. Dans la DMD, le cadre de lecture est interrompu, d'où la quasi absence de protéine et un phénotype très sévère. Dans la DMB, le respect du cadre de lecture permet la production, en quantité diminuée, d'une dystrophine anormale structurellement mais partiellement fonctionnelle. Il en résulte un phénotype moins sévère que dans la DMD. D'où l'intérêt de transformer un génotype DMD en DMB par la technique du saut d'exon. Le but de cette étude est d'analyser les phénotypes et la production de dystrophine

Christian Réveillère

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

Françoise Chapon

Professeur des
Universités
Praticien Hospitalier,
Consultations
neuromusculaires,
CHU Caen
chapon-ff@chu-caen.fr

LU POUR VOUS

d'exon. Parmi les 17 patients, 4 sont asymptomatiques, 12 sont modérément atteints et un sévèrement (modèle 53). Une quantification de la dystrophine a été effectuée. Par technique immunohistochimique et analyse semi-quantitative, les 17 cas montrent un taux moyen de dystrophine de 50 à 100% par rapport au contrôle. Il existe une corrélation inverse entre sévérité clinique et taux de dystrophine. Le taux de dystrophine est significativement plus élevé dans le modèle 51 que dans le 53. L'étude biochimique chez 2 cas de chacun des groupes modèles 51 et 53 montre une quantité moyenne de dystrophine de 65 à 83%. Le patient DMB ayant le phénotype le plus sévère possède le taux de dystrophine le plus bas. Les protéines associées à la dystrophine ont été étudiées, montrant un taux plus élevé de bêta-dystroglycane et d'oxyde nitrique synthétase neuronale (nNOS) dans les formes cliniquement moins graves.

Anthony K, Cirak S, Torelli S, Tasca G, Feng L, Arechavala-Gomez A, Armaroli A, Guglieri M, Straathof CS, Verschuuren JJ, Aartsma-Rus A, Helderman-van den Enden P, Bushby K, Straub V, Sewry C, Ferlini A, Ricci E, Morgan JE, Muntoni F, Dystrophin quantification and clinical correlations in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials, Brain, 2011, 134 : 3547-59

chez des patients BMD correspondant aux phénotypes attendus lors d'un traitement de patients DMD par saut d'exon. Les données de la population étudiée (âge du sujet, âge d'apparition des symptômes, durée d'évolution....), bien que disparates, sont sans relation avec les différents phénotypes. La dystrophine est étudiée par immunohistochimie chez tous les patients, mais seulement chez 6 cas par biochimie (notamment pas chez le seul cas cliniquement sévère). Une cohorte plus importante pourrait affiner les comparaisons. Cependant, un seuil d'au moins 40% de dystrophine est observé dans les formes asymptomatiques et modérées, résultat encourageant pour les essais cliniques. L'étude des protéines associées à la dystrophine confirme l'importance fonctionnelle de certaines unités du complexe dystrophine-protéines. Ces unités sont altérées par les mutations annulant l'expression de protéines intervenant dans l'intégrité membranaire ou le flux sanguin à l'effort.

Atteinte sévère de la substance blanche dans les DM

LEÏLA AZZARO

COMMENTAIRE

Les dystrophies myotoniques de types 1 et 2 (DM1 et DM2) sont des pathologies multisystémiques progressives avec d'importantes lésions cérébrales. Une équipe allemande a comparé, par IRM 3 T (T1, T2, tenseur de diffusion), 22 patients DM1 et 22 patients DM2 bien caractérisés sur le plan clinique et neuropsychologique à un groupe contrôle sain. L'atteinte est plus importante et plus sévère dans les DM1. Les anomalies de la substance blanche (SB) cérébrale comportent au premier plan des atteintes frontales dans les 2 types de DM. Les lésions temporales sont présentes uniquement dans les DM1. La SB est diminuée dans tous les lobes cérébraux, le tronc cérébral et le corps calleux dans les 2 types de DM, alors que la substance grise (SG) (cortex, thalamus, putamen) n'est atteinte que dans la DM1. Les fibres nerveuses sont lésées dans l'ensemble des structures cérébrales, aussi bien pour la DM1 que pour la DM2. Les voies motrices centrales sont exclusivement atteintes dans la DM1. L'association entre atteinte de la SB, âge du patient et durée d'évolution évoque un processus de destruction de la myéline et/ou une perte axonale. La prédominance des atteintes de la SB sur celles de la SG, pourrait aller à l'encontre d'une dégénérescence wallérienne comme cause principale de lésions de la SB dans la DM.

Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, Roeske S, Mirbach S, Anspach C, Schneider-Gold C, Betz RC, Helmstaedter C, Tittgemeyer M, Klockgether T, Kornblum C, The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease, Brain, 2011, 134: 3527-43

Cette étude montre l'implication des voies thalamo-corticales et des connections préfrontales dans les troubles comportementaux et cognitifs de la DM1 et de la DM2. Celle des voies motrices est uniquement observée dans la DM1. L'atteinte majeure du corps calleux, observée dans la forme congénitale de DM1, touche à un degré moindre la DM2, lésant le système limbique impliqué dans le comportement et l'émotion. Les lésions de la SG (exclusivement dans la DM1), seraient liées au jeune âge du groupe, conséquence du début précoce de la maladie. A l'atteinte motrice musculaire s'associe une atteinte motrice centrale avec dans la DM1, atteinte du bras postérieur de la capsule interne et dans les DM1 et DM2, celle de la capsule externe. Chez les patients DM1 et DM2, les déficits neuropsychologiques liés à une atteinte frontale, notamment les troubles visuo-spatiaux et exécutifs classiques, sont mineurs pour 2 raisons : tests utilisés n'étudiant pas la motricité et biais de recrutement des patients. L'intensité de la dépression semble inversement corrélée à la durée d'évolution de la maladie et à l'extension des lésions de la SB. Une dépression modérée touche 1/3 des patients. Elle serait plutôt réactionnelle qu'organique. La fatigue et la somnolence (70% des cas) résulteraient davantage d'une atteinte du système nerveux central que d'une hypoventilation nocturne. Des corrélations entre le nombre de répétitions CTG et l'étendue des lésions cérébrales ont été retrouvées.

