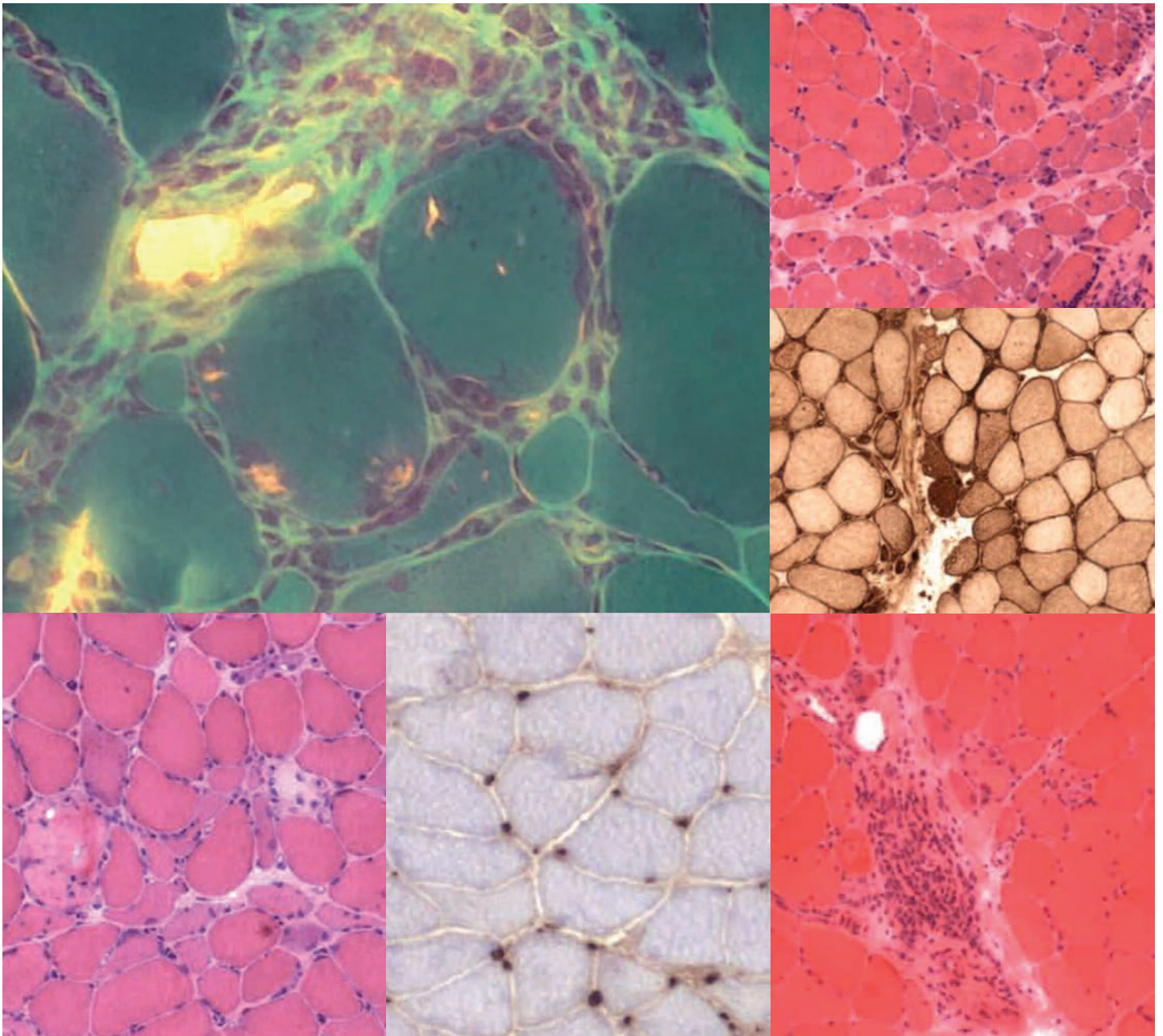


Les cahiers de **myologie**

Mise au point :
Prise en charge
thérapeutique
des myopathies
acquises
idiopathiques



N° 8 - avril 2013



Les cahiers de myologie

N° 8 AVRIL 2013

Rédaction

Directrices de publication

Laurence Tiennot-Herment
Françoise Chapon

Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea

Directeurs adjoints de la rédaction

Jean-Claude Kaplan
Guillaume Bassez

Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol
Edwige Biard

Documentation

Christiane Bel

Correspondance

SFM

chapon-f@cchu-caen.fr

AFM Téléthon

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

Bésil : Edmar Zanoteli

Canada : Jean-Pierre Bouchard

Chili : Jorge A. Bevilacqua

Chypre : Kyroula Christodoulou

Costa-Rica : Maria Quesada

Croatie : Nina Canki-Klein

Espagne : Carmen Navarro

Etats-Unis : Kevin Flanigan

Finlande : Carina Wallgren-

Pettersson

Italie : Corrado Angelini

Japon : Keiko Ishigaki

Liban : André Mégarbané

Maroc : Ilham Slassi

Mexique : Rosa-Elena Escobar

Pérou : Ricardo Fujita

Royaume-Uni : Kate Bushby

Russie : Valery Kazakov

Suède : Anders Oldfors

Suisse : Thierry Kuntzer

Tunisie : Fayçal Hentati

Uruguay : Mario Medici

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine

Gisèle Bonne

Serge Braun

Gillian Butler-Browne

Jamel Chelly

Bernard Clair

Jean-Marie Cuisset

Isabelle Desguerres

Claude Desnuelle

Christian Devaux

Denis Duboc

Brigitte Estournet

Bruno Eymard

Léonard Féasson

Xavier Ferrer

Luis Garcia

Marcela Gargiulo

Romain Gherardi

Frédéric Gottrand

Emmanuelle Guiraud

Jean-Yves Hogrel

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Gilles Mazaltarine

Judith Melki

Nadine Pellegrini

Isabelle Pénisson-Besnier

Yann Péréon

Jean Pouget

Pascale Richard

Hélène Rivière

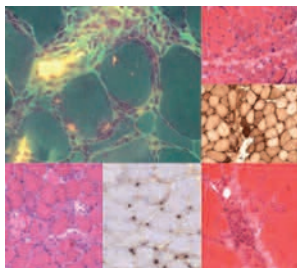
Norma Romero

Emmanuelle Uro-Coste

Jean-Thomas Vilquin

Louis Viollet

Karim Wahbi



A gauche, en haut : myosite à inclusions (trichrome gomori).

A gauche, en bas : myopathie nécrosante (éosine) – dermatomyosite avec dépôt du complexe d'attaque membranaire C5b9 dans les capillaires.

A droite, en haut et en bas : dermatomyosite (éosine) – syndrome des anti-synthétases (éosine).

A droite, au milieu : syndrome des anti-synthétases exprimant de manière diffuse le complexe majeur d'histocompatibilité CMH1.

Remerciements aux Drs Maisonobe et Dubourg.

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



Myologie : vous avez dit Myologie ?

Pendant plus de deux millénaires, l'étude de la machine humaine fut centrée sur ce qui en constituait la masse la plus importante, c'est-à-dire la chair des muscles et sur ce qui la faisait bouger. Dans cette analyse, se mêlaient données anatomiques et observations physiologiques. Données anatomiques que les dissections de suppliciés, lorsqu'elles furent autorisées par Ptolémée au début du III^e siècle avant Jésus Christ, permirent à Hérophile et à Erasistrate de découvrir. Observations physiologiques d'un Galien constatant, au 1^{er} siècle après JC, qu'un muscle fraîchement excisé se contractait lorsqu'on le coupait et que l'on pouvait distinguer lors des mouvements des muscles agonistes et des muscles antagonistes. Toutes ces analyses connaîtront un essor remarquable à la Renaissance avec la publication à Bâle en 1543 de la merveilleuse *Fabrica de Humanis Corporis* d'Andreas Vesale et pour la physiologie, la première « manip » *in vitro* réussie par Swammerdam en 1663, éclairant les bases de la contraction musculaire et mettant fin à la théorie régnante des « esprits animaux » de Galien. Le mot « myologia » fut alors utilisé dans certains titres, comme par exemple par Stenon, travaillant à Paris avec Swammerdam, qui publia à Florence, en 1667 *Elementorum myologiae specimens seu musculi descriptio geometrica*. Jusqu'au XIX^e siècle, anatomie, physiologie et chimie seront étroitement imbriquées dans l'analyse de la structure et du fonctionnement des muscles. Lorsque ces études, électricité aidant, déboucheront avec Duchenne (de Boulogne) sur la description de désordres pathologiques, le terme de myologie sera utilisé avec une acception plus large, même s'il ne sera jamais mis en exergue.

Pourtant, dans l'enseignement académique de la médecine et en particulier dans celui que nous avons reçu, l'emploi du terme « myologie » est restreint à l'anatomie, à côté de l'ostéologie et de ce monde confus qu'est la splanchnologie. Car au XIX^e siècle et dans toute la première moitié du XX^e siècle, l'étude des désordres musculaires relève uniquement de la neurologie, le mot musculaire n'étant qu'un simple adjectif accolé aux substantifs de biologie, de

physiologie ou de pathologie... Ceci n'est pas propre à la seule langue française : la littérature anglo-saxonne a fait de même et les ouvrages ou revues traitent de « *skeletal muscle pathology* » (J.-N. Walton), de « *neuromuscular diseases* » (M.H. Brooke) ou de « *neuromuscular disorders* » (V. Dubowitz)...

La rupture sémantique se fait avec la publication par Andrew G. Engel et Betty Banker d'un traité, couvrant tous les domaines d'analyse de la structure, de la biologie et de la pathologie des tissus musculaires, qu'ils intitulent *Myology*. Ce traité, malgré son poids et son prix connaît un succès mondial : il en est à sa quatrième réédition. Cet exemple nous a conduit à reprendre comme intitulé, pour notre Société comme pour ces Cahiers, le terme de « myologie » avec la même acception large allant de la macroscopie à la biologie moléculaire la plus fine et la plus actuelle.

Il y avait une autre raison pour aller dans le même sens. L'histoire médicale du dernier demi-siècle nous a montré que la plupart des disciplines médicales utilisant le suffixe d'origine grecque « logie », (comme la cardiologie, la néphrologie, l'endocrinologie...) ne se sont réellement individualisées dans l'enseignement universitaire que lorsque, au-delà de l'aspect contemplatif des recherches poursuivies, se sont ouvertes des aventures vraiment thérapeutiques (pharmacologie, traitements hormonaux, greffes cellulaires, transplantations d'organes).

Or, toutes ces aventures sont aujourd'hui présentes dans le domaine des maladies musculaires. Alors, pourquoi ne pas parler davantage de « myologie » dans notre enseignement universitaire ?

« Myologie, vous avez dit Myologie, mon cher cousin, comme c'est bizarre »... A prononcer avec les intonations de Louis Jovet dans « Drôle de drame ».



Ecorché⁽¹⁾

Michel Fardeau

Co-Directeur de la Rédaction

(1) Dessin de Gauthier-Dagoty (1773)

In : *L'Homme de chair* - M. Fardeau - Ed. Odile Jacob (2005)

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE/CONTENTS

PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY

- 5-8 De l'excitation à la libération de Ca²⁺ :
une histoire de couple
From excitation to Ca²⁺ releasing: a couple story
Bruno Allard, Vincent Jacquemond

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

- 9-10 Tête tombante, surdité et vitamine B2 :
une association non fortuite
*Drop-head syndrome, deafness and vitamin B2:
a non-coincidental combination*
J.Andoni Urtizberera, André Mégarbané, Amélie Pandraud

PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT

- 11-14 Maladies neuromusculaires de l'enfant et
soins palliatifs
*Neuromuscular disorders in children and
palliative care*
Isabelle Desguerre, C Barnerias, A Le Divenah, ML Viillard
- 15-16 La ventilation à domicile : mise en place et
organisation
*Home ventilation:
implementation and organization*
Jonathan Levy, Helene Prigent, David Orlikowski
- 17-18 Santé bucco-dentaire dans les MNM :
*Oral health in neuromuscular disorders :
specific and customized care*
Ramuntxo Larre
- 19-20 Dystrophie myotonique de Steinert : intérêt des
groupes de parole
*Myotonic dystrophy type 1:
positive impact of support groups*
Patricia Willocq

FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES

- 21-23 Stratégie diagnostique dans la dystrophie
musculaire d'Emery-Dreifussl
*Diagnostic flowchart in Emery-Dreifuss muscular
dystrophy*
Rabah Ben Yaou, Pascale Richard, France Leturcq,
Gisèle Bonne

MISE AU POINT/REVIEW

- 24-33 Prise en charge thérapeutique des myopathies
acquises idiopathiques
*Therapeutic management of idiopathic acquired
myopathies*
Yves Allenbach, Olivier Benveniste

LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW

- 34-35 Génétique/*Genetics*
Gisèle Bonne, Valérie Allamand
- 35-36 Préclinique/*Preclinical research*
Jean-Thomas Vilquin
- 36-37 Clinique/*Clinical research*
Françoise Chapon, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE/ MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 38-39 ROAMY : l'expérience de quatre pays
d'un jeune réseau d'Afrique de l'Ouest
*ROAMY : the experience of four countries
within a young West African network*
Maroufou Jules Alao

PARTENARIATS/PARTNERSHIPS

- 40 Institut des Biothérapies :
une force de frappe unique
The Institute of Biotherapies: a unique striking force
Edwige Biard

CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE

- 41-42 Le point de vue du dinosaure
La nosologie dans tous ses  tats
*The dinosaure's viewpoint
Nosology in pieces*
Jean-Claude Kaplan

INFOS/NEWS

- 43 Le Centre de Référence de La Réunion :
quand Myologie et Neurologie s'associent
*The Center of Excellence in La Réunion :
when Myology and Neurology are associated*
Claude Mignard
- 44 Société Française de Myologie :
Les X^e Journées et le 6^e Prix Master
*The French Society of Myology:
Xth Meeting and 6th Master Price*
Isabelle Marty
- 45 Association Française contre les Myopathies :
un bilan et une consécration
*The French Muscular Dystrophy Association :
an assessment, a consecration*
Edwige Biard, Gilles Mazaltarine

COURRIER/READERS' LETTERS

- 46 Un pionnier de la ventilation
Pour mémoire : enseignement en myologie
*A pioneer in ventilation
Memo: Education in Myology*

47 AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS

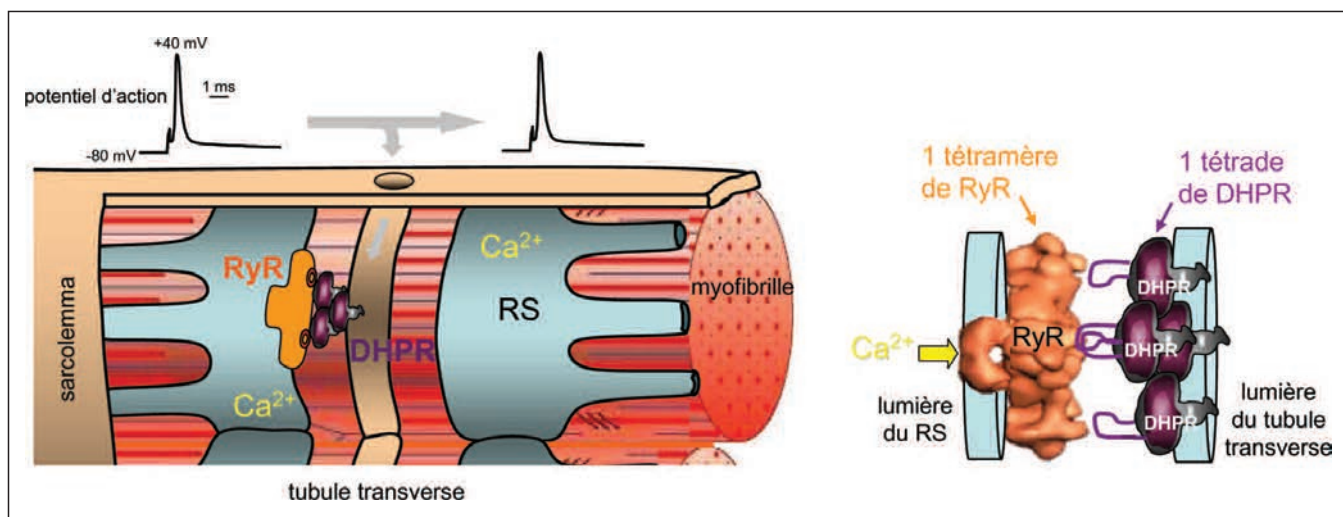
De l'excitation à la libération de Ca^{2+} : une histoire de couple

BRUNO ALLARD, VINCENT JACQUEMOND

La contraction de la fibre musculaire squelettique est contrôlée par un couplage étroit entre l'activité électrique de la membrane plasmique et le processus d'extrusion de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique. Ce couplage s'articule sur deux partenaires moléculaires que sont le récepteur des dihydropyridines et le récepteur de la ryanodine. Les détails du fonctionnement de ces deux protéines et de leurs interactions, le rôle régulateur des protéines associées à ce complexe ainsi que d'autres messagers chimiques restent encore incertains. Dans ce contexte, la maîtrise d'une combinaison d'outils de physiologie et de biophysique cellulaire sur une préparation de fibres musculaires différenciées offre un potentiel incontournable à une compréhension fonctionnelle du couplage excitation-contraction et de ses altérations physiologiques et physiopathologiques.

La réponse contractile de la fibre musculaire squelettique est sous le contrôle de l'activité du motoneurone l'innervant. Dans les conditions physiologiques, le signal excitateur de la cellule musculaire, transmis par l'intermédiaire de la jonction neuro-

extrêmement rapide entre l'excitation et la contraction de la cellule musculaire (couplage e-c) s'appuie sur une organisation très sophistiquée de deux systèmes membranaires particuliers appartenant à la cellule musculaire (fig. 1).



A gauche : **Représentation schématique des systèmes membranaires de la fibre musculaire squelettique impliqués dans le processus de couplage excitation-contraction** (RS : Réticulum Sarcoplasmique ; RyR : Récepteur de la Ryanodine ; DHPR : Récepteur des Dihydropyridines).

A droite : **La libération de Ca^{2+} par le RS résulte d'une interaction directe entre une tétrade de DHPR et un RyR**, ancrés respectivement dans la membrane du tubule transverse et dans la membrane du RS.