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

Extension des collaborations entre Europe et Amérique Latine : naissance du GrELAM

NORMA BEATRIZ ROMERO, EDMAR ZANOTELI, J. ANDONI URTIZBEREA et al

L'intérêt pour l'étude des maladies neuromusculaires en Amérique Latine s'est accru ces dix dernières années. Des collaborations entre l'Europe et certains pays latino-américains ont été établies. Chaque année depuis 2008, se tient l'Ecole d'Eté de Myologie Euro-Latino-Américaine (EVELAM). Cet enseignement s'est déroulé respectivement au Chili, en Uruguay, en Argentine et en décembre dernier, au Brésil. Lors de cette session à São Paulo, la création du « Groupe Euro-Latino-Américain de Myologie » (GrELAM) a été entérinée. L'objectif est la promotion et le développement des collaborations entre l'Europe et l'Amérique Latine.



EVELAM du 8 au 10 décembre 2011 à São Paulo (Brésil).

© D.R.

Collaborations entre Europe et Amérique Latine

Depuis plusieurs années, des collaborations bilatérales ont été établies entre pays européens et d'Amérique Latine : par exemple, le Programme de coopération ECOS-SECyT France-Argentine sur la « Caractérisation clinique, génétique et morphologique des myopathies congénitales de type centronucléaire ».

Ce projet, d'une durée de 3 ans, a été réalisé côté argentin par Ana Lia Taratuto, Soledad Monges, Fabiana Lubienski (FLENI et H. Garrahan) et côté français par Pascale Guicheney, Marc Bitoun et Norma B. Romero.

Depuis 2001, Gillian Butler-Browne et son équipe tissent des liens de collaboration avec Wilson Savino et son laboratoire à la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz, Rio de Janeiro).

L'objectif est la compréhension d'une part, des mécanismes physiopathologiques présents dans la dystrophie musculaire de Duchenne et d'autre part, des stratégies thérapeutiques. Des financements d'Arcus (région Ile de France), ainsi que les accords bilatéraux Capes/ Cofecub, Inserm/Fiocruz, CNPq/ Inserm et Inserm-UPMC ont été accordés pour ces recherches.

Une collaboration, pour l'étude des dysferlinopathies et autres dystrophies des ceintures a été établie entre le Département de Génétique Médicale et l'Inserm UMRS 910, AP-HM, Hôpital de la Timone à Marseille (Nicolas Levy, Martin Krahn) et la Faculté de Médecine de l'Université du Chili (Jorge A. Bevilacqua). Le projet « caractérisation clinique et génétique des dysferlinopathies et pathologies liées dans la population chilienne », financé par la *Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnología du Chili* (FONDECYT), permet le transfert des technologies dans les domaines cliniques et dans la recherche fondamentale.

Au cours de la dernière décennie, il est clair que l'étude des maladies neuromusculaires a suscité un intérêt grandissant chez de jeunes médecins ainsi que chez des biologistes et chez des chercheurs dans les pays d'Amérique Latine. Déjà, dès les années 1970-1980, des groupes de spécialistes ont réussi à développer la prise en charge spécialisée des malades atteints d'affections neuromusculaires et en particulier, à instaurer l'étude des biopsies musculaires par histoenzymologie et microscopie électronique. Une recherche fondamentale et appliquée dans des domaines particuliers de la myologie s'est également développée. Des équipes multidisciplinaires composées de neurologues, de pédiatres, de neuropathologistes, de chirurgiens orthopédistes, de biologistes et de généticiens ont introduit les techniques nouvelles et déployé sur place les méthodes nécessaires au diagnostic clinique, à l'imagerie musculaire, ainsi que les premières analyses en génétique moléculaire.

Norma Beatriz Romero

Institut de Myologie,
GHU Pitié-Salpêtrière,
Paris

Professeur
Honoris Causa de
l'Université UCC,
Córdoba, Argentine

Edmar Zanoteli

São Paulo, Brésil

Jorge A. Bevilacqua

Santiago, Chili

Alberto Rosa

Córdoba, Argentine

Mario Medici

Montevideo, Uruguay

Gillian Butler-Browne

Institut de Myologie,
GH Pitié-Salpêtrière, Paris

J. Andoni Urtizberrea

Hôpital Marin de Hendaye,
France

« Ecoles d'Été de Myologie » en Amérique du Sud

Pour la formation des jeunes professionnels et le développement de collaborations entre les différents partenaires, il convient d'abord de souligner que nombre de médecins et de biologistes latino-américains ont participé à la « Summer School of Myology » (Ecole d'Été de Myologie) de l'Institut de Myologie, à Paris, depuis sa création en 1997. Plusieurs de ces médecins sont, aujourd'hui, devenus de jeunes « leaders » et participent au développement de la discipline dans leurs pays respectifs. Il est également important de signaler qu'au cours de ces quatre dernières années, des « Ecoles d'Été de Myologie » se sont déroulées en Amérique du Sud. Ces réunions sont connues sous le nom d'EVELAM « Escuela de Verano Euro-Latino-Americana ». Les 3 premières sessions d'EVELAM ont eu lieu à Santiago (Chili) en 2008, à Montevideo (Uruguay) en 2009 et à Córdoba (Argentine) en 2010. Tout récemment, du 8 au 10 décembre 2011, la dernière session EVELAM s'est tenue dans la ville de São Paulo au Brésil. La réalisation de cette Ecole de Myologie au Brésil a été considérée par tous comme un signe fort du développement régional de la myologie. En effet, des réunions scientifiques spécifiquement dédiées aux maladies neuromusculaires étaient rares dans ces pays.

A cette session d'EVELAM, étaient présents plus de 160 participants dont des neurologues, des neuropédiatres, des biologistes, des généticiens, des neuropathologistes, des physiothérapeutes et des spécialistes en médecine physique en provenance du Chili, de l'Uruguay, du Mexique, du Paraguay, d'Argentine, d'Espagne, d'Italie, de France, ainsi que des Brésiliens venus de différentes régions du pays. EVELAM 2011 a compté pas moins de vingt conférences données par des spécialistes internationalement reconnus tels qu'Enrico Bertini (Italie), Eduardo Tizzano (Espagne), Ana Lia Taratuto (Argentine), Alberto Dubrovsky (Argentine), Mario Medicis (Uruguay), Jorge A. Bevilacqua (Chili), J. Andoni Urtizbera (France), Norma Beatriz Romero (France), ainsi qu'Umbertina C. Reed, Juliana Giannetti, Mariz Vainzof, Mayana Zatz, Alexandra Pruffer et Edmar Zanoteli pour le Brésil.

Le grand nombre de participants montre bien l'intérêt accru pour l'étude des maladies neuromusculaires en Amérique Latine, notamment en ce qui concerne les nouvelles perspectives dans le diagnostic et les traitements hautement spécialisés ayant émergé ces dernières années.