Bruno Allard
bruno.allard@univ-lyon1.fr
Vincent Jacquemond
vincent.jacquemond@univ-lyon1.fr

Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire, UMR 5534 CNRS-Université Lyon 1, Villeurbanne, France

musculaire, prend la forme d'un potentiel d'action. Celui-ci correspond à une inversion transitoire du potentiel interne de la cellule d'une valeur de repos proche de -80 mV à une valeur de l'ordre de $+40$ mV en moins d'une milliseconde. Cette dépolarisation brutale induit trois millisecondes plus tard une augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} déclenchant la réponse contractile. Ce couplage

C'est d'abord le système tubulaire transverse correspondant à des invaginations régulières de la membrane plasmique au niveau de chaque jonction bande A-bande I des sarcomères des myofibrilles. Il forme un réseau de tubules très dense à l'intérieur de la cellule. La lumière de ces tubules contient du milieu extracellulaire et, dans ces conditions, le réseau tubulaire permet de propager les potentiels

d'action en profondeur à l'intérieur de la cellule. L'autre système membranaire est intracellulaire. Il correspond au réticulum sarcoplasmique (RS), organisé en un réseau très riche de sacs clos venant envelopper les myofibrilles à l'intérieur de la cellule. La lumière de ces sacs contient une concentration de Ca^{2+} de l'ordre de $500 \mu\text{M}$ comme de récentes études l'indiquent (Ziman *et al*, 2010 ; Sztretye *et al*, 2011). Le RS joue un rôle fondamental dans le contrôle de l'état d'activation de l'appareil contractile de la fibre musculaire. Il assume d'une part, en permanence des fonctions de pompage du Ca^{2+} cytosolique assuré par des Ca^{2+} -ATPases et d'autre part, des fonctions de relargage de Ca^{2+} lorsque la cellule est stimulée. De part et d'autre de chaque tubule transverse viennent en apposition deux citernes terminales du RS, formant ainsi une structure appelée triade où les membranes des deux réseaux membranaires sont séparées d'environ 15 nm. Une série d'expériences historiques menées sur la fibre musculaire de grenouille a établi que la source de Ca^{2+} activateur de la contraction était exclusivement interne, en provenance du RS, étant donné que l'activité contractile de la fibre musculaire persiste en l'absence de Ca^{2+} extracellulaire. De 1987 à 1990, des recherches combinant des approches d'électrophysiologie, de mesure de Ca^{2+} intracellulaire, de biologie moléculaire et de génétique ont révélé que deux complexes protéiques localisés à la triade jouaient un rôle clef dans le couplage e-c : le récepteur des dihydropyridines (DHPR) et le récepteur de la ryanodine (RyR).

Le DHPR est un hétéropentamère dont la sous-unité de plus haut poids moléculaire, nommée $\alpha 1$, est enchâssée dans la membrane tubulaire. Dans une fibre totalement différenciée, les DHPR sont regroupés par groupe de 4, groupes dénommés tétrades. Les DHPR assurent les fonctions à la fois de détecteur de potentiel du couplage e-c et de canal calcique voltage-dépendant, toutes deux portées par la sous-unité $\alpha 1$. Ces deux fonctions sensibles au voltage impliquent une série de 5 à 6 acides aminés chargés positivement. Ces acides aminés sont présents dans 4 segments transmembranaires de la sous-unité $\alpha 1$ se déplaçant du bord interne au bord externe de la membrane tubulaire en réponse à une dépolarisation de la cellule telle qu'elle se développe lorsqu'un potentiel d'action atteint la membrane tubulaire. Le déplacement de ces charges intra-membranaires donne naissance à un courant de faible intensité mais mesurable, appelé mouvement de charges intra-membranaires. Ce courant constitue le processus révélateur d'un changement de configuration du DHPR conduisant au déclenchement de

la libération de Ca^{2+} par le RS et/ou à l'ouverture d'un pore transmembranaire générant une entrée de Ca^{2+} . Si le rôle de détecteur de potentiel du DHPR est aujourd'hui bien caractérisé, en revanche, le rôle fonctionnel de l'entrée de Ca^{2+} à travers le DHPR reste méconnu. De même, il n'est pas établi qu'un même DHPR assure les deux fonctions de détecteur de potentiel et de canal calcique.

Le récepteur de la ryanodine est un homotétramère de très haut poids moléculaire inséré dans la membrane des citernes terminales du RS faisant face à la membrane tubulaire. Cette protéine assure une fonction de canal calcique en charge de la libération par le RS du Ca^{2+} activateur de la contraction lorsque la cellule est stimulée. La taille très importante de ce canal a permis d'explorer sa structure et sa distribution subcellulaire à l'échelle ultra-structurale. Les boucles N-terminales de la protéine occupent un espace, côté cytosolique, très volumineux donnant naissance à des structures apparaissant denses au microscope électronique. Ces structures appelées pieds traversent quasiment complètement l'espace triadique. Elles sont disposées en deux rangées parallèles et environ un tétramère de récepteur de la ryanodine sur deux fait face à une tétrade de DHPR de la membrane tubulaire.

L'hypothèse actuellement la plus défendue suggère l'existence d'une interaction mécanique directe entre une tétrade de DHPR et un récepteur de la ryanodine (fig. 1). Dans cette interaction, 4 boucles cytoplasmiques de DHPR, appartenant chacune à une sous-unité $\alpha-1$, contrôleraient les processus d'ouverture et de fermeture du RyR. Au repos, à des potentiels de membrane négatifs, les DHPR exercent une action répressive sur les RyR dont la faible probabilité d'ouverture permet de générer une fuite efficacement compensée par l'activité des Ca^{2+} -ATPases du RS (Robin et Allard, 2012). En réponse à une dépolarisation au-delà de -50 mV , un changement de configuration des DHPR provoque une augmentation de la probabilité d'ouverture des RyR permettant la libération de Ca^{2+} contrôlée en durée et en amplitude par la dépolarisation de la membrane musculaire.

DHPR et RyR constituent les principaux acteurs du couplage e-c puisque l'absence de l'une ou de l'autre de ces deux protéines conduit à une paralysie totale des muscles squelettiques. Le cœur du mécanisme de couplage excitation-contraction apparaît donc relativement bien caractérisé. Cependant un grand nombre de protéines, appelées associées, accessoires ou mineures telles que la sous-unité $\beta 1$, la FKBP12, la triadine, la calsequestrine, la junctine, la junctate... ont été identifiées et, pour

certaines, se sont révélées interagir avec le RyR (Treves *et al*, 2009). Le rôle fonctionnel de ces protéines, le plus souvent appréhendé sur des modèles de souris dont le gène codant la protéine d'intérêt a été invalidé, reste cependant pour la plupart d'entre elles encore mal cerné.

Jusque dans les années 2000, il était admis que la cellule musculaire échangeait peu de Ca^{2+} avec le milieu extracellulaire et que les cycles de contraction-relaxation étaient la conséquence des processus respectivement de relargage et repompage de Ca^{2+} du RS en circuit fermé à l'intérieur de la cellule. Il a néanmoins été montré que la stimulation soutenue de faisceaux musculaires en présence d'un inhi-

biteur des Ca^{2+} -ATPases du RS conduisait au développement d'un influx de Ca^{2+} sarcolemmal lorsque le contenu en Ca^{2+} du RS s'amoindrissait (Kurebayashi et Ogawa, 2001). La nature de la voie de passage sarcolemmal du Ca^{2+} , le rôle fonctionnel de cet influx ainsi que la question de savoir si cet influx se manifeste dans des conditions où les Ca^{2+} -ATPases ne sont pas inhibées pharmacologiquement restent controversées. Par ailleurs, les dernières années ont vu émerger une kyrielle de données mettant en évidence d'autres types de mécanismes d'influx calcique indépendants du DHPR, déclenchés par l'éirement membranaire, couplés à l'excitation (*Excitation-coupled Ca^{2+} entry*), activés par l'ATP

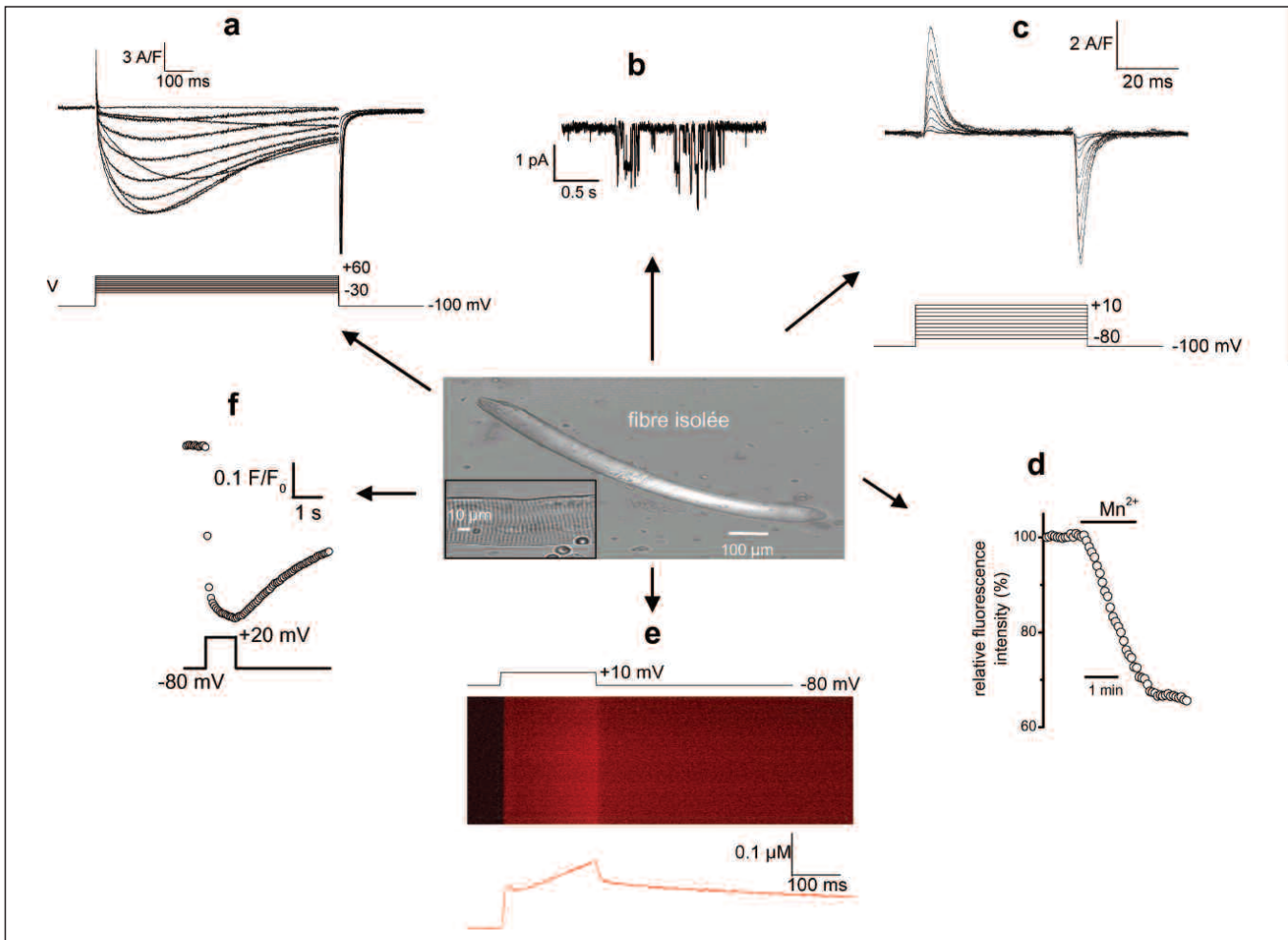


Illustration des différentes approches méthodologiques utilisées sur la fibre musculaire isolée intacte de souris en condition de potentiel imposé.

- a) mesure des courants calciques voltage-dépendants à travers les DHPR.
- b) enregistrements de courants calciques unitaires spontanément actifs sur le sarcolemme à -80 mV.
- c) mesure des mouvements de charges intra-membranaires voltage-dépendants résultant d'un changement de configuration du DHPR, initiateurs de la libération de Ca^{2+} par le RS.
- d) mesure de l'influx sarcolemmal de cations divalents à -80 mV à l'aide de la technique d'extinction (*quenching*) de fluorescence provoquée par l'entrée de Mn^{2+} , succédané du Ca^{2+} .
- e) enregistrement en microscopie confocale de la variation de Ca^{2+} intracellulaire induite par la dépolarisation.
- f) déplétion calcique enregistrée dans le RS en réponse à la libération de Ca^{2+} induite par la dépolarisation.

extracellulaire ou encore activés constitutivement. L'importance physiologique et la contribution respective de ces différents mécanismes ou paramètres à l'homéostasie calcique musculaire restent encore très confuses. Une altération de l'influx calcique à travers la membrane plasmique est depuis longtemps suspectée de jouer un rôle dans la dystrophie musculaire de Duchenne et dans d'autres myopathies dégénératives. Une recherche active tente d'identifier la nature moléculaire des canaux ioniques ou transporteurs impliqués dans l'influx de Ca^{2+} sarcolemmal. Plusieurs protéines telles que les canaux de la famille TRP (*Transient Receptor Potential*) ou les complexes STIM1-Orai1 (*Stromal Interaction Molecule*) représentent aujourd'hui des candidats potentiels. D'autres études évoquent une possible fuite exacerbée de Ca^{2+} à travers la membrane du RS à l'origine de la perturbation de l'homéostasie calcique musculaire.

Les principaux enjeux de la recherche dans le domaine du couplage e-c seront, dans un futur proche : de préciser le détail des interactions moléculaires entre DHPRs et RyRs ; de déterminer le rôle spécifique des protéines associées ainsi que d'autres modulateurs endogènes de l'activité du complexe de relâchement de Ca^{2+} (NO, calmoduline...) ; de comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables des déficiences associées aux altérations pathologiques du couplage e-c, qu'elles

soient d'origines génétiques ou environnementales. Dans ce contexte, il est certain qu'une compréhension approfondie des mécanismes de flux calciques à travers le sarcolemme ou la membrane du RS des cellules musculaires est nécessaire. Elle devra s'appuyer sur des méthodes de physiologie et de biophysique cellulaire permettant une approche intégrative et dynamique des phénomènes impliqués (fig. 2). La mesure, dans une fibre musculaire intacte maintenue en condition de potentiel imposé, de la concentration en Ca^{2+} dans le cytosol (Legrand *et al*, 2008), de la concentration en Ca^{2+} dans le RS (Robin *et al*, 2012), de l'influx calcique à travers la membrane externe par extinction (*quenching*) de fluorescence (Berbey et Allard, 2009), du courant de membrane macroscopique (Weiss *et al*, 2010) et de l'activité unitaire des canaux de la membrane plasmique (Allard *et al*, 2006), représente une combinaison d'outils extrêmement puissante et rigoureuse pour déchiffrer le rôle respectif des différents mécanismes de régulation du Ca^{2+} musculaire, dans les conditions normales et pathologiques.

C'est d'ailleurs à l'aide de telles approches que les répercussions fonctionnelles de mutations sur les gènes codant le DHPR et le RyR, responsables respectivement de paralysie périodique hypokaliémique et d'hyperthermie maligne, ont pu être récemment mises en évidence (par Wu *et al*, 2012 ; Lefebvre *et al*, 2011).

RÉFÉRENCES

- Allard B. *et al*, *J Physiol*, 2006, 575 : 69-81
 Berbey C. et Allard B., *Biophys J*, 2009, 96 : 2648-57
 Kurebayashi N. et Ogawa Y., *J Physiol*, 2001, 533 : 185-99
 Lefebvre R. *et al*, *J Physiol*, 2011, 589 : 5361-82
 Legrand C. *et al*, *J Physiol*, 2008, 586 : 441-57
 Robin G. et Allard B., *J Physiol*, 2012, 590 : 6027-36
 Robin G. *et al*, *J Gen Physiol*, 2012, 139 : 209-18
 Sztretye M., *J Gen Physiol*, 2011, 138 : 231-47
 Treves S. *et al*, *J Physiol*, 2009, 587 : 3071-79
 Weiss N. *et al*, *J Physiol*, 2010, 588 : 2945-60
 Wu F. *et al*, *J Clin Invest*, 2012, 122, 4580-91
 Ziman A.P. *et al*, *Biophys J*, 2010, 99 : 2705-14

Tête tombante, surdité et vitamine B2 : une association non fortuite

J. ANDONI URTIZBEREA, ANDRÉ MÉGARBANÉ, AMÉLIE PANDRAUD

L'implication de deux gènes codant des transporteurs de la vitamine B2 a très récemment sorti de l'ombre le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere ou paralysie bulbaire infantile. Cette affection très rare du motoneurone se transmet selon un mode autosomique récessif. Elle se présente comme une surdité secondaire associée à des troubles neurologiques divers. Un syndrome de la tête tombante peut être un signe d'appel important. Un traitement précoce par riboflavine permettrait d'améliorer les symptômes.



© D.R.

Marwan, à 6 ans : noter l'amyotrophie marquée au niveau des membres inférieurs.

Observation

Marwan, âgé de 6 ans et sa sœur Jessica, âgée de 9 ans appartiennent à une fratrie de quatre enfants nés de parents libanais cousins germains. La famille, de confession chrétienne maronite, vit à Beyrouth. Il n'y a pas de notion de maladie neuromusculaire ou neurodégénérative dans la parentèle élargie. Les deux enfants sont référés par le médecin de famille au Pr. André Mégarbané pour suspicion de maladie développementale d'origine génétique, une surdité bilatérale étant au premier plan.

Marwan est plus sévèrement atteint que sa sœur aînée. Il est le 3^e de la fratrie. Grossesse et accouchement sont rapportés comme normaux. Son développement psychomoteur initial est noté sans particularité. Il a marché à un âge normal, sans difficulté notable. Ce n'est que vers l'âge de 3 ans et demi environ que les parents se sont

inquiétés pour son audition. Une surdité de perception bilatérale a alors été détectée aux tests audiométriques et électrophysiologiques [perturbations nettes des potentiels évoqués du tronc cérébral]. Quelques mois plus tard, les parents constatent des troubles de la marche (chutes fréquentes) et une maladresse assez généralisée. Devant l'aggravation progressive des troubles, un bilan sensoriel, cognitif et développemental est demandé ainsi qu'une imagerie cérébrale (IRM) laquelle n'est pas contributive. L'électromyogramme, réalisé dans des conditions très difficiles, suggère l'existence d'une polyneuropathie axonale avec une composante sensitive. Lors de la consultation de conseil génétique, l'attention du médecin est attirée par un schéma moteur particulier. Marwan présente une hypotonie axiale avec un port de tête médiocre évoquant un syndrome de la tête tombante (*drop-head syndrome*). La partie supé-

rieure du sternum et le menton sont le siège d'un épaissement cutané témoignant de chutes répétées de la tête. Une amyotrophie globale et une forme des mains d'allure neuropathique sont notées. Marwan n'a pas de troubles avérés de la déglutition ou de l'oculomotricité. Le faciès est peu expressif, sans ptosis. La sensibilité est difficile à explorer. Il n'y a pas de déficit intellectuel majeur même si les performances scolaires sont décrites comme médiocres. Les examens biologiques standards sont normaux y compris les CPK. L'association de cette surdité à caractère familial et de ces troubles neurologiques suggèrent fortement une origine syndromique.