L'intégration de tous ces professionnels latino-américains à la communauté des experts internationaux donne la possibilité de discuter de cas cliniques

pour lesquels le diagnostic est difficile. Elle fournit, par ailleurs, l'occasion de programmer des études en collaboration.

GrELAM, une nouvelle étape dans les échanges euro-latino-américains

Afin de renforcer et de perpétuer ces coopérations, ainsi que les échanges établis entre les groupes des différents pays, la création d'une association régie par la loi 1901, ayant pour nom **GrELAM** « Groupe Euro-Latino-Américain de Myologie » a été entérinée lors de la session à São Paulo. Cette association a pour objet essentiel la promotion et le développement des collaborations entre l'Europe et l'Amérique Latine en matière de myologie. Elle vise notamment à favoriser la formation des jeunes médecins et des biologistes par le biais d'un enseignement annuel apporté par EVELAM (Ecole d'Été Euro-Latino-Américaine de Myologie) et d'un programme d'échanges multilatéraux pour les étudiants et les enseignants. L'association contribuera également à la constitution de registres communs de cohortes de patients neuromusculaires qui pourront éventuellement participer à des protocoles de recherche clinique, grâce au développement et à l'utilisation de méthodes diagnostiques appropriées.

Cette nouvelle association permettra de franchir une nouvelle étape dans la mise en place de programmes d'échanges multilatéraux entre Europe et Amérique Latine.

Constitution de l'Association GrELAM

Président d'honneur Michel Fardeau (France),
Vice-présidents d'honneur Ana Lia Taratuto (Argentine),
Carmen Navarro (Espagne), Fernando Tomé (France-Portugal), Mario Medicis (Uruguay).

Conseil d'administration et intégrants des différentes commissions de travail : Norma Beatriz Romero (Président), J. Andoni Urtizbera (Trésorier), Ana Cobo (Secrétariat du trésorier), Enrico Bertini (Italie), Montse Olivé (Espagne), Eduardo Tizzano (Espagne), Edmar Zanotelli (Brésil), Alberto Rosa (Argentine), Jorge A. Bevilacqua (Chili), Mariz Vainzof (Brésil), Susana Quijano-Roy (France), Graciela Barros (Uruguay), Maria Pia Gallano (Espagne), A. Lopez de Munain (Espagne), Soledad Monges (Argentine), Fabiana Lubiencki (Argentine), Dirk Fischer (Allemagne), Rebeca Valdebenito (Chili), Juliana Gurgel-Giannetti (Brésil), Mayana Zatz (Brésil), Alberto Dubrovsky (Argentine), Marcelo Rugiero (Argentine), Javier Linzoain (Argentine), Gisèle Bonne (France).

L'Association compte également une quarantaine de membres fondateurs. Les personnes désirant se joindre à cette « aventura miológica » seront les bienvenues et peuvent nous contacter par email : andoni.urtizbera@hnd.aphp.fr ou nb.romero@institut-myologie.org

Réseau TREAT-NMD, 2^e Conférence Internationale à Genève

LISA CUKIERMAN

Pour sa deuxième édition, la Conférence Internationale TREAT-NMD a réuni à Genève, en novembre dernier, plus de 200 participants autour de questions clés sur la recherche et les avancées dans les maladies neuromusculaires. Elle a aussi permis de faire un point sur le développement de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire.

La 2^e Conférence Internationale TREAT-NMD, co-organisée avec la fondation Progena, une association suisse de patients atteints de maladies génétiques rares, s'est déroulée à Genève du 8 au 11 novembre 2011. A cette occasion, plus de 200 cliniciens, chercheurs, patients, représentants d'associations de patients et industriels se sont réunis autour d'un programme scientifique riche en avancées dans les maladies neuromusculaires (MNM) rares.

Recherche translationnelle dans les MNM

Des forums de patients et d'industriels ont ouvert cette conférence qui était notamment consacrée aux progrès de la recherche translationnelle et de la prise en charge dans les MNM. Ont aussi été abordés l'histoire naturelle de ces maladies, les technologies émergentes et les avancées de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire. Chaque session scientifique était clôturée par une discussion permettant des échanges entre participants. Et ce, dans le but de favoriser la mise en place de nouvelles collaborations entre les différents acteurs. Le réseau TREAT-NMD est dédié au développement d'outils facilitant le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique dans les MNM.

Ce thème a été l'objet de la session consacrée à la recherche translationnelle. Celle-ci mène de la recherche aux essais cliniques tant pour la mise au point de nouvelles thérapies que pour le développement de nouveaux modèles animaux, de méthodes de mesures fonctionnelles ou de registres internationaux.

Thérapie génique et thérapie cellulaire

Un accent particulier a été mis sur le développement de la thérapie génique ou de la thérapie cellulaire dans les MNM rares. Un essai de thérapie génique dans la dystrophie musculaire de Becker et la myosite à corps d'inclusion sporadique a été présenté par J. Mendell (États-Unis). En cours de recrutement de participants, il vise à apporter le gène de la follistatine pour bloquer la voie de signalisation de la myostatine. L'objectif est d'améliorer la force et la masse musculaires. Une étude préclinique (T. Voit, France) dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) utilise un système de snARN U7 optimisé entraînant le saut d'exons. Un essai de phase I avec cette même approche de saut d'exons est prévu chez l'homme pour 2013-2014. Un point a également été fait sur les stratégies et les essais cliniques en cours avec des oligonucléotides antisens dans : la DMD avec la molécule GSK2402968/PRO051 (laboratoires GSK et Prosensa), l'amyotrophie spinale proximale et la DM1 avec deux molécules, respectivement ISIS-SMNRx et ISIS-DMPKRx (laboratoires Isis Pharmaceuticals). En thérapie cellulaire, des travaux ont fait état de l'identification de cellules souches pluripotentes humaines capables de se différencier en cardiomyocytes. Pour développer toutes ces stratégies thérapeutiques, il est important de connaître le diagnostic précis des patients. A cet effet, a été créé le projet NMD-chip, initié par l'AFM, financé par l'Union Européenne et coordonné par N. Lévy (France). Le but est de développer et de valider de nouveaux outils diagnostiques comme les puces à ADN, plus sensibles, plus fiables et plus efficaces dans les MNM. Créé en 2007 grâce à un financement européen de 5 ans, le réseau TREAT-NMD recherche à présent d'autres financements. Une des réussites majeures de ce réseau est d'avoir facilité les collaborations internationales entre groupes de recherche, ce qui est essentiel pour amener en clinique de nouvelles thérapies des maladies neuromusculaires.



© D.R.

Lisa Cukierman
MyoInfo, AFM, Evry
lcukierman@
afm.genethon.fr

Pour en savoir plus :
<http://www.treat-nmd-conference.org/introduction/about-treat-nmd/>

DMD et saut d'exon thérapeutique

Leçon n°2 : réalisations et perspectives



JEAN-CLAUDE KAPLAN

Le précédent « Clin d'œil » a traité des principes de la stratégie du saut d'exon thérapeutique (SET) appliquée aux dystrophinopathies. Voici à présent un aperçu des réalisations concrètes et des perspectives⁽¹⁾.

Le SET de première génération

• Expérimentation préclinique

L'expérimentation préclinique s'est étendue sur près d'une décennie au cours de laquelle les expériences ont été effectuées *ex vivo* et *in vivo* sur des modèles animaux : souris *mdx* chez laquelle il faut sauter l'exon 23 ; chien *GRMD* chez lequel le rétablissement de la phase exige l'exclusion des exons 6 à 8 ou 6 à 9. Les séquences antisens (AON) utilisées sont des oligoribonucléotides **nus** (non enrobés ni vectorisés). Deux types de molécules ont émergé : les dérivés dits **2'0-méthyl phosphorothioate (2'OPM)** produits par ProSensa/GSK⁽²⁾ et les dérivés **phosphorodiamidates de morpholino-oligonucléotides (PMO)** produits par Avi-Bio Pharma⁽³⁾. Ces composés sont non toxiques aux doses actives, ils diffusent dans les cellules musculaires après injection locale ou systémique (sous-cutanée ou intraveineuse)⁽⁴⁾. Le ciblage a bénéficié des progrès contemporains dans la connaissance des mécanismes complexes de l'épissage, permettant une optimisation des différentes cibles possibles.

L'efficacité biologique est évaluée par la proportion d'ARN messagers portant le saut d'exon désiré et surtout par l'expression de la quasi-dystrophine en immunohistologie et en *western-blot*⁽⁵⁾. **L'efficacité thérapeutique** est difficile à évaluer de manière objective et quantifiable. Elle repose sur l'évolution du processus dystrophique et sur la récupération fonctionnelle. Sur le long terme des améliorations spectaculaires ont été obtenues, en particulier chez le chien⁽⁶⁾, au prix d'une administration IV pendant plusieurs mois. Une ombre importante au tableau : ces produits de première génération ne réparent pas le cœur.

• Essais cliniques : un problème de phase

Les preuves de principe (ou POC pour *Proof of Concept*)⁽⁷⁾ obtenues chez l'animal ont été assez convaincantes pour envisager de passer aux essais cliniques. Le choix initial s'est porté sur le **SET de l'exon 51** qui corrige potentiellement les délétions

45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52 (au total 13% des DMD par délétion). Dans les six cas de figure, la quasi-dystrophine obtenue est supposée capable de corriger le phénotype, au moins en partie. En effet, la région manquante est située dans une zone non-essentielle (*rod domain*, répétitions 17 à 20). Un autre argument est la rareté et la bénignité des cas de BMD dus à une délétion spontanée identique à l'un des six patrons correcteurs. Les essais cliniques d'innocuité (**phase I**) ont été effectués en deux temps : d'abord par voie locale intra-musculaire (2'OPM⁽⁸⁾, PMO⁽⁹⁾), puis par voie systémique (2'OPM en sous-cutané⁽¹⁰⁾ et PMO en IV⁽¹¹⁾). Ces essais ont démontré l'innocuité du produit à des doses où l'effet biologique attendu est obtenu. Cependant le degré d'expression est variable selon les patients, comme s'il y avait des bons et des mauvais répondeurs. Les facteurs en cause dans l'inégalité des réponses sont encore inconnus. Néanmoins, au vu des premiers résultats encourageants de plus en plus d'essais cliniques sont mis en place⁽¹²⁾. Ils comportent des protocoles contrôlés avec placebo et double *insu* (phase II voire III), sur des cohortes plus importantes, avec des doses supérieures administrées de façon prolongée, mais visant toujours l'exon 51⁽¹³⁾. Il est aussi envisagé d'attaquer d'autres exons (44, 45, 53, 52, 55).

Et le SET de seconde génération ?

Le SET de seconde génération n'est pas encore arrivé en clinique. Les efforts visant à surmonter les obstacles inédits, apparus avec le SET de première génération, n'ont pas encore dépassé le stade de l'expérimentation préclinique. Il y a de nombreux fers au feu. Parmi les axes les plus importants figurent notamment : **l'optimisation de l'adressage cellulaire** (noyau) et tissulaire (myocarde) par conjugaison des AON avec des motifs peptidiques spécifiques agissant comme des capacités de perméation⁽¹⁴⁾ ; le **multiskipping**, véritable dispositif passe-partout convenant à un maximum de délétions différentes⁽¹⁵⁾ ; **la pharmacocinétique, le métabolisme et la toxicité à long terme** des « AON-médicaments ». C'est pour contourner ce problème pharmacologique qu'une stratégie totalement différente de SET a été proposée. Elle cherche à insérer dans les cellules musculaires un dispositif produisant en

permanence *in situ* la séquence antisens génératrice du SET désiré. Ceci semble être une prouesse chimérique, pourtant le résultat attendu est obtenu si cette séquence est camouflée dans un petit ARN naturel, le **snRNA U7** (impliqué dans la maturation des transcrits d'histone), lui-même pourvu d'une séquence additionnelle ciblant spécifiquement l'appareil du spliceosome. Pour que ce « cheval de Troie » atteigne un maximum de cellules, il est nécessaire de le vectoriser dans un virus de type AAV^[16]. La preuve de principe a été apportée, dès 2004, par injection intra-musculaire chez la souris *mdx*^[17], depuis elle a fait ses preuves par administration systémique^[18]. Avant de passer à la clinique, il faut résoudre l'épineux problème du vecteur viral. Les nombreux sous-types d'AAV diffèrent dans leur efficacité, leur adressage et leur immunogénicité^[19]. Un cran supérieur est atteint dans la stratégie **d'autocytogénéthérapie** où le dispositif décrit ci-dessus est intégré *ex vivo* dans une cellule souche myogénique provenant du malade lui-même. Réinjectées chez le malade par voie systémique, ces cellules corrigées devraient coloniser tous les muscles et, en fusionnant avec les cellules résidentes, fournir des antisens à tous les noyaux du syncytium musculaire, ceci sans la moindre réaction immunitaire. La preuve de principe de cette stratégie a été fournie dès 2007^[20]. Le passage à l'expérimentation humaine de ce procédé, en théorie idéal, achoppe

pour le moment sur deux obstacles : le vecteur de transduction est obligatoirement un lentivirus^[21], offrant l'avantage d'assurer une expression stable mais comportant le risque inhérent à tous les vecteurs lentiviraux, même sous la forme sécurisée dite SIN (*Self-INactivating vector*) ; le problème de l'obtention en culture d'une quantité adéquate de cellules progénitrices à potentiel myogénique n'est pas encore complètement résolu^[22].