Jessica est aussi atteinte d'une surdité profonde. Elle est la 2^e de la fratrie. Les troubles de l'audition sont apparus secondairement vers 3-4 ans, après un développement psychomoteur initial normal. Les troubles neurologiques sont beaucoup plus discrets et moins évolutifs que ceux de son frère. Ils se limitent à une démarche mal assurée. Il n'y a pas de déficit musculaire ni de syndrome de la tête tombante. L'examen objective une légère pseudo-ataxie, sans troubles sensitifs francs ni déficit musculaire. Une polyneuropathie axonale sensitive, comparable à celle de son frère Marwan, est également documentée lors du bilan étiologique. Comme les bilans biologiques conventionnels, l'imagerie cérébrale est sans particularité.

Par analogie avec un cas familial libanais (Mégarbané *et al*, 2000), le diagnostic de syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) est fortement suggéré. Une étude génétique est alors réalisée à Londres (laboratoire de neurogénétique du Pr. Houlden à Queen Square). Elle met en évidence, à l'état homozygote, une mutation faux-sens du gène *SLC52A2* codant un des trois transporteurs de la riboflavine [vit B2] chez Jessica et Marwan. Il s'agit de la même mutation que celle décrite dans la 1^{re} famille libanaise de BVVL, soulevant l'hypothèse d'un effet fondateur régional.

J. Andoni Urtizberea
Hôpital Marin de Hendaye
Andoni.urtizberea@hnd.aphp.fr
André Mégarbané
Département de Génétique,
Université St Joseph,
Beyrouth, Liban
megarbane@usj.edu.lb
Amélie Pandraud
Institut de Neurologie,
Queen Square,
Londres, Royaume-Uni
amelie.pandraud.09@ucl.ac.uk



Noter le port de tête en arrière, la déformation rachidienne et la vraisemblable paralysie des intercostaux.

Les dosages biochimiques spécifiques (carnitine, vit B2 et profil des acylcarnitines) n'ont pas encore été réalisés pour des questions de logistique. Marwan a été mis sous vitamine B2 *per os* à fortes doses (10 mg/kg/j). En six mois et d'après l'entourage, ses troubles semblent se stabiliser.

Commentaire

Le syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (BVWL) est une maladie excessivement rare du motoneurone. En trente ans, moins d'une cinquantaine de cas ont été rapportés dans la littérature. Le BVWL associe une surdité de perception d'apparition secondaire, une atteinte d'autres nerfs crâniens au niveau du bulbe et très souvent une atteinte de la corne antérieure. Longtemps décrite comme paralysie bulbaire infantile ou juvénile, cette affection génétiquement déterminée présente des similitudes sémiologiques avec le syndrome de Fazio-Londe. Elle est parfois confondue avec une sclérose latérale amyotrophique précoce. Dans ces deux dernières entités, l'absence de surdité est un élément particulièrement discriminant. Le pronostic du BVWL est généralement réservé. Les troubles bulbaires s'aggravent et se compliquent d'une atteinte respiratoire à la physiopathologie non univoque. Un décès prématuré survient souvent à l'adolescence voire plus précocement. Des formes d'évolution plus lente ont été rapportées.

Il est désormais admis que la transmission de la forme classique du BVWL est exclusivement autosomique récessive. Un 1^{er} gène de BVWL (*SLC52A3*), identifié en 2010 (Green *et al*), a conduit sur la voie des transporteurs de la riboflavine (vit B2) dont trois sont connus (*hRTF1*, *hRTF2*, *hRTF3*), sachant que plusieurs appellations successives (*SLC52A2*,

SLC52A3, *C200RF54*...) leur ont été données. Le gène *SLC52A3* est principalement impliqué dans le transfert de la vitamine B2 de l'intestin vers la circulation sanguine. Des mutations de *SLC52A2* ont été identifiées en 2012 (Johnson *et al*). La particularité du produit de ce gène est de s'exprimer préférentiellement dans le cerveau. La pathogénicité du *hRFT1* reste plus hypothétique. Des perturbations biochimiques variées peuvent être observées : taux sérique de riboflavine diminué et profil des acylcarnitines modifié. Il n'y a pas de corrélations entre ces perturbations et la sévérité du tableau clinique.

Il a été récemment démontré que le syndrome de Fazio-Londe pouvait être, dans la moitié des cas, dû à des anomalies de *SLC52A3*. Cette découverte notable milite pour l'existence d'un continuum clinique entre les deux syndromes, la surdité n'étant pas toujours au premier plan ou étant à un stade infra-clinique. Le dépistage de troubles minimes de l'audition par les potentiels évoqués du tronc cérébral revêt, dans le contexte, un intérêt tout particulier. Au fil des observations récentes, le spectre des troubles neurologiques s'est également élargi (jusqu'à par exemple, une atteinte du 1^{er} motoneurone). Au moins dans les deux familles libanaises décrites, l'importance du syndrome de la tête tombante comme signe d'appel du BVWL est à noter. Ce syndrome n'est toutefois pas l'apanage du BVWL et peut se rencontrer chez l'enfant dans une laminopathie ou une myopathie congénitale, voire dans un syndrome myasthénique congénital. Dans ce contexte, la disponibilité de marqueurs génétiques dans le BVWL va sans doute faciliter le diagnostic différentiel.

Dans le BVWL, un dépistage et un diagnostic précoces sont les garants d'un meilleur pronostic, ce d'autant qu'il existe un traitement simple et apparemment efficace. Plusieurs enfants se sont en effet sensiblement améliorés sur le plan clinique après l'administration d'une vitaminothérapie B2 à forte dose (10 mg/kg/j, selon le protocole international en vigueur). Ceci concerne davantage les signes neurologiques, hors la surdité. L'absence d'essais cliniques en double aveugle limite la portée de ces résultats thérapeutiques, mais la démarche est encourageante.

Des recherches restent encore à mener pour comprendre les mécanismes intimes de la mort motoneuronale dans le BVWL et leurs liens avec les anomalies de transport de la riboflavine. La plus grande sévérité observée chez les garçons reste aussi une énigme.

REFERENCES

- Mégarbané A. *et al*, *Am J Med Genet*, 2000, 92 : 117-21
 Green P. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2010, 86 : 485-89
 Johnson J. O. *et al*, *Brain*, 2012, 135 : 2875-82

Maladies neuromusculaires de l'enfant et soins palliatifs

ISABELLE DESGUERRE, CHRISTINE BARNERIAS, AUDE LE DIVENAH, MARCEL-LOUIS VIALARD

L'objectif des médecins reste avant tout de guérir et, pour ce faire, d'avancer dans la compréhension des maladies. Longtemps la question des soins palliatifs, c'est-à-dire de la place du médecin dans l'accompagnement de maladies non guérissables d'évolution chronique et pour certaines fatales chez l'enfant, est resté difficile à aborder. Et ce, tant pour les médecins que pour les associations de familles très militantes et volontaires dans la démarche de guérison. Toutefois à l'ère de la génétique et des thérapies innovantes, source d'espoir pour le futur, il paraît fondamental de se poser des questions sur les pratiques de soins et sur la place des soins palliatifs dans des pathologies neuromusculaires (MNM) en pédiatrie (Viallard, 2009).

La publication dans des revues anglo-saxonnes de consensus sur les bonnes pratiques dans un certain nombre de MNM a incité les cliniciens français à se positionner clairement en évaluant les pratiques de soins et en conduisant une réflexion éthique sur ce sujet (Wang *et al*, 2007). La commission neuromusculaire de la Société Française de Neuropédiatrie a mené une étude dans une pathologie bien identifiée et caractérisée sur le plan génétique : l'amyotrophie spinale de type 1 ou maladie de Werdnig-Hoffman. Cette étude a été réalisée à partir de deux enquêtes rétrospectives multicentriques sur deux périodes consécutives de dix ans, l'objectif étant d'évaluer les pratiques. Une étude prospective multicentrique (programme hospitalier de recherche clinique ou PHRC 2011 soins palliatifs) a commencé depuis 6 mois (la démarche en sera explicitée). Ces analyses permettent non seulement d'élargir la réflexion à d'autres MNM, mais aussi d'appréhender l'intérêt de telles études pour une meilleure compréhension de ces maladies dans toutes leurs dimensions neuromusculaires et spirituelles ainsi que pour l'intégration des enfants et de leurs parents comme partenaires et experts de leur maladie.

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une MNM, génétique, de transmission autosomique récessive, causée par la délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN* dans 95 % des cas (par délétion, conversion ou mutation hétérozygote dans les autres cas). L'incidence de cette pathologie invalidante et évolutive est évaluée à 1 sur 5 000 à 10 000 naissances et la fréquence des hétérozygotes à 1/60. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la maladie. Sur le plan physiopathologique, l'absence de protéine SMN conduit à la dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière. L'ASI de type 1, communément appelée

maladie de Werdnig-Hoffmann, est la forme la plus sévère débutant dans les premiers mois de vie. Elle est caractérisée par une absence de tenue de la tête, une quadriplégie paralytique, une insuffisance respiratoire progressive et une atteinte bulbaire conduisant au décès précoce de l'enfant en l'absence d'assistance ventilatoire (Rudnik-Schöneborn *et al*, 2009 ; Zerres et Rudnik-Schöneborn, 1995 ; Barois *et al*, 2005). En pédiatrie, l'ASI de type 1 est donc fréquente. Tout neuropédiatre ou pédiatre est confronté à l'annonce de ce diagnostic terrible et se trouve parfois démuni quant à l'accompagnement.

Enfants atteints d'ASI de type 1 : une enquête rétrospective sur 20 ans

Une enquête rétrospective multicentrique concernant 222 enfants atteints d'ASI de type 1 a été menée sur une période de 20 ans. Elle a été réalisée sous forme de questionnaires envoyés aux différents Centres de Références neuropédiatriques impliqués dans les MNM. Le recueil s'est effectué sur deux périodes de 10 ans allant de janvier 1988 à décembre 1998 (recueil sur 3 mois en 1999) pour la première période et de janvier 1999 à décembre 2009 (recueil sur 3 mois en 2010) pour la seconde période. Les critères d'inclusion étaient un diagnostic d'ASI type 1 sévère (absence de tenue de la tête) confirmé par l'étude génétique du gène *SMN* et avec évolution fatale.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire l'histoire naturelle de la maladie sur une large série ; de comparer les modalités de prise en charge sur deux longues périodes indépendantes, non chevauchantes de 10 ans et de les évaluer par rapport aux recommandations internationales, en particulier pour le choix de thérapeutiques non invasives et palliatives. Les données recueillies portaient sur l'his-

Isabelle Desguerre
Responsable de l'Unité de Neuropédiatrie, Centre de Référence des maladies neuromusculaires
Christine Barnerias
Consultation neurologie-Retard langage
Marcel-Louis Viallard
Responsable de l'Equipe Mobile d'Accompagnement Soins Palliatifs pédiatriques-adultes
Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
Contact
isabelle.desguerre@nck.aphp.fr

toire naturelle de la maladie (âge d'apparition des signes, âge au moment du diagnostic, âge lors du décès), sur les principes de la prise en charge au domicile (kinésithérapie motrice et respiratoire, orthèses, nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou gastrostomie, aspiration oropharyngée, oxygénothérapie, ventilation non invasive, trachéotomie), sur les aides médicales utilisées par la famille (médecin de ville, hospitalisation à domicile, équipe de soins palliatifs, service de soins). Concernant la fin de vie et le décès de l'enfant, les informations suivantes ont été notées : lieu du décès (inconnu, domicile, service de pédiatrie, réanimation), thérapeutiques à visées sédatives et antalgiques prescrites en fin de vie (niveau d'antalgie, utilisation des benzodiazépines), assistance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation non invasive, percussionnaire, ventilation mécanique assistée). L'accompagnement psychologique des familles et des soignants a été laissé en question ouverte.

Pour la première période (1989-1998), 12 centres sur les 15 sollicités ont répondu en 1999 avec un effectif de 106 patients. Pour la deuxième période (1999-2009) sur les 16 centres sollicités, les 13 ayant répondu (les mêmes que pour la période précédente à l'exception de 2) ont inclus 116 enfants.

• Période 1999-2009 : les résultats

Concernant la période 1999-2009, l'âge d'apparition des premiers signes cliniques est de 2,1 mois en moyenne et l'âge moyen du diagnostic est de 3,9 mois *versus* 4 mois pour la période 1989-1998 (fig. 1). Le délai diagnostique moyen est de 53 jours

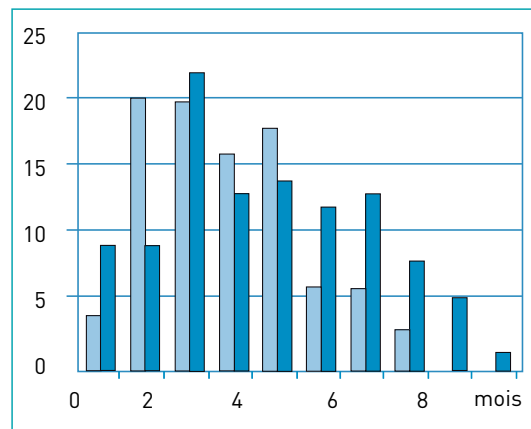


Figure 1
Histoire naturelle : âge au moment du diagnostic dans les deux études non chevauchantes, sur une période de 10 ans chacune.

dans cette seconde période. L'âge moyen de décès est de 8,1 mois *versus* 7 mois pour la première période (fig. 2). Le délai moyen entre le moment du diagnostic et le décès est de 4 mois en moyenne

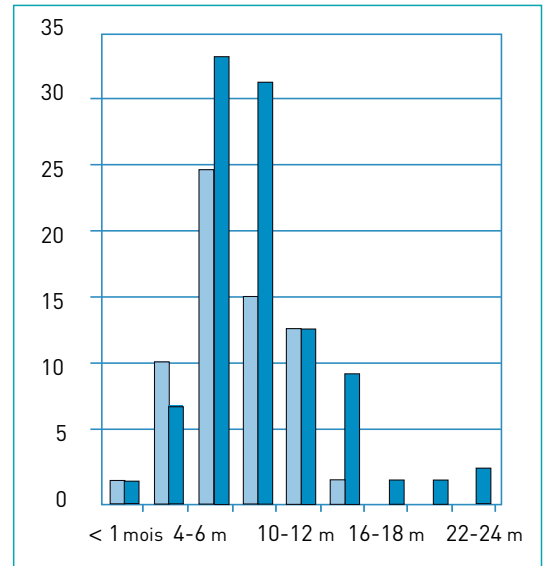


Figure 2
Histoire naturelle : âge lors du décès dans les deux études non chevauchantes, sur une période de 10 ans chacune.

(*versus* 3 mois). Le lieu du décès est le domicile dans 23% des cas (*versus* 17%), un service de pédiatrie pour 62% (*versus* 45%) dont pour 40% dans un service de neuropédiatrie et pour 9% (*versus* 10%) en réanimation. A noter que le lieu du décès est inconnu pour 4% des enfants *versus* 24% dans la première période. Dix pour cent des enfants sont décédés dans un contexte de mort subite au domicile durant leur sommeil ou lors de leur transport par le SAMU. La prise en charge à domicile a fait appel à la kinésithérapie motrice (90% des enfants), à la kinésithérapie respiratoire (93%). Les installations de confort ergothérapeutiques et/ou l'utilisation d'orthèses ont été proposées dans 61% des cas *versus* 26% pour la période précédente. La nutrition entérale par sonde gastrique a été utilisée dans 52% des cas (*versus* 34%), 3,4% des enfants ont eu une gastrostomie (*versus* 1,8 %). L'aspiration à domicile a été pratiquée dans 64% (*versus* 41%), l'oxygène utilisé dans 8% et la ventilation non invasive instaurée dans 7% des cas. Concernant l'aide médicale apportée, les résultats sont renseignés de façon différente sur les deux périodes : 30 enfants sur 116 ont été pris en charge par une hospitalisation à domicile *versus* 35 sur 106 pour la première période. Le rôle du médecin de famille au domicile a été renseigné uniquement dans la première période et notifié dans 20 cas sur 106. Dans la seconde période, 11% des équipes soignantes ont fait appel à une équipe mobile de soins palliatifs (tableau 1). L'utilisation de traitements antalgiques et sédatifs au moment du décès a été détaillé : antalgiques

Tableau 1 : Prises en charge proposées

	1990-1998	1999-2009
Kinésithérapie motrice	NC	90%
Kinésithérapie respiratoire	NC	93%
Installation/orthèses	26%	61%
Nutrition entérale à débit constant	34%	52%
Gastrostomie	1,8%	3,4%
Aspiration	41%	64%
Oxygène	NC	8%
Ventilation non invasive	0	7%
Trachéotomie	3%	0%

(60%) dont des morphiniques pour 40% (*versus* 18% dans la première période), des benzodiazépines pour 48% (*versus* 29%). Une aide respiratoire a été proposée, limitée le plus souvent à une oxygénothérapie par lunettes nasales dans 55% des cas (*versus* 54%). Une réelle assistance respiratoire n'a été rapportée que dans la seconde période : percussionnaire (2,5% des cas) et ventilation non invasive (9%). L'intubation et la ventilation mécanique assistée, en lien avec des situations aiguës non anticipées ou des formes néonatales, restent exceptionnelles (respectivement 2 et 3 cas). Aucun cas de trachéotomie n'a été observé dans la seconde période alors que 2 cas ont été mentionnés dans la période précédente. Pour ces 2 cas, le décès est survenu avant 24 mois malgré la trachéotomie.

• Une étude prospective envisagée

Cette enquête sur deux périodes a montré d'une part, l'insuffisance de notre prise en charge dans la première période et d'autre part, une amélioration de la pratique des soins et du suivi dans la seconde période plus récente.

Elle a conduit à proposer une étude prospective avec un carnet de suivi de ces patients atteints d'ASI de type 1 (PHRC national obtenu en 2011). Les objectifs sont : d'améliorer l'information des pédiatres ; d'organiser un travail en réseau avec les Centres de Référence MNM ; d'évaluer les pratiques de soins et leurs coûts en terme de compétences, de soins techniques et d'accompagnement (médical, psychologique et paramédical) et surtout d'impliquer les parents dans l'évaluation de ces pratiques.