Conclusion provisoire

Puisque le SET est une stratégie allèle-dépendante, tous les patients atteints de dystrophinopathies, DMD et BMD, doivent bénéficier d'une caractérisation moléculaire complète de la mutation (gène DMD, mRNA et dystrophine). Grâce aux progrès méthodologiques, cet impératif a heureusement cessé d'être hors de portée. Mais il faut savoir qu'actuellement la lourde procédure administrative réglementant les essais cliniques doit être renouvelée pour chaque exon nouvellement ciblé. Plus généralement, la lancinante question du temps nécessaire pour parvenir à des résultats cliniques satisfaisants demeure sans réponse. Sans faire de prédiction ni de triomphalisme, il faut que les familles et les praticiens sachent que c'est le saut d'exon^[23] qui a inauguré l'ère de la thérapie étiologique^[24] des dystrophinopathies et que les perspectives sont réellement encourageantes.

NOTES

- (1) Pour en savoir plus, consulter les revues générales suivantes : Goyenvallé A. *et al*, *Human Mol Genet*, 2011, 20(R1) : R69-78 ; Hammond SM. et Wood MJA., *Trends in Genetics*, 2011, 27 : 196-205 ; Lu QL. *et al*, *Mol Ther*, 2011, 19 : 9-15 ; van Putten M. et Aartsma-Rus A., *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11 : 1025-37 ; Kole R. *et al*, *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11 : 125-40
- (2) www.prosensa.eu/technology-and-products/pipeline/
- (3) www.avibio.com/
- (4) Diffusion multipliée par un facteur 10 dans le muscle dystrophique.
- (5) Quantification précise difficile : sont idéalement recherchés un marquage sarcolemmique d'intensité normale dans 100 % des cellules et un taux « normal » de quasi-dystrophine en *western-blot*.
- (6) Yokota T. *et al Ann Neurol*, 2009, 65 : 667-76
- (7) La médecine moléculaire est pavée de POC comme l'Enfer de bonnes intentions.
- (8) van Deutekom JC. *et al, N Engl J Med*, 2007, 357 : 2677-86
- (9) Kinali MV. *et al, Lancet Neurol*, 2009, 8 : 918-28
- (10) Goemans NM. *et al, N Engl J Med*, 2011, 364 : 1513-22
- (11) Cirak S. *et al, Lancet*, 2011, 378 : 595-605
- (12) Répertoire des essais cliniques : www.clinicaltrials.gov/
- (13) Excellent tableau dans van Putten et Aartsma-Rus (note 1).
- (14) Goyenvallé A. *et al, Mol Therapy*, 2010, 18 : 198-205 ; Yin H. *et al, Mol Therapy*, 2011, 19 : 1295-1303

- (15) Stratégie du saut des exons 45 à 55 [Cahiers de Myologie, 2011, 5 : 46-7]
- (16) AAV ou *adeno-associated virus* : stratégie activement poursuivie par l'équipe de L. Garcia à l'Institut de Myologie.
- (17) Goyenvallé A *et al, Science*, 2004, 306 : 1796-9
- (18) Bish LT. *et al, Mol Ther*, 2012, doi:10.1038/mt.2011.264
- (19) LAAV9 est le meilleur pour l'adressage cardiaque [Schinkel *et al, Human Gene Therap*, 2012]. L'immunogénicité empêche toute répétition des injections, sauf si l'AAV est débarrassé de ses protéines capsidiques (concept d'AAV0 en cours de réalisation dans l'équipe de L. Garcia).
- (20) Benchaouir R. *et al, Cell Stem Cell*, 2007, 1 : 646-57
- (21) Les AAV ne peuvent pas infecter les myoblastes en culture.
- (22) Essais cliniques envisagés dans le groupe d'Y. Torrente à Milan (www.centrodinoferrari.com/sito/en/servizi/staminali_membri.html)
- (23) Le succès du SET n'empêche pas les travaux visant à réparer les transcrits anormaux par transépissage (*transplicing*). Ici, l'ambition est d'obtenir non pas une quasi-dystrophine, mais une dystrophine normale, avec passage direct du stade DMD à la normalité sans passer par le stade BMD (Lorain S. *et al, PLoS One*, 2010, 5 : e10894).
- (24) L'exemple de la corticothérapie a prouvé qu'il ne faut pas pour autant négliger le concours des remèdes visant des phénomènes situés en aval sur la cascade physiopathologique.

Le Centre de Référence Nantes-Angers : une collaboration multisites

YANN PÉREON, ISABELLE PÉNISSON-BESNIER

Labellisé en 2006, le Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Nantes-Angers a réussi l'épreuve du renouvellement de sa labellisation au dernier trimestre 2011. L'initiation, également en 2006, du réseau NEMO (réseau NEuroMusculaire de l'Ouest) permettant des échanges interrégionaux plus larges est une des spécificités « nanto-angevines ».

Au sein des Pays de la Loire, le Centre de Référence (CR) des Maladies Neuromusculaires regroupe plusieurs entités de soins réparties sur les deux sites des CHU de Nantes et d'Angers : services de Pédiatrie (Nantes) et de Neuropédiatrie (Angers), Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles (Nantes), Services de Neurologie (Angers, Nantes) et de Médecine Interne (Nantes). Ces entités permettent d'assurer une prise en charge des enfants et des adultes, laquelle est effectuée selon des modalités similaires à Nantes et Angers.

Elle inclut, de façon non originale, des consultations spécialisées et des consultations multidisciplinaires ainsi que des hospitalisations de jour, le cas échéant. Cette organisation date d'une quinzaine d'années environ. Au fil du temps, les deux sites ont développé des collaborations de plus en plus étroites aussi bien pour la prise en charge et la formation que pour la recherche clinique ou la recherche fondamentale. Ces collaborations ont logiquement conduit, en 2006, à la labellisation « Centre de Référence Maladies Rares ». Le cap de l'évaluation à 5 ans par la HAS (Haute Autorité de Santé) a été franchi avec succès fin 2011. La complémentarité des compétences des uns et des autres au sein du CR Nantes-Angers permet de couvrir au mieux le vaste champ des maladies neuromusculaires tant pour leur exploration que pour leur traitement futur.