ASI de type 1 : place des soins palliatifs et questionnement éthique sur les pratiques

La neuropédiatrie a déjà initié une réflexion sur les soins palliatifs en neurologie pédiatrique. C'est la seconde discipline pédiatrique, après l'oncologie, à être confrontée à des décès au décours de maladies

progressivement invalidantes, non curables d'évolution fatale (Jouinot et Estournet, 2010 ; Desguerre et Barnerias, 2010). La définition des soins palliatifs dans les différents pays (USA, GB, Canada, France) n'est pas toujours la même. Le rapport à la technique médicale avec des demandes, en nombre croissant, de prolongation de la vie de l'enfant à tout prix (« tant qu'il y a de la vie, il y a de l'espoir ») et les progrès de la médecine (service de neuropédiatrie, de réanimation pédiatrique...) entrent en ligne de compte. Il en est de même des questions liées aux croyances des familles, à leur spiritualité, voire à leur religion. Les notions du sens de l'accompagnement, du soutien, du « vivre avec » ciblant les traitements sur les besoins essentiels et le confort (face à tout signe de souffrance physique et psychique), mais aussi les symptômes liés à une atteinte respiratoire, neurologique, cardiaque sont aussi des facteurs de différenciation des approches.

La loi française garantit l'accès aux soins palliatifs pour tous, leur organisation optimale et le respect de la personne comme de sa volonté. Aucun texte réglementaire ou législatif n'aborde la question de la démarche palliative spécifique en pédiatrie car, en France, celle-ci ne connaît pas encore le développement déjà amorcé en médecine adulte (Viillard, 2009 ; Hubert *et al*, 2005). Cela pose la question du positionnement des équipes, de la nature même de cette démarche palliative pédiatrique dans l'amyotrophie spinale de type 1 comme dans d'autres pathologies neuropédiatriques.

Il est essentiel que chaque élément de la prise en charge ait du sens pour tous : pour l'enfant et ses parents comme pour l'ensemble des professionnels ou accompagnants naturels. Les idées d'un « faire » ou « pas faire », d'un « savoir-faire adapté et mesuré » comme celui d'un « savoir-être » et la prise en compte de la place légitime et adaptée de tous sont à privilégier dans ces situations. Dans les guides de prise en charge ou *standard care* publiés (Wang *et al*, 2007 ; Roper et Quinlivan, 2010), la place des soins palliatifs n'est pas clairement définie. La conférence de consensus nord-américaine sur les *standard care* dans l'amyotrophie spinale, donne des pistes, mais a aussi conduit à des confusions d'une part, en distinguant mal les différentes formes d'amyotrophies spinales et d'autre part, en proposant des attitudes pour la prise en charge nutritionnelle ou respiratoire ne paraissant ni adaptées ni respectueuses de l'enfant pour une durée de vie aussi brève (Wang *et al*, 2007 ; Roper et Quinlivan, 2010). Dans la plupart des circonstances de pratiques médicales, le but des traitements est directement lié à de nouvelles qualité et espérance de vie.

Concernant les assistances, la disponibilité des ressources semble avoir un effet important sur les recommandations et les décisions ultimes des familles. La difficulté à prendre une décision « la plus adaptée possible » aux intérêts de l'enfant est soulignée, car toutes les décisions nécessitent de faire appel aux parents et, au-delà, à la concertation (directe ou indirecte) avec les personnels soignants et d'éventuelles associations de parents d'enfants porteurs de la même maladie ainsi qu'aux institutions finançant les soins voire même plus largement à la société. L'ensemble de ces interlocuteurs directs ou indirects peuvent avoir des « intérêts » au sens notamment de « visée éthique » différents, voire très largement divergents. Les « conflits d'intérêts » ainsi générés peuvent desservir les intérêts propres de l'enfant et complexifier la démarche décisionnelle (Wang *et al*, 2007). Il existe cependant une profonde responsabilité à présenter toutes les options de soins dans une transparence juste et équilibrée. Il n'y a pas de choix binaire unique, ni de situation invariable, non plus en fonction des circonstances. Les parents doivent être associés à ces échanges et à ces choix. En fin de vie, il est nécessaire de définir avec clarté les décisions de soins en évitant tout retard ou administration « imposée ». Les décisions doivent être présentées aux parents en tenant compte de la souffrance qu'ils ressentent, laquelle peut être augmentée par la décision exprimée. Avant toute prise de décision qui restera toujours médicale, la juste mesure de l'équipe investie dans les soins dédiés à ces enfants est à identifier, en concertation multi-professionnelle, dans un objectif de bienfaisance tout en restant équitable vis-à-vis de l'accès aux soins (Jouinot et Estournet, 2010 ; Desguerre et Barnerias, 2010).

D'un point de vue éthique, il existe peu d'études relatives à la prise de décision pour les différents types de traitement (assistances respiratoire et nutritionnelle), en tenant compte de la confrontation des points de vue de l'individu, de la famille et de la société dans les MNM de l'enfant (Simonds, 2005 ; Viillard et Le Divenah, 2010). Celle-ci a obligatoirement des conséquences qu'il faut savoir anticiper. La décision se heurte à des concepts moraux de

bienfaisance, de non-malfaisance, à des principes d'autonomie et de justice distributive (Ricoeur, 1999 ; Lévinas, 2007).

Les pratiques actuelles paraissent, à la lumière de ces deux enquêtes, dans l'esprit de la loi Leonetti, même si les pratiques ne sont pas formalisées et que la prise de décision de limitation des soins reste le fruit d'une discussion entre les parents et l'équipe soignante. Face à une évolution dramatique de la pathologie chez ces nourrissons, le choix de ne pas intensifier le niveau des soins en évitant les gestes invasifs (gastrostomie, trachéotomie, voire même ventilation non invasive) paraît légitime et faire consensus au sein des équipes françaises.

Le projet ASI de type 1 : un modèle d'évaluation des soins palliatifs en neuropédiatrie ?

La loi Leonetti même si elle reste avant tout applicable à l'adulte donne des moyens d'intégrer les parents dans la démarche des soins palliatifs et des pistes de réflexion sur la gradation des soins. L'étude prospective sur l'ASI de type 1 (PHRC 2011) a été conçue comme un partenariat entre les équipes soignantes (Centre de Référence MNM, lieu du diagnostic et de la prise en charge), les soignants de ville (médecins, kinésithérapeutes, hospitalisation à domicile) et les parents avec un carnet de santé dédié à l'enfant. Dans ce carnet, tous les partenaires doivent renseigner des items fixes, mais aussi des avis et des suggestions sur les propositions thérapeutiques réalisées. Il fournit des informations inédites et importantes, renseignées par les parents, sur l'histoire naturelle de la maladie d'évolution brève et fatale de ces enfants ainsi qu'une évaluation en temps réel des pratiques de prise en charge globale. Il s'agit d'une étude multicentrique (23 centres partenaires) devant inclure 40 enfants sur 4 ans. Un entretien semi-dirigé avec une psychologue est prévu 6 mois après le décès de l'enfant afin d'évaluer l'effet bénéfique de cette procédure et le vécu de la famille et de la fratrie.

Six mois après le début de l'étude, 7 enfants ont été inclus. La participation des parents est riche d'informations sur la maladie et sur les relations humaines entre les intervenants.

RÉFÉRENCES

Barois A. *et al*, *Bull Acad Natl Med*, 2005, 189 : 1181-98
 Desguerre I. et Barnerias C., *Médecine Palliative*, 2010, 9 : 291-6
 Hubert P. *et al*, *Arch Pediatr*, 2005, 12 : 1501-8
 Jouinot P. et Estournet B., *Médecine Palliative*, 2010, 9 : 303-8
 Lévinas E., *Ethique et infini*, 1982, nouvelle édition 2007, 4018 : Chapitre 7
 Ricoeur P., *Encyclopedia Universalis*, 1999 : 62-66

Roper H. et Quinlivan R., *Arch Dis Child*, 2010, 95 : 845-9
 Rudnik-Schöneborn S. *et al*, *Clin Genet*, 2009, 76 : 168-78
 Simonds A.K., *Paediatr Respir Rev*, 2005, 6 : 209-14
 Viillard M-L., *Médecine Palliative*, 2009, 8 : 3-6
 Viillard M-L. et Le Divenah A., *Médecine Palliative*, 2010, 9 : 279-82
 Wang C.H. *et al*, *J Child Neurol*, 2007, 22 : 1027-49
 Zerris K. et Rudnik-Schöneborn S., *Arch Neurol*, 1995, 52 : 518-23

PRISE EN CHARGE

La ventilation à domicile : mise en place et organisation

JONATHAN LEVY, HÉLÈNE PRIGENT, DAVID ORLIKOWSKI

L'appareillage par des techniques de ventilation à domicile (VAD) constitue un élément clé de la prise en charge des maladies neuromusculaires (MNM). Les techniques de rééducation respiratoire sont bien souvent un adjuvant indispensable pour une efficacité optimale de la VAD. La mise en place de la VAD doit être encadrée par des équipes hospitalières habituées et formées à l'exploration, au traitement et au suivi de la pathologie respiratoire des MNM. Le relais avec l'équipe de ville suivant le patient au quotidien est une étape essentielle à la bonne réalisation de la VAD.

Les maladies neuromusculaires (MNM) constituent un ensemble de pathologies hétérogènes pouvant se compliquer d'une insuffisance respiratoire restrictive, parfois évolutive. Cette atteinte respiratoire est multifactorielle : atteinte directe de la mécanique ventilatoire (musculature et/ou commande) avec hypoventilation alvéolaire, déformations ostéoarticulaires thoraciques, apnées centrales et/ou obstructives du sommeil. Elle est responsable d'une majoration du handicap, d'une altération de la qualité de vie et d'une surmortalité chez ces malades.

La prise en charge de cette insuffisance respiratoire par la ventilation mécanique a permis une amélioration de la survie des patients atteints de MNM. Cependant en l'absence de

traitement de la maladie sous-jacente, cette ventilation doit être poursuivie au long cours et adaptée à domicile (VAD). Son organisation est donc une étape majeure de la prise en charge des MNM.

Un peu d'histoire

Au cours du XX^e siècle, les premiers appareils d'assistance ventilatoire étaient des ventilateurs à pression négative (ou poumons d'acier). Les grandes épidémies de poliomyélite aiguë des années 50 ont motivé l'éclosion des techniques de ventilation à pression positive. Dans un premier temps, la trachéotomie a permis l'administration au long cours de la ventilation et les premiers retours à domicile de patients dépendant de la ventilation (1960 en France).

A partir des années 80, le développement des techniques de ventilation non invasive (VNI) ainsi que l'explosion des interfaces dédiés à la VNI sont à l'origine d'une modification progressive des pratiques. La VNI devient alors la technique de référence d'assistance ventilatoire, même chez des patients de plus en plus dépendants, reléguant la ventilation

au long cours par trachéotomie à des indications beaucoup plus restreintes.

Progressivement les appareils de VAD se sont miniaturisés permettant d'augmenter l'autonomie des patients (machines portables, transportables et embarquées sur le fauteuil roulant).

Les indications de la ventilation à domicile

Le progrès des connaissances physiopathologiques et des techniques d'exploration des troubles respiratoires des MNM a permis d'établir un consensus quant aux indications de la VAD. L'hypercapnie diurne supérieure à 45 mmHg (6kPa) est le critère majeur d'indication de ventilation nocturne. Des signes cliniques d'hypoventilation diurne ou nocturne, une désaturation inférieure à 88% pendant plus de 5 minutes en continu ou inférieure à 90% durant plus de 5% du temps lors des enregistrements du sommeil, une capacité vitale (CV) inférieure à 50% de la valeur théorique sont autant d'indications habituellement retenues. Cependant les indications peuvent être modulées selon les pathologies et leur évolutivité.

La mise en route de la ventilation

Bien souvent l'indication d'une ventilation est posée au décours d'une hospitalisation pour une décompensation respiratoire aiguë. Cependant, la mise en place optimale d'une VAD se fait à distance de tout épisode aigu, en recherchant l'apparition de critères de VAD sur des bilans respiratoires réguliers. Ces bilans ont pour but d'explorer la fonction respiratoire par la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), d'une gazométrie artérielle au réveil et d'une exploration du sommeil (polygraphie ventilatoire ou, à défaut, oxymétrie).

La mise en route de la VAD se fera au cours d'une courte hospitalisation dans un service spécialisé. Elle permet de choisir le matériel de ventilation et de déterminer le mode ventilatoire et les paramètres



© D.R.

Ventilation non invasive avec interface nasale chez un patient atteint d'une maladie de Steinert.

Jonathan Levy
Service de Réanimation Médicale

Hélène Prigent
Service Explorations Fonctionnelles Respiratoires
helene.prigent@rpc.aphp.fr

David Orlikowski
Unité de Ventilation à Domicile, Service de Réanimation Médicale, APHP, CIC IT INSERM 805, EA 4497 GRCTH UVSQ
david.orkowski@rpc.aphp.fr
Hôpital Raymond Poincaré, Garches

adaptés. Deux modes sont possibles, volumétrique (le volume d'air est contrôlé et imposé par la machine) ou barométrique (la machine apporte une pression constante au cours de l'inspiration, le volume d'air pris par le patient étant variable).

Un récent consensus international recommande l'utilisation de la VNI en mode volumétrique assisté, contrôlé pour les patients capables d'effectuer les manœuvres d'*air stacking* et en pression pour les autres. Il existe des ventilateurs mixtes et d'autres ne permettant qu'un seul mode ventilatoire. Le choix doit se porter sur une machine adaptée au patient, à son entourage, à son environnement (lieu de vie, fauteuil roulant...), mais également bien maîtrisée par l'équipe soignante. Les patients ventilés plus de 16 heures par jour doivent avoir à disposition d'un respirateur de rechange, de batteries supplémentaires et être signalés auprès d'EDF. Enfin, la machine choisie doit disposer d'alarmes adaptées en cas de dysfonctionnement.

Le choix de l'interface et du circuit du ventilateur est une étape indispensable. Il doit permettre une ventilation efficace tout en préservant l'autonomie et la sécurité de la personne à domicile, prenant également en compte sa capacité à manipuler l'interface. Les interfaces nasales (les embouts narinaires en étant une variante) sont préconisées en première intention. Elles permettent de préserver une phonation. L'utilisation d'une mentonnière peut s'avérer nécessaire afin de diminuer les fuites buccales nocturnes. Quand ces adaptations sont insuffisantes pour assurer l'efficacité de la ventilation, les masques faciaux peuvent être utilisés. Pour les patients dépendant de la ventilation, l'interface buccale à l'aide d'une pipette constitue une alternative. Elle nécessite la capacité du patient à réaliser une étanchéité buccale au moment de l'inspiration. Elle n'est cependant utilisable, à l'heure actuelle, qu'en période d'éveil et avec un mode volumétrique. Un humidificateur peut être ajouté au circuit pour diminuer la sécheresse des muqueuses respiratoires provoquée par la ventilation.

L'évaluation de l'efficacité est clinique et gazométrique. En fin d'hospitalisation initiale, le patient sort avec une ordonnance détaillant le ventilateur préconisé, le mode ventilatoire et les principaux réglages, le niveau des alarmes, le type d'interface et la durée de VNI quotidienne. Une visite de suivi précoce est prévue après l'introduction de la VNI. Les visites sont ensuite régulières, annuelles ou biannuelles, selon la sévérité et l'évolutivité de l'atteinte respiratoire.

RÉFÉRENCES

Annane D. *et al*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4) : CD001941

Le relais avec le lieu de vie

Le patient et son entourage proche sont une composante fondamentale du succès de la VAD. Des programmes d'éducation thérapeutique personnalisés et individualisés doivent être mis en place par l'équipe de référence, impliquant non seulement médecins et infirmiers, mais aussi kinésithérapeutes, ergothérapeutes, appareilleurs, orthophonistes et acteurs psychosociaux.

Une première étape est la formation du patient et de son entourage proche à l'utilisation de la machine, à la mise en place du masque ainsi qu'à la surveillance de la VAD au quotidien (tolérance, fuites, aggravation, alarmes). Chez les patients trachéotomisés, cette formation doit impérativement comporter une éducation aux aspirations trachéales pour tout l'entourage du patient (famille, auxiliaires de vie...) ainsi qu'aux soins simples de l'orifice de trachéotomie.

Un relai avec l'équipe soignante de ville est primordial pour le bon déroulement de la VAD. Un entretien préalable entre l'équipe hospitalière et l'équipe en charge du suivi à domicile est recommandé avant la sortie d'hospitalisation initiale. Les équipes soignantes du lieu de vie ou passant au domicile doivent être formées aux principes de la VAD et de sa surveillance.

Un représentant paramédical du service technique de la société prestataire responsable du matériel doit rencontrer le patient et son entourage. Il assure ensuite un suivi régulier par une visite tous les 3 mois. Les informations recueillies au cours de ces différentes visites sont transmises au médecin référent.

L'apport de la kinésithérapie respiratoire

L'atteinte des muscles expiratoires peut être l'origine d'une altération de la toux, facteur de morbidité. L'efficacité de la toux peut être évaluée par les EFR : une CV inférieure à 1,5 L, des P_{max} (pression expiratoire maximale) inférieure à 60 cm H₂O et/ou un DEP (débit expiratoire de pointe) à la toux inférieur à 270 L/min sont prédictifs d'une toux inefficace et d'un risque majoré d'encombrement bronchique et de surinfection.

La prescription d'une VAD doit donc souvent être associée à une prise en charge par kinésithérapie respiratoire. Les techniques manuelles de désencombrement peuvent être associées aux techniques de toux assistée (par appareil de type insufflation-exsufflation) dont la prescription est recommandée quand le DEP à la toux est inférieur à 270 L/min.

Bach J.R. *et al*, *Am J Phys Med Rehabil*, 2013, 92(3) : 267-77

Léger P. *et al*, *Rev Mal Respir*, 2006, 23 (5) : cahier 4, 148 p

Orlikowski D. *et al*, *Rev Mal Respir*, 2005, 22 : 1021-30

Pour en savoir plus
Ventilation mécanique à domicile : dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire - Haute autorité de Santé 20 novembre 2012.

Santé bucco-dentaire dans les MNM : prise en charge spécifique et individualisée

RAMUNTXO LARRE

Les personnes atteintes de maladies neuromusculaires sont particulièrement prédisposées au développement de pathologies bucco-dentaires. Pour ces patients, la prévalence des dysmorphoses, des parodontopathies et à moindre degré des caries est plus importante que pour la population générale. Leur prise en charge nécessite la prise en compte de l'anxiété, des problèmes cognitifs éventuels, des difficultés psychomotrices et du risque de co-morbidité des troubles systémiques. La santé bucco-dentaire des personnes atteintes d'un handicap pose un problème spécifique, restant encore peu formulé en France.

Une occlusion dentaire imparfaite

Normalement l'arc dentaire supérieur, plus large, s'articule comme un couvercle au-dessus de la mandibule. Chez certains patients atteints de maladies neuromusculaires, une mâchoire supérieure trop étroite est souvent observée. Le manque de force des muscles et le maxillaire inférieur relativement trop large entraînent un articulé dentaire insatisfaisant. La faiblesse musculaire précoce ne permet pas un développement harmonieux de la face. Cela provoque des malpositions dentaires empêchant un engrènement correct des dents antagonistes, d'où une occlusion dentaire imparfaite. Dans la myopathie de Duchenne, la macroglossie est à l'origine de répercussions sur l'équilibre dentaire. La langue débordant de la cavité buccale entraîne une béance préjudiciable à une alimentation et à une élocution normales. Dans la dystrophie myotonique de Steinert (DM1), ce problème de béance buccale est lié à une faiblesse spécifique des muscles masticateurs. Chez les sujets atteints de DM1, les muscles de la mandibule tirent vers le bas et le visage s'allonge, la langue ne touche plus le palais. Les déformations peuvent aussi être dues à l'utilisation, durant l'enfance, de masques faciaux pour la ventilation assistée, d'une têtère et d'une mentonnière. Le masque, en appuyant sur la face, peut modifier la croissance de la mâchoire. Les embouts buccaux risquent d'accroître la béance buccale et de déformer la denture par pression sur la mâchoire inférieure. La têtère avec appui mentonnier associée à un dispositif orthopédique, tel que le corset, favorise l'élargissement de la mandibule au détriment de son développement vers l'avant et vers l'arrière. De plus, la langue a tendance à s'élargir en épousant la mandibule. La têtère favorise aussi l'immobilité de la mandibule et de l'articulation temporo-mandibulaire entraînant un enraidissement limitant l'ouverture buccale.

Un risque de caries accru

Par ailleurs, il existe un risque accru de caries dans les maladies neuromusculaires. Trois facteurs contribuent à augmenter ce risque carieux. L'accès à la bouche pour se brosser les dents est plus difficile. Certaines maladies neuromusculaires provoquent un reflux gastroœsophagien augmentant l'acidité buccale et fragilisant l'émail dentaire. Les mouvements de la langue, des lèvres et des joues contribuent à un nettoyage des surfaces externes et internes des dents. La réduction de ces mouvements limite le nettoyage naturel favorisant l'accumulation d'aliments autour des dents et la prolifération des bactéries. Il est important de connaître cette évolution pour la contrer par des exercices de rééducation. Il convient de « peser » les indications et d'intervenir à bon escient : trop tôt, l'enfant se fatigue et se décourage ; trop tard la disposition anatomique n'est plus réversible.

La prise en charge doit être personnalisée

Des approches complémentaires peuvent être prescrites au cas par cas :

- la kinésithérapie lutte précocement contre la diminution des mouvements de la mâchoire (ankylose) et la réduction de l'ouverture de la bouche. Son but est de préserver une amplitude d'ouverture suffisante par des massages et des étirements des muscles masticateurs et la mobilisation passive de la mâchoire ;
- l'orthodontie permet de corriger les malpositions dentaires et les déformations osseuses. Dans les maladies neuromusculaires, elle est cependant utilisée avec précaution en tenant compte en particulier de la présence d'un appareillage orthopédique. La règle est d'intervenir le plus tôt possible car la rééducation des mâchoires est alors plus efficace ;
- Chez l'enfant, l'orthophonie peut aider à bien positionner la langue pour la déglutition et l'élocution ;

- l'occlusodontie est une technique permettant de rétablir un contact harmonieux entre les dents

Lever les freins aux soins bucco-dentaires : six préconisations

- Impliquer les accompagnants naturels (familles et proches) ainsi que les professionnels (une visite régulière au cabinet dentaire ne doit plus être une exception) et sensibiliser les aidants à la nécessité d'une bonne santé bucco-dentaire.
 - Miser sur la prévention et l'éducation à la santé pour l'entourage professionnel et familial ainsi que pour les personnes atteintes de handicap elles-mêmes, notamment pour les enfants. Développer la campagne nationale de prévention bucco-dentaire M'T Dents (www.mtdents.info) dans les IME (Institut Médico-Educatif).
 - Favoriser la rencontre entre le dentiste et le patient. Nécessité pour le praticien d'une formation à la prise en charge du handicap qu'il conviendrait d'intégrer au cursus initial et d'inscrire en tant qu'orientation prioritaire de formation continue.
 - Proposer une approche différenciée selon les handicaps et les besoins. Les praticiens doivent être capables d'orienter les patients vers d'autres structures de soins s'ils ne peuvent assurer les actes requis. L'objectif est de proposer une offre graduée des soins avec trois niveaux : cabinets de ville, structures adaptées aux techniques de sédation et plateaux techniques de type hospitalier pour les soins sous anesthésie générale.
 - « Parler d'argent », il s'agit : d'aller vers une revalorisation de l'acte de soins concernant une personne atteinte de handicap et réalisé au cabinet dentaire ; d'augmenter la prestation de compensation du handicap de l'équivalent d'une cotisation à une complémentaire santé et éventuellement créer une « CMU Handicap ».
 - Donner un accès à l'information, c'est-à-dire « faire entrer » la rubrique bucco-dentaire dans les MDPH, structures destinées à orienter les personnes handicapées.
- (selon les Drs A. Moutarde et P. Hescot, auteurs du rapport sur l'état de santé bucco-dentaire des personnes atteintes d'un handicap)

opposées des deux mâchoires grâce à un limage microscopique de la surface de certaines dents. L'objectif est de retrouver un bon équilibre occlusal améliorant la mastication et parfois les troubles de déglutition ;

- une intervention chirurgicale, visant à réduire le volume de la langue, peut être indiquée face à une macroglossie. Les résultats sont souvent satisfaisants, même si la réduction n'est pas définitive.

Peu de médecins sont spécialisés dans cette chirurgie peu pratiquée. L'extraction de dents postérieures peut restaurer une certaine cohérence maxillaire. Avec l'évolution de la maladie, la difficulté des soins dentaires est due à une ouverture quasiment nulle de la cavité buccale liée à une ankylose de l'articulation temporo-mandibulaire ou à une diminution de la souplesse des fibres musculaires voire à une calcification complète, comme dans la maladie de l'homme de pierre (FOP ou fibrodysplasie ossifiante progressive).

Des freins à l'accès aux soins bucco-dentaires

Dans un récent rapport sur l'état de santé bucco-dentaire des personnes atteintes d'un handicap⁽¹⁾, quatre freins majeurs à l'accès aux soins sont identifiés :

- l'accessibilité matérielle aux cabinets dentaires devrait cependant être améliorée. En effet, une loi rend obligatoire, à partir de 2015, l'accès physique des handicapés aux professionnels de santé ;
- les difficultés à la « rencontre » entre le praticien et le patient atteint d'un handicap semblent en lien

avec la « peur » suscitée par le handicap. Au demeurant, le refus de soin ne signifie pas le rejet ;

- la question financière tient au fait que la tarification à l'acte reste inchangée alors que le temps nécessaire à un acte de soins est augmenté d'au moins 50%. Cela génère « un retard de soins » et des actes réalisés dans l'urgence et trop souvent sous anesthésie générale.
- l'inaccessibilité à l'information en terme de prévention et d'orientation sur le parcours de soins des personnes atteintes de handicap et de leur entourage (familial ou professionnel).

Des référents ordinaires départementaux

A la suite de ce rapport, le Conseil National de l'Ordre des Chirurgiens-Dentistes a décidé la mise en place de référents ordinaires départementaux. Dans chaque département, le référent a en charge le parcours de soins bucco-dentaires des personnes atteintes de handicap qu'il s'agira de créer et d'organiser dans les départements où il est inexistant. Il est l'interlocuteur : de la MDPH (maison départementale pour les personnes handicapées) pouvant centraliser les demandes de dentistes ou de structures de soins à proximité d'institutions spécialisées ou du domicile de particuliers ; des dentistes à la recherche de structures de soins mieux adaptées. Dans certaines régions ou départements, ce référent s'appuie sur un réseau déjà existant. Celui-ci peut établir des conventions avec les organismes publics, semi-publics ou privés, les personnes physiques ou morales. Il dispose de plateaux techniques performants adaptés à la réalisation de soins spécifiques et complexes.

L'action du réseau concerne :

- la mise en place d'une offre de soins dentaires graduée selon la complexité des actes et du handicap du patient. Par ailleurs, le parcours coordonné entre praticiens de ville et services hospitaliers vise à garantir une valorisation financière des soins spécifiques et du suivi des personnes en situation de handicap.
 - la sensibilisation et la formation des patients (quand cela est possible), des familles et du personnel des établissements accueillant adultes et enfants handicapés.
- Et ce, afin d'améliorer les soins d'hygiène bucco-dentaire au quotidien.
- la création de sessions de formations spécifiques des praticiens et l'organisation de rencontres pluridisciplinaires entre membres du réseau pour faire progresser les stratégies de Santé Publique en matière de handicap.

NOTE

(1) Rapport de la mission « Handicap et Santé bucco-dentaire », Dr Alain Moutarde, Dr Patrick Hescot, 7 juillet 2010, www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/fileadmin/user_upload/pdf/morano_rapport.pdf

Dystrophie myotonique de Steinert : Intérêt des groupes de parole

PATRICIA WILLOCCQ

Tout en sollicitant l'identification à l'autre, le dispositif groupal dédié à la dystrophie myotonique de Steinert (DM1) accorde une place privilégiée au partage et à l'écoute du vécu singulier entre pairs. Il suscite une prise de distance favorisant la réflexion. Au-delà des attentes, il se révèle un outil précieux pour déjouer les représentations que les professionnels ont des personnes concernées et leurs contre-attitudes. Avec ce dispositif s'ouvrent de nouvelles interrogations cliniques sur la dynamique relationnelle et l'accompagnement pluridisciplinaire des patients atteints de DM1 et de leurs familles.

Né de la collaboration entre la consultation des maladies neuromusculaires de l'Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer et le Service Régional de l'Association Française contre les Myopathies⁽¹⁾ à Bron (limitrophe de Lyon), le dispositif « groupes de parole » dédié à la DM1 a été lancé, en novembre 2010, avec le Groupe d'Intérêt Steinert⁽²⁾.

Depuis les groupes de parole, vivre au quotidien avec la maladie de Steinert, ont lieu une fois par trimestre dans les locaux de l'Association. Les participants s'inscrivent sur la base du volontariat et renouvellent leur inscription à chaque rencontre. Deux espaces de parole distincts sont proposés, l'un pour les personnes malades et l'autre pour les aidants, afin que chacun puisse, selon sa place, mettre en mots son vécu concernant la maladie. Un temps commun informel de partage entre patients et aidants est proposé lors de l'accueil et à la fin de chaque rencontre. Une réunion regroupant aidants et aidés est organisée une fois par an. L'animation est portée par un binôme psychologue/technicien d'insertion (TI) du Service Régional. Ce binôme propose ainsi deux « modèles » identificatoires pour les membres du groupe, le TI ayant un rôle d'interface privilégié avec les différents acteurs de la prise en charge et le psychologue étant garant de la subjectivité des personnes.

Après une année d'expérimentation, le dispositif a été repris financièrement par le réseau APIC (Accompagnement Psychologique Individuel et Collectif) Rhône-Alpes⁽³⁾, un réseau de psychologues libéraux sensibilisés aux maladies rares, évolutives.

De la position d'accompagnant à celle d'aidant

À la création du dispositif, en 2010, l'espace convivial dédié aux accompagnants était animé par deux TI. Dans un premier temps, conjoints, parents... venaient chercher des informations sur la somnolence, l'appareillage respiratoire... Leur idée était

« de mieux connaître pour mieux accompagner », « d'être un bon aidant » en somme. Progressivement, ils ont pu confier leurs ressentis : sentiments de culpabilité et d'emprise, réactions de surprotection consécutives aux modifications comportementales et attentionnelles, à la fatigue et à la perte d'initiative de la personne atteinte. Ainsi, s'autoriser à exprimer la lourdeur de leur tâche et le besoin de souffler leur permettait de mieux distinguer ce qui relevait de la personnalité de ce qui revenait aux conséquences de la maladie, mais aussi de différencier leur position d'aidant et celle de proche.

Depuis mai 2012, cet espace convivial a laissé place à un groupe de parole dédié aux aidants. Ce groupe est animé par une psychologue du réseau APIC et une TI ; il fonctionne toujours simultanément au groupe des personnes atteintes.

Etre atteint de DM1 : un vécu à transmettre

Une chronologie régulière des thèmes amenés au sein du groupe est observée. Le temps de « mise en route » s'ouvre très fréquemment sur l'expression de plaintes, en particulier par rapport à la ventilation non invasive. Les vécus liés au regard des autres, au regard sur soi et au retentissement de la maladie sur les proches (changement de caractère, impact de la dimension génétique) se révèlent progressivement avec profondeur.

La personne malade dit faire face à des représentations sociales teintées de préjugés, de stigmatisation et d'attitudes souvent négatives. Au cœur du vécu, le sentiment de méprise domine. Comment être vu tel que l'on est, alors que le corps renvoie une autre image de soi : celle d'un être fainéant ou encore d'être un handicapé mental... Ils évoquent le sentiment de ne plus se reconnaître dans leur corps comme dans leur manière d'interagir avec les autres. Ceci peut nourrir des angoisses de persécution, d'effondrement, une hypersensibilité à la

Patricia Willocq
Psychologue,
Centre de référence
des maladies
neuromusculaires,
CHU de Lyon,
Hôpital Neurologique,
Lyon-Bron
patricia.willocq@
chu-lyon.fr

manière d'être accueilli... Pour certains patients, des actes anodins de la vie quotidienne comme « se regarder sur des photographies, dans le miroir » signent la transformation du corps par la maladie et peuvent produire une atteinte narcissique. Plus qu'un étranger, ce corps devient un faux-allié (mimiques figées, ptosis, voix nasonnante, dysarthrie, marche dandinante...) infléchissant la manière d'être au monde et de se voir. Ce décalage évolutif entre la perception de soi et l'image corporelle est source de dévalorisation et de dépréciation. Une patiente (présentant une atteinte très sévère) confie spontanément : « les Steinert ont un caractère particulier ». Les participants rapportent ainsi « leur impulsivité, l'impression que leurs mots dépassent leur pensée, d'être à côté de la plaque, d'être soupe au lait... ». Ils évoquent aussi les « coups de blues, la déprime... » quand ils ne peuvent rien faire, qu'ils ne sont plus capables de gérer une situation « comme avant ». Ils décrivent alors deux manières de faire face à leur souffrance : l'agressivité ou le repli. L'impact génétique de la DM1 dans la famille les confronte à la grande variabilité d'expression, à la culpabilité de la transmission, aux ruptures conjugales et/ou des liens parentaux. Toutes ces tonalités dépressives liées aux pertes fragilisent le patient et en miroir l'aidant. De ce fait, les aidés apprécient que les aidants puissent, eux aussi, bénéficier d'un lieu de parole.

La dynamique de groupe des patients : aux portes de l'inattendu

La DM1 impacte la communication, l'expression, l'élaboration, particulièrement en relation duelle. Mais d'emblée dès le premier groupe, le contraste entre la dynamique relationnelle duelle et la dynamique groupale a été surprenant. Sans recours à une médiation, la dynamique groupale s'est émaillée d'associations libres et d'échanges directs, à l'initiative des patients. Ils ne somnolent pas, sont attentifs à ce qui se dit et sont davantage en lien. Toute une palette de leurs ressources se réveille. Par l'étaillage du groupe, l'apathie, la passivité, l'agressivité habituellement mobilisées en relation duelle laissent place à un autre mode de fonctionnement, plus constructif. Pour les patients DM1, même porteurs d'une atteinte sévère, le groupe serait un précieux facilitateur pour parler, se faire comprendre, exposer ses idées, écouter l'autre, le comprendre, lui répondre. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce contraste :

- l'absence de l'aidant permet aux patients de prendre la parole par eux-mêmes. Cette règle essentielle consistant à parler en son nom propre s'appliquerait plus naturellement en groupe de pairs ;
- étant invités à confier leur vécu, les patients se sentent utiles en transmettant leur savoir, en se positionnant en expert ;
- la dynamique de groupe mobilise des jeux verbaux et non verbaux d'identification et de reconnaissances mutuelles. Ceux-ci sont source d'une énergie reliant les participants les uns aux autres avec pour effet immédiat, le rassemblement. L'idéal du groupe est nourri par des effets de miroir et des allers-retours entre le semblable et le différent et fait émerger une prise de confiance en soi ;
- le groupe sécurisant et contenant n'est pas vécu comme une menace. Vecteur d'émotions positives, il permet d'assouplir les défenses, fait tomber « le masque » et peut faire émerger les parties « saines ».

Entre fausses représentations et réalité, un travail au cœur des contre-attitudes

Au fur et à mesure des rencontres, trois interrogations sur le fonctionnement des patients DM1 ont émergé :

- le contenu des thèmes abordés spontanément dans le groupe de parole des patients suscite des interrogations relatives à la conscience qu'ils ont de leurs troubles. S'agit-il réellement d'une anosognosie ? Pourquoi les patients peuvent-ils évoquer leurs difficultés en groupe alors qu'ils ne les reconnaissent pas sur le plan individuel ?
- l'atteinte caractéristique de la DM1 sur les mimiques du visage donne l'impression d'un visage figé, endormi avec peu d'empreintes émotionnelles. D'une rencontre à l'autre, il apparaît que certains participants ont des attitudes et des expressions plus détendues. Les interactions groupales susciteraient-elles un mouvement anti-dépressif, perceptible dans l'expressivité du visage ?
- ce groupe a d'emblée suscité des émotions très positives chez les professionnels l'animant, alors que le déficit sévère entraîné par la DM1 induit souvent l'inverse. Les contre-attitudes négatives viennent fréquemment des attentes que les professionnels ont vis-à-vis des patients, l'absence de compliance de ces derniers pouvant provoquer chez eux, des réactions de colère et de frustration. Les impacts positifs des échanges en groupe pourraient donc produire en cascade des effets bénéfiques sur la prise en charge.

NOTES

(1) aide et accompagnement le patient et sa famille en faisant l'interface avec le réseau de professionnels de proximité sur les questions médicales, sociales, d'insertion professionnelle...

(2) composé de bénévoles, adhérents à l'Association Française contre les Myopathies, sensibilise les malades sur les impacts de la maladie au quotidien et sur les avancées de la recherche.