Les spécificités « nanto-angevines »

Le CR ligérien (des Pays de la Loire) compte plusieurs spécificités. En premier lieu, l'existence de liens étroits entre les médecins (neurologues, généticiens ou médecins MPR) prenant en charge les enfants et les adultes : la proximité physique et orga-

nisationnelle des unités de soins et des personnes (soignants et soignés, enfants et adultes) permet une continuité de la prise en charge exemplaire sur ce point. Ensuite, le souhait d'une organisation dépassant le cadre régional du Centre de Référence. Avant même que les uns ou les autres soient labellisés Centre de Référence ou Centre de Compétence, un réseau à l'échelle interrégionale a été créé. Il inclut, outre Angers et Nantes, Brest, Saint Brieuc, Vannes, Rennes et Tours. Cette structure nommée NEMO (réseau NEuroMusculaire de l'Ouest), initiée en 2006 fonctionne bien. Elle génère un calendrier régulier de visioconférences et de réunions communes.

L'activité de recherche clinique (essais thérapeutiques), naissante sur le site du Centre de Référence il y a quelques années, représente dorénavant une part non négligeable : par exemple, participation aux essais internationaux Ataluren® et de saut d'exons dans la dystrophie musculaire de Duchenne, incluant des enfants issus de Bretagne ou des Pays de la Loire. Existente aussi localement plusieurs équipes de recherche labellisées dont les domaines d'intérêt sont centrés sur les maladies neuromusculaires, telles l'UMR 1089 Inserm (Laboratoire de Thérapie Génique) ou l'UMR 0703 INRA (Physiopathologie animale et biothérapies du muscle et du système nerveux). Les connexions bien établies entre ces équipes et le Centre de Référence permettent d'envisager le développement local de projets thérapeutiques novateurs à moyen terme.

CHU de Nantes : l'Institut de Recherche Thérapeutique et l'Hôpital Mère-Enfant.



© Yann Péreon

Yann Péreon
Explorations
Fonctionnelles,
Hôtel-Dieu, Nantes
Yann.Pereon@
univ-nantes.fr

Isabelle PéniSSon-Besnier
Neurologie,
Hôpital Larrey, Angers
ispenisson-besnier@
chu-angers.fr



© C. Jouannet - CHU Angers

ISABELLE PÉNISSON-BESNIER, GISÈLE BONNE, NATHALIE KOULMANN

Les IX^{èmes} Journées Annuelles de la Société Française de Myologie (JSFM 2011) se sont tenues, du 3 au 5 novembre dernier, à Angers. Le thème retenu « Les dystrophies myotoniques, pathologies de l'ARN » a été largement développé tant sur le plan clinique que sur le plan biologique fondamental. Environ 150 participants ont pu apprécier non seulement la qualité des communications médico-scientifiques, mais aussi la richesse culturelle de la ville. En effet, la chapelle du CHU, le Musée Jean Lurçat à l'Hôpital Saint Jean, les greniers Saint Jean, le Musée des Beaux-Arts et la galerie David d'Angers ont été un cadre exceptionnel pour les différents moments de détente. Au cours de ces journées particulièrement conviviales a été remis le 5^e Prix Master de la SFM.

Une évolution de l'organisation interne est à noter pour cette neuvième édition des Journées de la Société Française de Myologie. Les sessions scientifiques ont effectivement été réparties sur une journée et demie et les communications affichées (une trentaine de posters) ont bénéficié d'une plus large place : deux sessions « poster flash » (brève présentation de tous les posters) en séance plénière et une discussion ouverte « au pied des posters ».

Lors de la « Session scientifique 3 », une communication a été axée sur l'atteinte cérébrale et les aspects psychologiques dans les formes adultes de la DM1 et de la DM2. Une autre a exposé les phénotypes atypiques de la DM2. Cette session s'est terminée par une présentation originale du "parcours de soins intégré" tel que pratiqué au Canada. La remise du Prix Master 2011 et la conférence du Pr Michel Fardeau : « Le regard sur soi, une autre façon d'entrer en Myologie » ont conclu la deuxième journée.



© C. Jouannet - CHU Angers

IX^{èmes} JSFM 2011, Angers.

La maladie de Steinert dans tous ses états

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert était au centre de ces IX^{èmes} JSFM. La première journée a été en partie consacrée à sa description clinique (session scientifique 1). Les particularités des formes infantiles ont ainsi été développées. Les manifestations neuro-ophtalmologiques, les troubles de la conduction cardiaque et les aspects respiratoires de la maladie ainsi que leurs prises en charges respectives ont fait l'objet de plusieurs communications. Les actualités sur les approches expérimentales et thérapeutiques (session scientifique 2) ont été abordées le deuxième jour, notamment : présentation du modèle murin DMS XL (plus de 1 000 répétitions CTG) de la DM1 développé par une équipe de l'hôpital Necker (Paris) et description des anomalies observées au cours de l'épissage alternatif dans la DM1. Une mise au point sur les approches thérapeutiques dans la DM1 a également été faite, insistant plus particulièrement sur la destruction des ARN messagers anormaux toxiques et le ciblage des agrégats anormaux. En outre, l'intérêt des cellules souches pluripotentes humaines en tant qu'outil pour comprendre et traiter les maladies neuromusculaires a été explicité.

Prix Master 2012

Comme les années précédentes, le Prix Master 2011 a été attribué durant ces IX^{èmes} JSFM. La lauréate de ce 5^e Prix est Marine Théret. Agée de 23 ans, elle travaille dans le laboratoire dirigé par le Pr Jamel Chelly à l'Institut Cochin (CNRS UMR 8104, Inserm U 1016). Le sujet du mémoire qu'elle a présenté est « le rôle de l'AMPK dans la régulation de la polarisation des macrophages au cours de la régénération musculaire ». Son projet de thèse, « Rôle des senseurs énergétiques dans la plasticité du muscle squelettique », inclut deux objectifs principaux : confirmer le rôle de AMPK α 1 dans la résolution de l'inflammation lors de la régénération musculaire et explorer le rôle de l'AMPK α 1 dans la régulation du destin des cellules myogéniques. Alicia Mayeuf et Enis Kostallari, respectivement lauréates des Prix 2009 et 2010, ont présenté leurs travaux lesquels sont financés par la bourse associée au Prix Master.



Marine Théret

© C. Jouannet - CHU Angers

Rendez-vous à Grenoble, du 14 au 16 novembre 2012 pour les X^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie.

Isabelle PéniSSon-Besnier

CHU d'Angers,
Département
de Neurologie
ispenisson-besnier@
chu-angers.fr

GISÈLE Bonne

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

institut-myologie.org

Nathalie Koulmann

Institut de Recherche
Biomédicale des Armées,
Département des
environnements
opérationnels,
Brétigny-sur-Orge
nkoulmann@crssa.net

Les groupes de travail de l'AFM



EDWIGE BIARD

Les groupes de travail thématiques ont été initiés par l'Association Française contre les Myopathies (AFM), il y a presque 20 ans, l'objectif étant de faire progresser la connaissance et d'harmoniser les pratiques dans les maladies neuromusculaires (MNM). Dédié à un axe prioritaire de la prise en charge des patients atteints de MNM et constitué de spécialistes, chaque groupe travaille autour d'un thème spécifique (respiration, cœur, orthopédie...). Chacun des dix groupes se réunit périodiquement. Ainsi au cours du dernier trimestre 2011, des réunions ont été organisées pour les groupes de travail « Douleur », « Cœur », « Psychologues de consultation NM », « Kinésithérapeutes » et « Appareillage ».

Les réunions des groupes de travail thématiques, organisées et animées par l'AFM, ont lieu à l'Institut de Myologie (hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris).

- Le 29 septembre dernier, le **groupe « Douleur »**, animé par El Hadi Hammouda et Christine Thémard-Noël, a travaillé sur deux projets d'études. La première étude a pour objectif d'évaluer le lien entre douleurs et carence en vitamine D dans une population de patients MNM ayant des douleurs sans cause locale neuromusculaire ou osseuse. La seconde étude vise à évaluer l'effet antalgique des biphosphonates et à étayer l'hypothèse de leur fixation sur le muscle chez des patients MNM présentant des douleurs diffuses non liées à une lésion locale, traités ou non par corticoïdes. Les deux protocoles sont en cours d'élaboration.

- Une réunion du **groupe « Cœur »** (réfèrent : El Hadi Hammouda) s'est tenue le 18 octobre 2011. Animée par Denis Duboc, Henri-Marc Bécane et Karim Wahbi, elle a rassemblé 23 participants. Les modalités pratiques du protocole de l'essai international NEBYDIS y ont été discutées. Cet essai vise à évaluer l'effet préventif du nébivolol (bêta-bloquant) sur l'apparition et la progression de l'atteinte cardiaque chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, âgés de 10 à 15 ans. Étaient également au programme : la validation des recommandations de prise en charge des urgences cardiologiques dans les MNM, les nouveautés scientifiques et la présentation de cas cliniques dont un cas de laminopathie congénitale avec troubles du rythme.

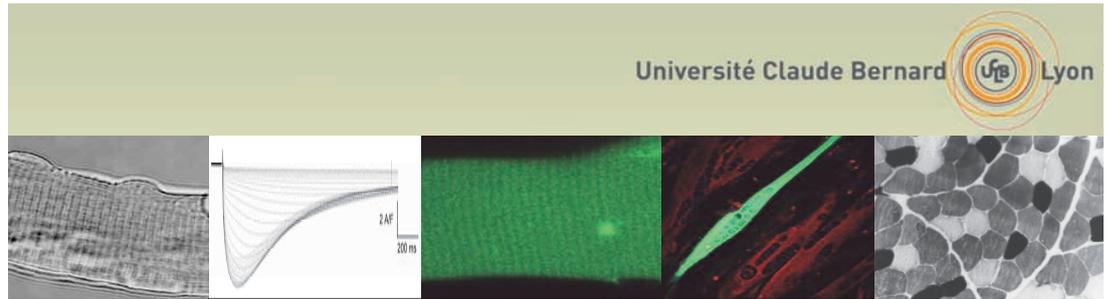
- Une vingtaine de psychologues étaient présents lors de la réunion du **groupe « Psychologues »** (référente : Marie-Lise Babonneau), le 21 octobre dernier. Au cours de cette réunion animée par Marcela Gargiulo, le fonctionnement de la consultation pré-symptomatique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière a

été présenté. Ont aussi été abordés les enjeux des tests génétiques chez les personnes asymptomatiques à risque d'une MNM. Par ailleurs, a été discuté le cas d'un enfant atteint d'une amyotrophie spinale de type II devant subir une arthrodesse vertébrale. Une réflexion a notamment été menée sur la réactivité psychique de l'enfant et de sa famille en phase de décision préopératoire.

- Animé par Jean-Claude Riou et Christian Devaux, le **groupe « Kinésithérapeutes »** a réuni 28 participants, le 18 novembre 2011. La recherche clinique en kinésithérapie était le thème central de cette journée. Deux études ont notamment été rapportées. La première, menée dans le Centre de référence de Nice, concerne l'entraînement musculaire par électrostimulation chez des patients adultes atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH). Elle s'est déroulée sur 5 mois et a inclus un nombre réduit de patients. Les résultats montrent la bonne tolérance et la faisabilité de la méthode ainsi que son efficacité (gain de force et amélioration de la marche). La seconde est conduite par le service de rééducation du CHU de Bordeaux chez des patients FSH. Elle propose un programme de renforcement musculaire actif et analytique des membres supérieurs en auto-rééducation à domicile.

- Dix-neuf personnes (appareilleurs, médecins MPR et orthoprothésistes) ont participé au **groupe « Appareillage »** animé par Jean-Claude Riou, le 23 novembre dernier. Au programme : appareillage du pied tombant chez les patients atteints de FSH ou de dystrophie myotonique de Steinert ; appareillage de *genu recurvatum* chez un patient FSH ; orthèse de posture à mât latéral en carbone visant à limiter les déformations orthopédiques des pieds chez les patients MNM ayant ou non conservé la marche ; présentation de Coziness®, posture nocturne de confort en mousse.

Information venue de Lyon



Un Master spécialisé dans les pathologies musculaires

L'Université Claude Bernard Lyon 1 a ouvert, en 2011, un Master 2 de recherche : « Physiologie et pathologies musculaires ». Spécialité du Master de biologie intégrative « Physiologie et neuroscience », cette formation a deux objectifs. Le premier est de former des cadres de la recherche fondamentale et clinique dans le domaine neuromusculaire. Le second vise à transmettre des connaissances théoriques et méthodologiques en physiologie, biologie cellulaire et moléculaire, pharmacologie...