(3) www.apic.gcsmrsl.fr/

Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss : stratégie diagnostique

RABAH BEN YAOU, PASCALE RICHARD, FRANCE LETURCQ, GISÈLE BONNE

Parmi les affections musculaires héréditaires, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) reste originale par sa triple atteinte musculaire, cardiaque et rétractile. Elle est caractérisée par une faiblesse musculaire associée à une amyotrophie, des rétractions tendineuses précoces coexistant, à un moment donné, avec une maladie cardiaque fréquemment pourvoyeuse de mort subite. Selon le gène responsable, différents modes de transmission peuvent être observés. Plusieurs gènes sont en cause dans cette maladie : *EMD*, *LMNA* et *FHL1* codant respectivement deux protéines de l'enveloppe nucléaire (émerine et lamines A et C) ainsi que les isoformes *FHL1A*, *B*, et *C*. Étant donné le pronostic cardiaque, il est important d'évoquer ce diagnostic et de le confirmer. La démarche diagnostique implique quatre étapes essentielles. La première est clinique reposant sur l'identification des trois signes cardinaux. La seconde vise à reconnaître les examens paracliniques usuels contribuant au diagnostic. Différencier la DMED des pathologies pouvant prêter à confusion constitue la troisième étape, la quatrième étant l'identification de l'anomalie moléculaire responsable de la maladie.

Reconnue depuis 1966 [Emery et Dreifuss] et dénommée ainsi par Rowland *et al* (1979), la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) est une affection musculaire héréditaire rare. Elle est reconnaissable par la triade clinique caractéristique : faiblesse musculaire et amyotrophie, rétractions tendineuses précoces et atteinte cardiaque [Emery, 2000 ; Bonne *et al*, 2012]. Tous les modes de transmission sont possibles : autosomique dominant, autosomique récessif, récessif lié à l'X, pseudo-dominant lié à l'X et cas isolés. Ces divers modes de transmission sont liés à des mutations de plusieurs gènes : *EMD* codant l'émerine [Bione *et al*], *FHL1* codant les 3 isoformes *FHL1A*, *FHL1B*, *FHL1C* [Gueneau *et al*] pour les formes liées à l'X et *LMNA* codant les lamines A et C pour les formes autosomiques dominante ou récessive [Bonne *et al*, 1999 ; di Barletta *et al*]. La localisation de l'émerine et des lamines A/C à la membrane du noyau de toutes les cellules font de la DMED une maladie de l'enveloppe nucléaire. Par ailleurs, les mutations dans le gène *LMNA* et *FHL1* sont responsables d'un ensemble de pathologies dont la DMED représente une partie du spectre clinique [Ben Yaou *et al*, 2010 ; Bertrand *et al* ; Cowling *et al*].

Des mutations dans les gènes *SYNE1* et *SYNE2* codant les nesprines 1 et 2 [Zhang *et al*] ont été impliquées dans la genèse de la DMED. Bien que les patients porteurs de mutations dans ces gènes présentent une atteinte cardiaque pouvant rappeler celle de la DMED, le phénotype musculaire squelettique ne semble pas tout à fait correspondre à celui

de la DMED [Zhang *et al*]. Enfin, plus récemment, des mutations dans le gène *TMEM43* codant la protéine LUMA [Liang *et al*] ont été identifiées chez deux patients dont le phénotype paraît peu documenté. Avant d'intégrer *TMEM43* parmi les gènes majeurs de la DMED, son implication chez davantage de patients avec un tableau clinique mieux documenté reste à confirmer.

Le diagnostic de DMED passe par quatre étapes principales

Étape 1 : identifier les 3 signes cliniques cardinaux

- Faiblesse musculaire et amyotrophie de topographie typiquement huméro-péronière. La DMED est une des causes de syndromes scapulo-péronéaux [Stojkovic et Ben Yaou]. Elle peut aussi être de topographie proximale et prêter à confusion avec une myopathie des ceintures ou plus diffuse.
- Rétractions tendineuses précoces, précédant une faiblesse musculaire significative, notamment aux coudes, tendons d'Achille et muscles para-vertébraux sous forme d'une nuque voire même d'une colonne raide [Ben Yaou, 2011]. Les rétractions des membres sont en général évidentes avant l'âge de 10 ans alors que la rigidité axiale apparaît lors de la 2^e décennie.
- Atteinte cardiaque, constante à partir de la 3^e décennie, essentiellement à type de troubles de la conduction (blocs auriculo-ventriculaires de divers degrés, blocs de branche) et du rythme (extrasystolie auriculaire et ventriculaire, flutter auriculaire, arythmie complète par fibrillation auriculaire voire

Rabah Ben Yaou
UM 76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris

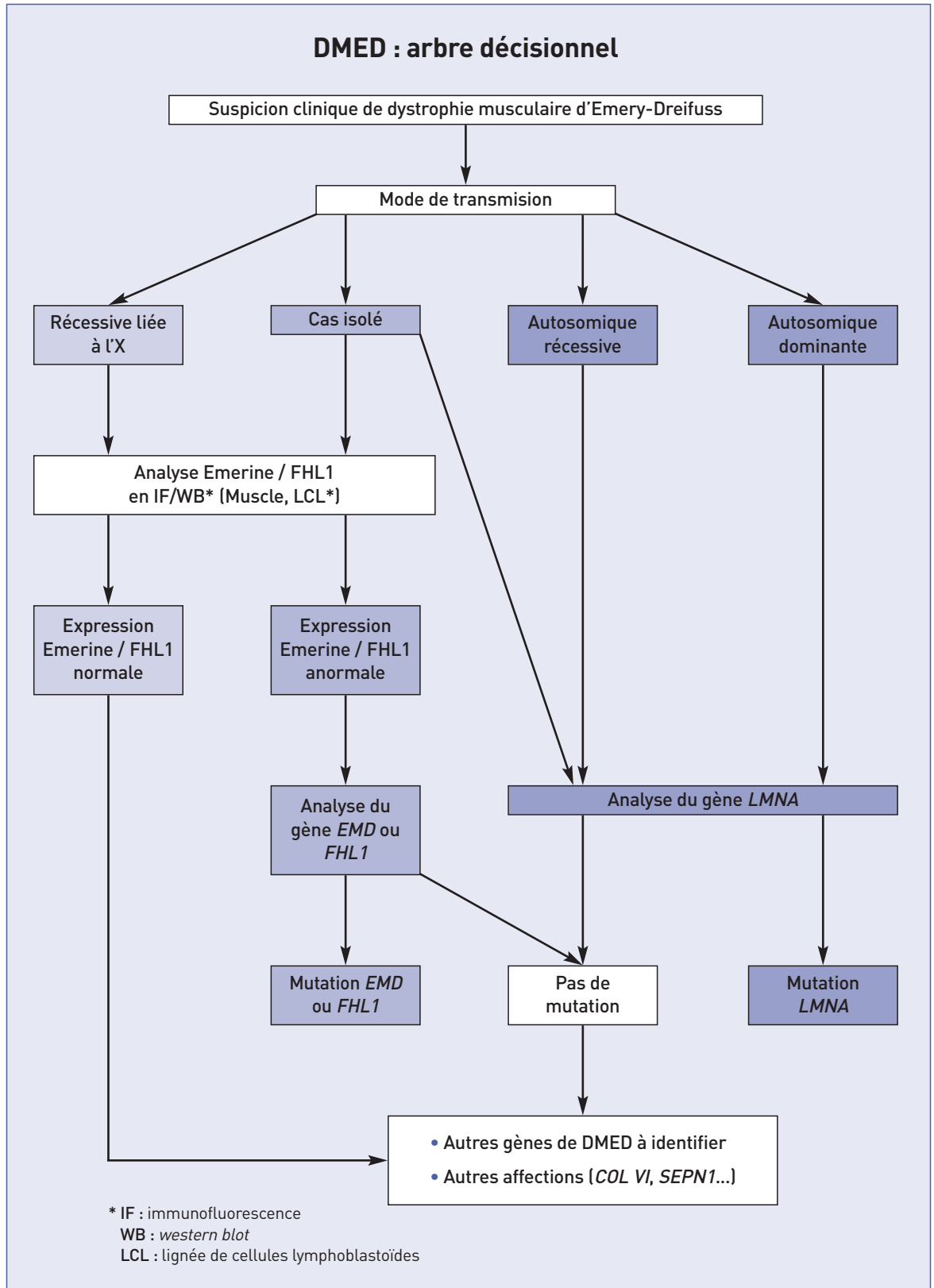
r.benyaou@institut-myologie.org

Pascale Richard
UF de Cardiogénétique et
Myogénétique Moléculaire
et Cellulaire, Centre de
Génétique Moléculaire et
Chromosomique, Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris
pascale.richard@psl.aphp.fr

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

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

DMED : arbre décisionnel



paralysie auriculaire, tachycardie ventriculaire soutenue ou non) associés ou non à une cardiomyopathie (Funakoshi *et al* ; Bécane *et al* ; Brown *et al* ; Wahbi *et al* ; Knoblauch *et al*). Celle-ci est le plus souvent dilatée dans les DMED liés aux gènes *EMD* et *LMNA*, hypertrophique chez les DMED liés à *FHL1*.

Etape 2 : les examens paracliniques contributifs

Les examens complémentaires usuels ne sont en général pas contributifs pour affirmer ou infirmer le diagnostic. Le taux de CPK est souvent normal ou modérément élevé. L'électromyogramme de détection peut montrer des tracés myogènes ou neurogènes voire mixtes. L'imagerie musculaire est parfois évocatrice avec une atteinte initiale des jumeaux internes (Mercuri *et al* ; Carboni *et al*) ou plus diffuse dans la loge postérieure des cuisses (Deconinck *et al*). La biopsie musculaire montre souvent des aspects myopathiques non spécifiques. L'immuno-détection des protéines membranaires habituelles est normale.

Seule l'étude des protéines incriminées peut apporter des arguments décisifs. L'étude de l'émerine en immunofluorescence ou en *western blot* peut montrer l'absence ou la diminution de cette protéine dans les tissus cibles (muscle squelettique, cœur, cellules lymphoblastoïdes sanguines, fibroblastes cutanés et cellules buccales). L'étude des lamines A/C en immuno-détection ou en *western blot* n'est pas contributive bien que certains auteurs la recommandent (Menezes *et al*). L'étude des protéines FHL1 en *western blot* peut montrer une diminution de l'expression de FHL1 (Gueneau *et al*).

Etape 3 : les diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels à considérer sont les autres myopathies rétractiles, essentiellement : collagénopathies VI (myopathie de Bethlem et formes intermédiaires entre Bethlem et Ullrich)

et les myopathies à colonne raide liées à des mutations du gène *SEPN1* (Ben Yaou, 2011). Le principal élément clinique d'orientation est l'absence d'atteinte cardiaque, même à des âges très avancés. Ces deux diagnostics se posent surtout au début de la maladie. En effet, au cours de l'évolution, l'absence d'atteinte cardiaque, l'apparition d'une atteinte respiratoire (en faveur de *SEPN1*) ou de rétractions des fléchisseurs des doigts ou d'une hyperlaxité tendineuse (en faveur d'une collagénopathie) permettent aisément de les différencier. Plus rarement, face à une myopathie rétractile avec ou sans atteinte cardiaque, d'autres myopathies peuvent prêter à confusion avec la DMED : myopathies des ceintures liées à des mutations *FKRP*, myopathies myofibrillaires liées à *BAG3*, dystrophinopathies de type Becker avec rétractions des coudes, calpainopathies pouvant présenter des rétractions tendineuses importantes, mais aussi certains déficits en maltase acide avec phénomène de la colonne raide typique. Enfin, les spondylarthrites ankylosantes avec atteinte cardiaque peuvent parfois être prises pour une DMED.

En général, toute myopathie avec atteinte cardiaque, surtout à type de troubles de conduction et du rythme, doit faire évoquer le diagnostic de DMED, *a fortiori* s'il y a des rétractions tendineuses. Compte tenu du pronostic cardiaque, il vaut mieux poser le diagnostic de DMED par excès et l'exclure ensuite par la recherche d'une mutation dans un des gènes causals.

Etape 4 : l'anomalie moléculaire responsable

Devant une suspicion clinique de DMED, la démarche moléculaire doit tenir compte essentiellement du mode de transmission et des résultats de l'étude des protéines, émerine et FHL1 (arbre décisionnel page 23). L'analyse de cette dernière n'est pas encore entrée en routine.

REFERENCES

- di Barletta M.R. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2000, 66(4) : 1407-12
 Bécane H-M. *et al*, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, 23(11) : 1661-66
 Ben Yaou R. *et al*, *Les Cahiers de Myologie*, 2010, 3 : 24-33
 Ben Yaou R., *Les Cahiers de Myologie*, 2011, 4 : 24-25
 Bertrand A.T. *et al*, *Biol Aujourd'hui*, 2011, 205(3) : 147-62
 Bione S. *et al*, *Nature Genet*, 1994, 8 : 323-27
 Bonne G. *et al*, *Nature Genet*, 1999, 21(3) : 285-88
 Bonne G. *et al*, 2013, in : *GeneReviews at GeneTests : Medical Genetics Information Resource [database online, www.genetests.org]*
 Brown C.A. *et al*, *Am J Med Genet*, 2001, 102(4) : 359-67
 Carboni N. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 22(2) : 152-8
 Cowling B.S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(4) : 237-51
 Deconinck N. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(8) : 517-23
 Emery A.E.H. et Dreifuss F.E., *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1966, 29 : 338-42
 Emery A.E.H., *Neuromusc Disord*, 2000, 10 : 228-32
 Funakoshi M. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 1999, 9(2) : 108-14
 Gueneau L. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2009, 85(3) : 338-53
 Knoblauch H. *et al*, *Ann Neurol*, 2010, 67(1) : 136-40
 Liang W.C. *et al*, *Ann Neurol*, 2011, 69(6) : 1005-13
 Menezes M.P. *et al*, *Neurology*, 78(16) : 1258-63
 Mercuri E. *et al*, *Neuropediatrics*, 2002, 33(1) : 10-4
 Rowland L.P. *et al*, *Ann Neurol*, 1979, 5(2) : 111-17
 Stojkovic T. et Ben Yaou R., *La lettre du neurologue*, 2012, 1 : 16-22
 Wahbi K. *et al*, *MT Cardio*, 2007, 3(2) : 157-63
 Zhang Q. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2007, 16(23) : 2816-33

Prise en charge thérapeutique des myopathies acquises idiopathiques

YVES ALLENBACH, OLIVIER BENVENISTE

La découverte récente d'auto-anticorps spécifiques associés aux myopathies acquises idiopathiques (MAI) a permis de définir des cadres nosologiques nouveaux et d'identifier des sous-groupes de MAI, des patients aux phénotypes et aux pronostics homogènes. Les quelques essais thérapeutiques contrôlés concernant les MAI ont été pour la plupart réalisés sur des populations hétérogènes de patients. De ce fait, l'interprétation des résultats est difficile, d'autant que les outils d'évaluation restent imparfaitement définis. Le traitement des MAI repose actuellement sur des données incomplètes. Il est souvent défini par des recommandations d'experts. Hormis la myosite à inclusion pour laquelle aucun traitement n'est validé, le traitement repose sur l'association corticothérapie et immunosuppresseur (à visée d'épargne cortisonique). La stratégie thérapeutique implique un diagnostic nosologique précis avec une évaluation de la gravité de la maladie et des atteintes extra-musculaires. La place des biothérapies reste à définir, mais le rituximab semble apporter le bénéfice le plus prometteur. Il reste nécessaire de préciser les critères d'évaluation pour concevoir des essais thérapeutiques contrôlés, lesquels permettront de définir au mieux les futures stratégies thérapeutiques.

Les myopathies sont soit acquises soit d'origine génétique. Les myopathies acquises peuvent être secondaires à un agent toxique, infectieux ou être associées à une endocrinopathie telle qu'une dysthyroïdie. Si aucune cause n'est identifiée, le terme de myopathie acquise idiopathique (MAI) est alors utilisé.

Ces dernières décennies, de plus en plus de travaux montrent l'implication de mécanismes auto-immuns dans la physiopathologie de ces MAI, si bien que la plupart des auteurs les nomment maintenant myopathies auto-immunes ou inflammatoires. La meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la genèse des lésions musculaires ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles, en particulier grâce au développement des biothérapies. Néanmoins, l'évaluation nécessaire de ces nouveaux traitements implique d'une part, la définition de groupe homogène de patients et d'autre part, des moyens fiables et reproductibles d'évaluation de l'activité de ces myopathies. Jusqu'à présent, ces deux préalables indispensables restent encore mal définis et de ce fait, les derniers essais thérapeutiques réalisés ne permettent pas de dégager de conclusions formelles quant aux moyens thérapeutiques testés.

La découverte régulière de nouveaux auto-anticorps spécifiques associés à des myopathies inflammatoires de phénotype homogène a profondément

modifié les cadres nosologiques définis, il y a une trentaine d'années par Peter et Bohan, critères ayant été, jusqu'à présent, les plus souvent utilisés pour les essais thérapeutiques.

Nouvelles classifications et implications thérapeutiques

La classification des myopathies acquises idiopathiques a des implications thérapeutiques importantes, car selon le type de MAI, le pronostic et l'efficacité des traitements varient.

• Nouvelles classifications

Les classifications ont profondément changé ces dernières années. Bohan et Peter (Bohan et Peter, 1975) avaient établi des critères définissant la polymyosite et la dermatomyosite en se basant sur les données cliniques, biologiques (créatine kinase), électromyographiques et histologiques (encadré 1, page 25). En 1995, Griggs a défini les critères diagnostiques de la myosite à inclusions. Si cette dernière peut présenter des caractéristiques clinico-histologiques parfois proches de la polymyosite, elle s'en distingue sur le plan physiopathologique par la coexistence de mécanismes auto-immuns et dégénératifs. Ces derniers pourraient expliquer l'absence d'amélioration de la force musculaire sous traitements immunosuppresseurs conventionnels (Benveniste *et al*, 2011).

Yves Allenbach
Olivier Benveniste
Service de Médecine
Interne 1,
Centre de Référence
des Maladies
Neuromusculaires
Paris Est,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
Contact
yves.allenbach@pst.aphp.fr

Encadré 1

Première classification des myopathies acquises idiopathiques.

Classification de Bohan et Peter

Polymyosite
Dermatomyosite
Myosite associée à une autre connectivité
Myosite associée à un cancer

- 1-Déficit musculaire symétrique proximal.
- 2-Elévation des enzymes musculaires sériques.
- 3-Tracé myogène à l'électromyogramme.
- 4-Biopsie musculaire montrant de la nécrose, de la régénération, des phénomènes de fibres musculaires en phagocytose et des infiltrats mononucléés.
- 5-Eruption cutanée typique de dermatomyosite incluant un rash héliotrope, des papules de Gottron.

Myosite certaine : 4 critères (sans éruption cutanée) pour la polymyosite, 3 ou 4 critères dont l'éruption pour la dermatomyosite.

Myosite probable : 3 critères (sans éruption cutanée) pour la polymyosite, 2 critères dont l'éruption pour la dermatomyosite.

Myosite possible : 2 critères.

Encadré 2

Nouvelle classification clinico-sérologique.

Classification clinico-sérologique de Troyanov

Polymyosite pure
Dermatomyosite pure
Myosite de chevauchement associée à des signes cliniques de connectivité⁽¹⁾ et/ou à un auto-anticorps⁽²⁾
Myosite associée à un cancer : contexte paranéoplasique⁽³⁾ en l'absence d'auto-anticorps

(1) **Signes cliniques de connectivité** : phénomène de Raynaud, sclérodactylie, calcinose digitale, hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage, coefficient de diffusion du monoxyde de carbone inférieur à 70%, pathologie pulmonaire interstitielle, lupus discoïde, anticorps anti-ADN et hypocomplémentémie, 4 ou plus des 11 critères de l'*American College of Rheumatology* pour le lupus, syndrome des anti-phospholipides.

(2) **Présence d'anticorps** : anticorps anti-synthétases (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS), anticorps associés à la sclérodermie (centromères, topo I, RNA-polymérase I ou III, Th) ou autres auto-anticorps (U1RNP, U2RNP, U3RNP, U5RNP, PM-Scl, Ku, SRP, nucléoporines).

(3) **Contexte paranéoplasique** : cancer dans les 3 ans autour du diagnostic de la myosite, avec absence de critère clinique de myosite de chevauchement et rémission de la myosite si rémission du cancer.

Au cours des années 90, la mise en évidence et la caractérisation d'auto-anticorps spécifiques de certaines formes de MAI vont modifier les cadres nosologiques, car ils déterminent des sous-groupes homogènes de patients. En 2004 et 2005, de nouvelles classifications incluant les données clinico-anatomo-sérologiques sont établies (Hoogendijk *et al*, 2004 ; Troyanov *et al*, 2005).

Aujourd'hui, quatre grands cadres de MAI sont retenus : les myosites de chevauchement (ex-polymyosites), les dermatomyosites, les myosites à inclusions et les myopathies nécrosantes auto-immunes ou MNAI (un cadre distinct des myosites). Ces dernières sont encore appelées myopathies nécrosantes à médiation immune, car elles se caractérisent histologiquement par une nécrose musculaire et peu ou pas d'inflammation (Hoogendijk *et al*, 2004 ; Troyanov *et al*, 2005). Les MAI associées aux cancers sont principalement soit des dermatomyosites soit des MNAI (encadré 2).

En plus de la classification nosologique de la MAI, il est nécessaire de rechercher des signes de gravité, en particulier des troubles de déglutition et/ou une atteinte respiratoire.

• Implications thérapeutiques selon le type de MAI

Polymyosites et myosites de chevauchement

Les polymyosites telles que Peter et Bohan les avaient définies ont presque disparu. Ces polymyosites entrent le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de chevauchement (myosites de chevauchement), car elles sont presque toujours associées à des signes d'atteinte systémique et/ou à des auto-anticorps (encadré 2). Ces auto-anticorps peuvent être « spécifiques des myosites », comme les anticorps anti-synthétases ou « associés aux MAI », car pouvant être aussi observés au cours d'autres connectivites comme la sclérodermie (centromères, topo I, RNA-polymérase I ou III, URNP, PM-Scl, Ku par exemple) (tableau 3).

L'anticorps anti-synthétase anti-Jo-1 est l'anticorps spécifique des MAI le plus fréquemment retrouvé. La présence d'anticorps anti-synthétases est associée dans environ 80% des cas à une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) grévante le pronostic (Stanciu *et al*, 2012). Les atteintes parenchymateuses peuvent être aigües révélées parfois par un syndrome de détresse respiratoire aigüe ou plus insidieuse, mais pouvant conduire à une insuffisance respiratoire chronique très sévère.

L'existence d'une PID lors du diagnostic ou au cours du suivi implique l'utilisation d'immunosuppresseurs spécifiques. Deux tiers environ des patients ayant un syndrome des anti-synthétases requièrent

Tableau 3

Principaux anticorps spécifiques et associés aux myopathies acquises idiopathiques dosables en routine.

	Nom de l'anticorps	Cible antigénique	Fréquence au cours des MAI	Aspect de la fluorescence	Type de MAI associée	Association possible
ASM	Jo-1	Histidine-t-ARN-synthétase	15%	cytoplasmique	MC	atteinte pulmonaire
	PL-7	Thréonine-t-ARN-synthétase	5%	cytoplasmique	MC	atteinte pulmonaire
	PL-12	Alanine-t-ARN-synthétase	1%	cytoplasmique	MC	atteinte pulmonaire
	OJ	Isoleucine-t-ARN-synthétase	<1%	cytoplasmique	MC	atteinte pulmonaire
	EJ	Glycine-t-ARN-synthétase	<1%	cytoplasmique	MC	atteinte pulmonaire
	MI-2	<i>Complexe Nucleosome remodeling histone deacetylase</i>	6 %	cytoplasmique	DM	risque de cancer faible
	TIF1- γ	<i>Transcriptional intermediary factor 1-γ</i>	6 %	nucléaire	DM	risque de cancer élevé
	MDA-5	<i>Melanoma-differentiation associated gene 5</i>	6 %	cytoplasmique	DM	atteinte pulmonaire
	SRP	Signal recognition particle	2-6%	cytoplasmique	MNAI	atteinte pulmonaire
	HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme 1 réductase	2-6%	cytoplasmique	MNAI	
AAM	Ro/SSA	Ro/SSA	30%	nucléaire	PM/DM/MI	SS, GSJ, LES
	Ro60	Ro52	11%	nucléaire	PM/DM/MI	SS, GSJ, LES, PR
	La/SSB	La/SSB	13%	nucléaire	PM/DM/MI	SS, GSJ, LES, PR
	Ku	Ku	23%	nucléaire	PM/MI	SS, GSJ, LES
	URNP	Peptide U1 du complexe RNP	15%	nucléaire	PM/DM	Syndrome de SHARP
	PM/Scl	Complexe PM/Scl	9%	nucléaire	PM/DM/MN	SS, LES
	Mitochondrie	Mitochondrie	10%	cytoplasmique	PM	CBP

Ce tableau représente les principaux anticorps spécifiques (ASM) et associés (AAM) aux myopathies acquises idiopathiques (MAI). Par définition, les premiers ne sont pas observés au cours d'autres maladies auto-immunes comme c'est le cas pour les seconds. Les autres connectivites peuvent être le syndrome de Gougerot-Sjögren (GSJ), la sclérodémie systémique (SS), le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la cirrhose biliaire primitive (CBP). Ce tableau ne représente que les anticorps qu'il est possible de détecter en routine en 2013. Les anticorps anti-TIF1- γ , anti-MDA-5 et anti-HMGCR sont de découverte récente et les trousseaux de dosage ne sont disponibles que depuis peu de temps.

des modifications/intensifications thérapeutiques liées à de fréquentes rechutes musculaires et/ou respiratoires (Stanciu *et al*, 2012).

Dermatomyosites

Le phénotype des dermatomyosites est hétérogène. Elles sont parfois qualifiées « amyopathiques » en raison de l'absence de l'atteinte musculaire, parfois associées à des atteintes pulmonaires parenchymateuses ou encore à des cancers.

Récemment, un nouvel anticorps spécifique, *anti-melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA-5), a été découvert. Il est associé, dans 90% des cas, à une PID pouvant être très sévère et létale (Allenbach et Benveniste, 2013). Comme le syndrome des anti-synthétases, il doit être systématiquement dépisté.

L'anticorps, *anti-Transcription Intermediary Factor 1 Family Proteins* (TIF1- γ), a été associé aux formes avec cancer qu'il convient avant tout de traiter. La

séropositivité TIF1- γ a en effet une valeur prédictive d'association à un cancer de 42%, alors que sa négativité aurait une valeur prédictive de non-association de 97% (Allenbach et Benveniste, 2013).

Myopathies nécrosantes auto-immunes

Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) sont associées dans environ 60% des cas à des auto-anticorps spécifiques des myosites (Allenbach et Benveniste, 2013) (tableau 3). L'anticorps *anti-signal recognition particle* (anti-SRP) ou anti-hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (Anti-HMGCR) est le plus souvent observé. Les présentations cliniques (parfois très lentement évolutives) et histologiques des MNAI peuvent être indiscernables d'une dystrophie musculaire (Allenbach et Benveniste, 2013). La détection de ces auto-anticorps a des implications thérapeutiques majeures, un traitement immunosuppresseur pouvant être proposé à des patients considérés à tort comme

Tableau 4

Essais randomisés contre placebo au cours de la myosite à inclusions.

Auteurs	Effectifs(n)	Traitements	Efficacité, délais de mesure
Dalakas, 1997	19	IgIV vs placebo	Non, 3 mois
Walter, 2000	22	IgIV vs placebo	Non, 6 mois
Dalakas, 2001	34	CT + IgIV vs placebo	Non, 4 mois
Muscle study Group, 2001 et 2004	57	IFN- α vs placebo	Non, 6 mois
Rutkove, 2002	19	Oxandrolone vs placebo	Non, 3 mois
Badsrising, 2002	44	MTX vs placebo	Non, 12 mois

IgIV : immunoglobulines intra-veineuses ; CT : corticothérapie ; IFN : interféron ; MTX : méthotrexate.

ayant une « dystrophie musculaire sans diagnostic moléculaire ». Les atteintes extra-musculaires squelettiques au cours des MNAI sont peu fréquentes ou peu sévères [Allenbach et Benveniste, 2013], mais elles sont parfois associées à des atteintes cardiaques (notamment avec les anti-SRP) nécessitant une prise en charge spécifique. Comme le syndrome des anti-synthétases, les MNAI ont aussi une propension importante à rechuter, ce qui conduit à proposer des combinaisons de prednisone et d'immunosuppresseurs (au moins à visée d'épargne cortisonique) pour des durées prolongées [Allenbach and Benveniste, 2013].

Myosites à inclusions

Le diagnostic de myosite à inclusions est le diagnostic ayant le plus d'implications thérapeutiques, car aucun traitement médicamenteux n'a encore fait la preuve de son efficacité [Benveniste *et al*, 2011]. A l'inverse, des travaux suggèrent que l'administration de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs aggraverait la faiblesse musculaire et la rapidité d'évolution de la maladie [Benveniste *et al*, 2011]. Selon des études pilotes, une profonde immunosuppression (par sérum anti-lymphocytaire T ou l'anticorps monoclonal anti-CD52) [Aggarwal et Oddis, 2012] permettrait d'arrêter la progression du déficit moteur. A noter que les conclusions de l'essai avec l'anticorps monoclonal anti-CD52 ont été vivement décriées. La myosite à inclusions, maladie chronique touchant électivement des sujets âgés, n'est pas létale [Benveniste *et al*, 2011]. Le rapport bénéfice/risque n'incite donc pas à l'utilisation de telles molécules.

Des immunomodulateurs comme l'interféron- α (tableau 4) ou des biothérapies comme l'étanercept [Barohn *et al*, 2006] ont été testés dans la myosite à inclusions, mais sans succès. Trois essais contrôlés,

randomisés (tableau 4) ont évalué l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) parfois en association avec la prednisone (tableau 4), mais aucune efficacité supérieure au groupe contrôle n'a été observée après 3 à 6 mois de traitement (tableau 4). Un essai rétrospectif, ouvert a suggéré que les IgIV pouvaient apporter un bénéfice sur les troubles de déglutition [Cherin *et al*, 2002]. Cependant, selon des recommandations internationales [Elovaara *et al*, 2008], il y a pas de données suffisantes pour proposer ce type de traitement. En cas de troubles de déglutition, la myotomie cricoïdienne peut, dans certains cas, être envisagée.

L'ensemble de ces résultats a conduit certains auteurs à considérer que les mécanismes dégénératifs étaient responsables du déficit musculaire et que les mécanismes auto-immuns seraient un épiphénomène.

D'autres approches non immunomodulatrices ont donc été envisagées, comme l'utilisation de statines⁽¹⁾ [Sancricca *et al*, 2011] ou d'anabolisants (oxandrolone) (tableau 4), mais là encore sans succès. Des approches du même type visant à lutter contre la sarcopénie sont en cours de développement voire d'évaluation comme la molécule BYM338 [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01423110].

Actuellement, seule la kinésithérapie est recommandée chez les patients atteints de myosite à inclusions [Alexanderson et Lundberg, 2012]. Son intérêt a initialement été discuté car des données suggéraient que l'exercice musculaire pourrait aggraver l'inflammation [Jones *et al*, 1986], cette hypothèse ne sera pas confirmée par des travaux ultérieurs [Alexanderson et Lundberg, 2012]. Dans le cas particulier de la myosite à inclusions, il existe peu de données [Alexanderson et Lundberg, 2012], mais elles convergent vers son innocuité et son

NOTE

(1) Non seulement pour leur effet sur l'immunité, mais aussi parce que l'accumulation de cholestérol au site des dépôts amyloïdes pourrait aggraver la potentielle toxicité.

bénéfice. Des exercices musculaires en aérobie peuvent améliorer la force musculaire (surtout celle des muscles les moins atteints) et les performances fonctionnelles. Il a d'ailleurs pu être observé qu'aux membres supérieurs, le côté le plus utilisé (côté dominant) était le moins déficitaire (Allenbach *et al*, 2012).

Quelles options thérapeutiques ?

• Manque de données

Définition de groupes homogènes

Pour mesurer l'effet d'un traitement, il faut qu'il s'adresse à une population la plus homogène possible (en termes de physiopathologie et de pronostic). Les myopathies acquises idiopathiques ne sont pas un groupe homogène et il existe des différences majeures de phénotypes et d'évolution, non seulement d'un groupe à un autre, mais aussi au sein d'un même groupe.

Par exemple, les myopathies nécrosantes associées à l'anticorps anti-HMGCR n'ont pas d'atteinte extramusculaire comparable à celle du syndrome des anti-synthétases. Elles peuvent avoir une atteinte musculaire sévère, alors que les patients atteints d'une dermatomyosite anti-MDA-5 présentent souvent une forme amyopathique.

Ces entités étant nouvelles (la possibilité de dosage de ces anticorps en routine est très récente) et les MAI étant des maladies rares, il n'existe pas d'essais thérapeutiques ayant inclus des groupes homogènes de patients, même parmi les plus récents (Oddis *et al*, 2013).

Définition des critères d'évaluation

Pour évaluer l'effet d'un traitement, il faut un moyen fiable et reproductible de mesure dudit effet. Là encore, il existe d'importantes difficultés à définir ce type d'outils dans les MAI.

Jusqu'à présent, tous les essais thérapeutiques réalisés ont évalué l'effet du traitement grâce à des échelles fonctionnelles de qualité de vie ou de handicap (non spécifiquement adaptées aux myosites) et/ou en évaluant la force musculaire, le plus souvent au moyen du *testing* musculaire manuel.

Les échelles fonctionnelles ou les scores d'évaluation de la force musculaire étant très différents d'un essai à un autre, un groupe d'experts a tenté d'harmoniser ces outils (Isenberg *et al*, 2004).

De ces travaux est né un outil composé d'une évaluation musculaire et d'une évaluation extra-musculaire. Cette approche est fondée sur les mêmes principes que les scores développés pour les patients lupiques. La plupart des paramètres mesu-

rés sont estimés de manière subjective par le médecin ou le patient sur des échelles analogiques.

Cet outil n'a été utilisé que dans un seul essai randomisé contrôlé contre placebo (Oddis *et al*, 2013), ne permettant aucune conclusion malgré l'inclusion de 200 patients. Cet échec peut être relatif au recrutement de tous les types de MAI (groupes inhomogènes de patients) ou à l'absence de sensibilité et de spécificité de l'outil d'évaluation.

Cette approche a eu le mérite d'essayer de standardiser les modes d'évaluation dans le cadre d'un consortium international. Cependant, elle présente d'indéniables limites. La première est que l'évaluation de la force musculaire repose sur le *testing* musculaire manuel en utilisant une échelle en dix points (Isenberg *et al*, 2004). Or, il existe une variabilité inter-opérateurs importante pour les *testing* musculaires manuels. Il a récemment été montré qu'au-delà de 3 points, l'évaluation musculaire n'était pas fiable même chez les praticiens experts (Vanhoutte *et al*, 2012). Le second problème concerne le score composite d'évaluation extramusculaire incluant une évaluation de presque tous les organes sans pondération, alors qu'il existe une importante disparité de ces atteintes en fonction des différents sous-groupes de MAI.

• Les moyens thérapeutiques

Les données concernant l'effet des traitements au cours des myopathies acquises idiopathiques sont presque toujours issues d'études incluant à la fois des patients atteints de dermatomyosite et de polymyosite.

Les essais de bonne qualité sont rares puisque dans une revue récente, la *Cochrane database* n'a retenu que dix essais randomisés contrôlés, avec généralement de faibles effectifs (Gordon *et al*, 2012). Les autres publications (nettement plus nombreuses) sont des séries de cas.

La corticothérapie

La corticothérapie est le traitement de première intention des MAI bien qu'aucun essai contrôlé n'ait jamais été réalisé. Cependant avant l'avènement de la corticothérapie, la mortalité spontanée des myosites dépassait 70%. Il est admis que la prednisone doit être administrée à 1 mg/Kg/j lors de son initiation. Il n'existe pas de preuve concernant l'intérêt de bolus de méthylprednisolone, ni de preuve de leur inutilité (Gordon *et al*, 2012). Ils sont parfois proposés avec l'idée de permettre une efficacité plus rapide de la corticothérapie.

Dans un essai randomisé contre placebo, l'administration orale intermittente de fortes doses de dexaméthasone apparaît aussi efficace que la prise

quotidienne de prednisolone et s'accompagne significativement de moins d'effets secondaires (79% vs 97%) [Gordon *et al*, 2012]. Cette approche pourrait faciliter l'observance.

Les immunosuppresseurs

Le méthotrexate

Le méthotrexate est le traitement habituellement recommandé en première intention, mais aucun essai randomisé, contrôlé n'a été réalisé. Une étude récente dans la dermatomyosite juvénile montre que son utilisation permet de diminuer significativement la posologie de la corticothérapie avec la même efficacité que la corticothérapie seule [Ramanan *et al*, 2005]. Ce résultat avait aussi été observé chez l'adulte atteint de dermatomyosite ou de polymyosite avec environ 80% de réponse [Gordon *et al*, 2012]. En première intention, ce traitement permettrait une épargne cortisonique au cours des MAI. Une étude prospective comparant la prednisolone seule à l'association prednisolone/méthotrexate est en cours. Elle devrait répondre à cette question.

Compte tenu de l'efficacité du méthotrexate au cours des rhumatismes inflammatoires, ce traitement est à privilégier en cas d'arthralgies. Son utilisation est donc recommandée en première intention [Aggarwal et Oddis, 2012], à la dose de 0,3 mg/kg/s. L'avantage de l'administration sous-cutanée est une variabilité moins importante de la biodisponibilité. L'association du méthotrexate à l'azathioprine a montré son efficacité, alors que l'un ou l'autre de ces immunosuppresseurs étaient inefficaces en première intention [Gordon *et al*, 2012].