La formation s'articule en deux pôles

- Une partie **enseignement**, concentrée sur deux semaines, s'intéresse aux différents aspects allant de l'anomalie génétique au dysfonctionnement neuromusculaire. Elle se compose essentiellement de conférences « pointues » assurées par des spécialistes de la recherche fondamentale et clinique.

Le contenu est évolutif, s'adaptant à l'actualité de la recherche. Les unités d'enseignement (UE) théorique et méthodologique constituent 30 ECTS (*European Credit Transfert System*), 60 crédits représentant le travail d'une année d'étude. Ainsi, le programme comporte :

- un enseignement théorique : fonction contractile, jonction neuromusculaire, couplage excitation-contraction, métabolisme musculaire, différenciation musculaire et myopathies dégénératives.

- un enseignement méthodologique : électrophysiologie et mesure de Ca^{2+} intracellulaire, mesures métaboliques, biologie cellulaire et moléculaire et anglais scientifique.

- Un **stage en laboratoire** (30 ECTS) dans une équipe de recherche labellisée travaillant dans le domaine est effectué au second semestre.

Sont concernés

- Les étudiants français ou étrangers en formation initiale ayant validé un Master 1 en Physiologie, Neurosciences ou dans des domaines proches de la Biologie Cellulaire et Moléculaire ;
- Les étudiants en médecine et en pharmacie ayant validé un Master 1 ou équivalent dans une Université française ;
- Les professionnels en formation continue (ou reprise d'études), kinésithérapeutes et professions paramédicales ayant une équivalence Master 1.

Contacts

- Vincent Jacquemond, tél. 33 4 72 44 81 64
vincent.jacquemond@univ-lyon1.fr
- Bruno Allard, tél. 33 4 72 43 10 32
Bruno.allard@univ-lyon1.fr

Site web

<http://master-physio-patho-muscle.univ-lyon1.fr>

AGENDA

2012

2-5 mai 2012 (St Petersburg, Russie)
3rd Russian Spring School of Myology
ja.urtizberea@free.fr

8-11 mai 2012 (Londres, UK)
Update in Neuromuscular Disorders Course 2012
www.cnmd.ac.uk

14-18 mai 2012 (Beyrouth, Liban)
1^{er} Ecole méditerranéenne de Myologie
<http://www.auf.org/appels-offre/appel-participations-ecole-de-myologie/>

21-23 mai 2012 (New York, USA)
12th International Conference on Myasthenia Gravis
www.nyas.org

6-8 juin 2012 (Marseille, France)
Journées Francophones d'Electroneuromyographie
www.enmg2012.org

9-12 juin 2012 (Prague, Tchécoslovaquie)
22nd meeting of the European Neurological Society
www.congrex.ch/ens2012

17-20 juin 2012 (New Orleans, USA)
New Directions in Biology and Disease of Muscle
www.med.upenn.edu/muscle

18-22 juin 2012 (Berlin, Allemagne)
MyoGrad Summer School for Muscle Basic Science
Susanne.wissler@charite.de

21-29 juin 2012 (Institut de Myologie, Paris)
15^e Summer School of Myology // Myograd
ja.urtizberea@free.fr

28 juin 2012 (Institut de Myologie, Paris)
Réunion GEM couplée à l'Ecole d'Eté (séance en anglais)
ja.urtizberea@free.fr

30 Juin-1^{er} Juillet 2012 (Atlanta, USA)
The Biennial FSHD International Meeting
www.fshd.org

8-11 septembre 2012 (Stockholm, Suède)
EFNS annual meeting
www2.kenes.com/efns

20 septembre 2012 (Institut de Myologie, Paris)
JIMI : Journée interdisciplinaire du muscle inflammatoire
olivier.benveniste@psl.aphp.fr

9-13 octobre 2012 (Perth, Australie)
WMS Annual Conference
www.wms2012.com

14-16 novembre 2012 (Grenoble, France)
X^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie (avec réunion GEM)
www.sfmyologie.org

2013

16-23 mars 2013 (San Diego, Californie, USA)
American Academy of Neurology Annual Meeting
www.aan.com

1^{er}-6 octobre 2013 (Monterrey, Californie, USA)
WMS annual meeting
www.worldmusclesociety.org

2014

5-11 juillet 2014 (Nice-Acropolis, France)
International Congress on Neuromuscular Disorders (ICND)

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE

HISTORIQUE

- 5-9 Chirurgie et myopathies :
rien ne peut être improvisé
Jean Dubouset, Annie Barois, Ginette Duval Beaupère

PHYSIOLOGIE

- 10-14 Introduction à l'analyse de la propagation
des potentiels d'action dans les pathologies
neuromusculaires
Jean-Yves Hogrel

CAS CLINIQUE

- 15-17 « Myosite » et LGMD2I : association fortuite
ou phénotype particulier ?
François Rivier *et al*

PRISE EN CHARGE

- 18-19 ASI de types I et II : les enjeux de l'oralité
alimentaire et de la déglutition
Benôit Chevalier, Marie Garcia, Julien Durigneux
- 20-21 Essais cliniques chez l'adulte :
les implications psychologiques
Ariane Herson
- 22-23 MNM et emploi : le certificat médical,
essentiel à l'obtention du statut TH
Edwige Biard

FICHE PRATIQUE

- 24-25 *Western-blot* : analyse des protéines
musculaires à des fins diagnostiques
France Leturcq

MISE AU POINT

- 26-37 Forme tardive de la maladie de Pompe :
actualités diagnostiques et thérapeutiques
Claude Desnuelle

LU POUR VOUS

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

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 42-43 Extension des collaborations entre Europe
et Amérique latine : naissance du GrELAM
Norma Beatriz Romero, Edmar Zanoteli,
J. Andoni Urtizberea *et al*

PARTENARIATS

- 44 TREAT-NMD,
2^e Conférence Internationale à Genève
Lisa Cukierman

CLIN D'ŒIL

- 45-46 Le point de vue du "dinosaur" :
DMD et saut d'exon thérapeutique
Leçon n° 2 : réalisations et perspectives
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 47 Le Centre de Référence Nantes-Angers :
une collaboration multisites
Yann Péréon, Isabelle Pénisson-Besnier
- 48 IX^{èmes} Journées et 5^e Prix Master de la SFM
Isabelle Pénisson-Besnier, Gisèle Bonne,
Nathalie Koulmann
- 49 Les groupes de travail de l'AFM
Edwige Biard

50 COURRIER

51 AGENDA