L'azathioprine

L'azathioprine, contrairement au méthotrexate, a fait l'objet d'un essai randomisé, contrôlé contre placebo testant son utilité dans les polymyosites. Cet essai a montré une épargne cortisonique à 3 ans de suivi et une amélioration de la force [Gordon *et al*, 2012]. Un essai (non publié) randomisé, en double aveugle a comparé le méthotrexate et l'azathioprine sans mettre en évidence de différence significative [Gordon *et al*, 2012]. Ces résultats sont en accord avec d'autres essais comparant le méthotrexate et l'azathioprine [Villalba *et al*, 1998]. En particulier, le taux de survie des patients traités en première intention avec du méthotrexate ou de l'azathioprine est similaire [Schiopu *et al*, 2012]. Dans les études rétrospectives, le taux de réponse est d'environ 65% [Joffe *et al*, 1993].

A la différence du méthotrexate, l'azathioprine n'est pas contre-indiqué au cours de la grossesse et n'expose pas les patients au risque de pneumopathie immuno-allergique. Il est prescrit à 2-3 mg/Kg/j sans

dépasser 150 mg/j. Ses métabolites actifs⁽¹⁾ et inactifs⁽²⁾ peuvent être dosés pour tester l'observance et la toxicité. Celle-ci est en partie dépendante de l'activité de l'enzyme thiopurine-méthyltransférase dont l'activité peut être mesurée avant l'instauration du traitement pour en adapter les doses. En effet, l'azathioprine est hématotoxique et hépatotoxique. En cas d'échec de l'azathioprine, l'association au méthotrexate pourrait apporter un bénéfice [Gordon *et al*, 2012].

Le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil a un mécanisme d'action proche de l'azathioprine. Des cas rapportés ou des séries de cas montrent la preuve de son efficacité au cours des MAI, dans les formes réfractaires [Morganroth *et al*, 2010]. C'est un traitement en règle générale bien toléré même si de rares effets secondaires graves ont été observés. Le mycophénolate mofétil aurait aussi une efficacité au cours des atteintes pulmonaires interstitielles, mais il existe peu de données [Morganroth *et al*, 2010].

La cyclosporine

Quant à la cyclosporine, aucun essai thérapeutique contrôlé, contre placebo n'a été réalisé dans les MAI. Cependant, un essai randomisé, contrôlé a comparé l'efficacité du méthotrexate à celle de la cyclosporine en association avec les corticoïdes [Gordon *et al*, 2012]. Les résultats ne montrent pas de différence significative en termes d'efficacité ou de tolérance. Le faible index thérapeutique, la néphrotoxicité et les contraintes liées à son dosage font de la cyclosporine un traitement, le plus souvent, utilisé en seconde ou troisième intention. Les données les plus intéressantes concernent les pneumopathies interstitielles diffuses ou PID [Kotani *et al*, 2011] pouvant être améliorées grâce à son utilisation. Dans ce cas, la cyclosporine doit être débutée le plus précocement possible si l'installation est aiguë [Kotani *et al*, 2011].

Le tacrolimus

Le tacrolimus, comme la cyclosporine, est un inhibiteur de calcineurines. Des cas rapportés ou des séries de cas décrivent son bénéfice dans les MAI [Mitsui *et al*, 2011; Wilkes *et al*, 2005]. Notamment, plusieurs séries de cas suggèrent son efficacité au cours des atteintes pulmonaires sévères ou dans les formes réfractaires [Wilkes *et al*, 2005].

Le cyclophosphamide

Le bénéfice de bolus intraveineux mensuels de cyclophosphamide, surtout lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire sévère a été observé dans des cas ou des séries de cas [Ingegnoli *et al*, 2012]. Le cyclophosphamide restant le traitement de référence des PID sévères associées aux connectivités,

NOTES

(1) 6-thio-guanine nucléotides.

(2) 6-méthyl mercaptopurines.

c'est dans cette indication qu'il est privilégié. Cependant, il faut préciser qu'il n'a pas montré sa supériorité pour le traitement des PID sévères associées au MAI par rapport à la cyclosporine (Ingegnoli *et al*, 2012). Il ne faut pas méconnaître le risque d'hypofertilité favorisé par ce traitement. Le risque associé de développement de cancer paraît aujourd'hui très faible depuis que le cyclophosphamide est administré en bolus en nombre limité.

Les immunomodulateurs et les biothérapies

Les immunoglobulines intra-veineuses

Pour les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV), un seul essai contrôlé a mis en évidence l'intérêt de l'administration d'IgIV dans les dermatomyosites cortico-résistantes (Gordon *et al*, 2012). Dans cette indication, la posologie est de 2g/Kg/mois sur 2 jours.

D'autres études ouvertes ou rétrospectives ont étayé ces résultats, en particulier en montrant que les IgIV pouvaient avoir un effet bénéfique sur les troubles de la déglutition (Marie *et al*, 2010).

Concernant la polymyosite, il s'agit uniquement d'études rétrospectives ou ouvertes. De ce fait, les recommandations américaines n'approuvent l'utilisation des IgIV que dans les dermatomyosites, alors que les recommandations européennes l'approuvent aussi dans les polymyosites réfractaires (Elovaara *et al*, 2008) et/ou grevant d'emblée le pronostic vital. Une étude a montré que les IgIV pourraient également être administrées par voie sous-cutanée (Danieli *et al*, 2011).

Les échanges plasmatiques

Le seul essai randomisé et contrôlé réalisé dans les MAI ne révèle pas d'effet bénéfique des échanges plasmatiques dans les polymyosites ou dermatomyosites cortico-résistantes (Gordon *et al*, 2012). Cependant il faut souligner que cet essai date de 1992, date à laquelle le sérodiagnostic des MAI était balbutiant.

A noter que les formes très sévères, notamment de myopathies nécrosantes accompagnées d'auto-anticorps (anti-SRP, anti-HMGCR) semblent bénéficier de cette approche en plus de la corticothérapie, des immunosuppresseurs et des IgIV (en fin d'échange plasmatique).

Le rituximab

En détruisant les lymphocytes B CD20⁺, le rituximab peut cibler une population lymphocytaire B auto-réactive produisant un auto-anticorps pathogène dans les myosites. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour un certain nombre de maladies auto-immunes en France ou aux États-Unis (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, vascularite à

ANCA ou *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) sans que le mécanisme exact de son efficacité ne soit bien connu.

Un essai randomisé contre placebo, en double aveugle a récemment été publié dans les myopathies acquises idiopathiques (Oddis *et al*, 2013). Dans cet essai incluant des groupes hétérogènes de patients (une centaine de dermatomyosites ou de polymyosites réfractaires dans chaque bras), c'est en fait le délai d'administration du rituximab qui est randomisé, car tous les patients inclus dans l'étude ont reçu du rituximab (et du placebo) (Oddis *et al*, 2013). Il est difficile de mesurer l'effet de la biothérapie (le rituximab n'étant jamais en monothérapie), néanmoins il faut souligner que 87% des patients ont été améliorés à la fin de l'essai.

Dans un essai prospectif mené sur une population homogène de patients souffrant d'un syndrome des anti-synthétases (*ClinicalTrials.gov: NCT00774462*), il a été observé qu'environ 50% des patients étaient améliorés sur des paramètres musculaires et/ou extra-musculaires, en particulier respiratoires.

Les anticorps monoclonaux anti-TNF- α

Des données suggèrent l'implication du *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) dans les MAI. Les essais contrôlés testant l'effet d'anticorps monoclonaux anti-TNF- α , soit l'éta nercept soit l'infliximab, n'ont néanmoins pas montré de bénéfice (Aggarwal et Oddis, 2012).

Si l'utilité de ce type de traitement reste encore débattue, en particulier au cours de la dermatomyosite où l'éta nercept (Gordon *et al*, 2012) pourrait apporter un bénéfice d'épargne cortisonique, son utilisation n'est pas recommandée hors cas exceptionnels.

Les anticorps monoclonaux anti-IL-1 ou anti-IL-6

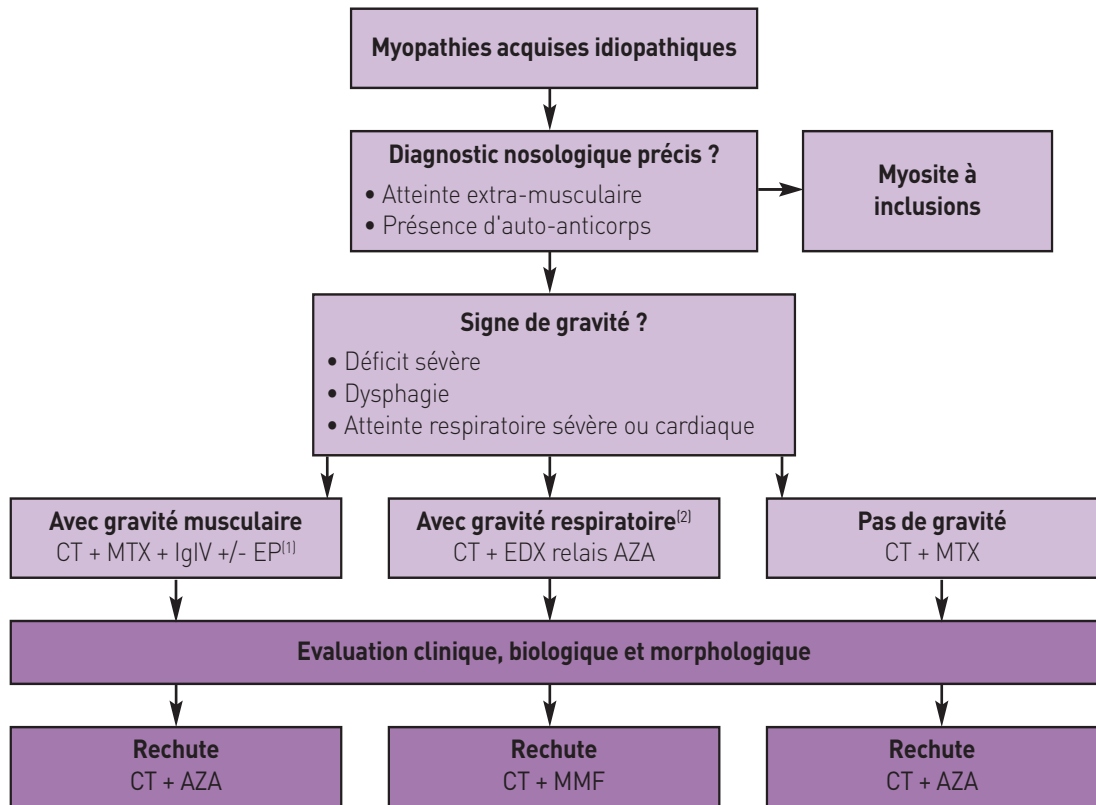
Comme pour le TNF- α pouvant être impliqué dans la physiopathologie des myopathies acquises idiopathiques, des données suggèrent l'implication des interleukines-1 et 6 dans les MAI. Quelques cas rapportés font état de l'effet bénéfique des anticorps monoclonaux anti-IL-1 ou anti-IL-6. Aucun essai n'a encore été réalisé avec cette molécule (Aggarwal et Oddis, 2012), cependant un essai visant à évaluer un anti-IL-1 est planifié.

L'anticorps monoclonal anti-C5

Dans la dermatomyosite, les analyses histologiques montrent la présence du complexe d'attaque membranaire (C5b9), pour lequel un éventuel rôle physiopathogénique a été suggéré par certains auteurs. Un essai randomisé, contrôlé (non publié) a été réalisé avec l'éculizumab un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement la protéine C5 du complément

Figure 1

Stratégie thérapeutique au cours des myopathies acquises idiopathiques.



MISE AU POINT

Ce schéma thérapeutique est un algorithme simplifié donnant des orientations thérapeutiques et ne pouvant résumer toutes les situations cliniques. Il représente les traitements de première intention (mauve) et de seconde intention (violet). Les traitements de troisième intention ne sont pas représentés mais dans ce cadre le rituximab doit être discuté.

AZA : azathioprine, CT : corticoïdes, EDX : cyclophosphamide, EP : échange plasmatique, IgIV : immunoglobulines intra-veineuses, MMF : mycophénolate mofétil, MTX : méthotrexate

(1) Les échanges plasmatiques se discutent en cas de présence d'anticorps spécifiques des myosites

(2) Ici est représenté le traitement en cas de gravité respiratoire isolée, il faut discuter en cas de signe de gravité musculaire ou trouble de la déglutition, l'association en plus d'IgIV et/ou EP.

[Gordon *et al*, 2012]. Les résultats ne montrent pas de bénéfice en faveur de cette biothérapie.

Les autres traitements

Concernant les traitements non médicamenteux à visée musculaire, la rééducation a certainement un rôle déterminant dans la récupération de la force motrice. Même si cette prise en charge a été peu évaluée, il apparaît que cette approche thérapeutique est bénéfique au cours de la dermatomyosite et de la polymyosite (Alexanderson et Lundberg, 2012). Au même titre, il est important de lutter contre la dénutrition pouvant aggraver l'état général du patient. La dénutrition peut être secondaire aux troubles de la déglutition qu'il faudra alors prendre en charge.

Quelles stratégies thérapeutiques ?

Concernant les traitements des MAI (fig. 1), il existe peu de données fondées sur des essais méthodologiquement bien conduits. Les stratégies thérapeutiques ne sont donc pas validées, mais elles reposent sur les données précédemment décrites. Elles sont reconnues par l'ensemble des experts internationaux.

La prise en charge des MAI est déterminée par l'existence ou non de signes de gravité (déficit sévère, troubles de la déglutition ou atteintes viscérales pulmonaires ou cardiaques).

• Présence de signes de gravité

En cas de signes de gravité musculaire et/ou de troubles de la déglutition, il faudra discuter l'utilisa-

tion d'IgIV en cures mensuelles (3 à 6 mois) afin de faire régresser ces signes le plus rapidement possible. La réalisation d'échanges plasmatiques peut aussi être débattue, avant la première perfusion IgIV, chez les patients ayant un déficit particulièrement sévère et présentant un anticorps spécifique des MAI. En pratique, ce cas de figure concerne principalement les patients présentant une MNAI (myopathie nécrosante auto-immune). Le cas de l'atteinte respiratoire grave doit être distingué. Les patients présentant une atteinte parenchymateuse retentissant sévèrement sur l'hématose et/ou les épreuves fonctionnelles respiratoires justifient d'un traitement initial par bolus de cyclophosphamide. De même, en présence d'une atteinte cardiaque, un traitement par cyclophosphamide doit être discuté. Dans tous les cas, ces traitements sont associés au traitement conventionnel instauré chez tous les patients ne présentant pas de signe de gravité.

• Absence de signe de gravité

En l'absence de signe de gravité, une corticothérapie par prednisolone est instaurée à la posologie de 1 mg/Kg/j chez la majorité des patients. Des doses moindres peuvent se discuter chez certains patients pauci-symptomatiques.

Les corticoïdes peuvent être utilisés seuls ou en association avec un autre immunosuppresseur. Les Anglo-Saxons ne recommandent pas systématiquement l'association à un immunosuppresseur en l'absence de signe de gravité [Aggarwal et Oddis, 2012 ; Troyanov *et al*, 2005]. Néanmoins, il existe un risque élevé de rechute au cours des MAI, en particulier au cours du syndrome des anti-synthétases ou des myopathies nécrosantes auto-immunes. Les effets secondaires de la corticothérapie sont liés à la posologie et à la durée de leur prise. De ce fait dans la pratique, un traitement immunosuppresseur (à visée d'épargne cortisonique) est presque toujours associé y compris en l'absence de signe de gravité. Cette attitude est étayée par les résultats d'études montrant que les patients atteints de MAI ont une meilleure survie lors de l'adjonction de traitements immunosuppresseurs [Schiopu *et al*, 2012].

En première intention l'utilisation du méthotrexate est souvent privilégiée [Aggarwal et Oddis, 2012 ; Troyanov *et al*, 2005]. Le méthotrexate n'est pas contre-indiqué en présence d'une atteinte pulmonaire non sévère, mais son indication doit alors être mesurée. Une alternative peut être l'utilisation d'azathioprine. Le traitement doit être poursuivi pendant 2 à 3 ans. Pendant cette période la corticothérapie devra être diminuée progressivement.

• Les traitements de seconde intention

Le plus souvent les patients répondent aux traitements de première intention, mais ils peuvent présenter une rechute au moment de la décroissance de la corticothérapie. Dans ce cas, l'azathioprine peut être proposé, s'il n'a pas déjà été utilisé, sinon le mycofénoolate mofétile sera envisagé. Lors de la survenue d'une troisième rechute (patient considéré comme réfractaire), un traitement par rituximab, en particulier chez les patients porteurs d'anticorps spécifique, doit être discuté.

Chez les patients présentant une évolutivité pulmonaire avec signe de gravité, les inhibiteurs des calcineurines sont des options thérapeutiques en seconde intention, de même que le Rituximab. Lorsqu'un patient présente une reprise évolutive de sa maladie après la fin de son traitement, la reprise de la corticothérapie associée au précédent traitement d'épargne doit être la première option thérapeutique à envisager.

A noter qu'il faut toujours s'interroger sur la qualité de l'observance chez les patients qui rechutent et qu'à ce titre, les dosages sériques des traitements peuvent être une aide précieuse.

Evolution, surveillance et mesures associées

Une évaluation complète de l'efficacité des traitements et de leurs effets secondaires doit être effectuée au moins tous les six mois en complément du suivi mensuel initialement mis en place.

L'évaluation de la force musculaire reste principalement clinique. Le dosage des enzymes musculaires est souvent utile, mais n'est pas toujours bien corrélé à l'évolution de la maladie. Le suivi des enzymes musculaires est probablement pertinent chez les patients atteints d'une myopathie nécrosante auto-immune où la myolyse est prédominante. Dans certains cas, les données clinico-biologiques ne permettent pas de trancher quant à l'évolutivité, l'imagerie magnétique par résonance nucléaire pourrait alors être intéressante. Si des travaux montraient que le titre de certains anticorps spécifiques des MAI peut être corrélé à l'évolution de la maladie, il n'a pas été démontré que le suivi des titres pour un patient donné soit utile.

La survie à 5 ans varie de 60 à 80%. Les trois premières causes de décès sont les maladies cardiovasculaires, les infections et les cancers [Lundberg et Forbess, 2008 ; Schiopu *et al*, 2012]. Ces résultats mettent en évidence l'importance des mesures à prendre pour prévenir, autant que faire ce peut, les complications liées aux traitements, en particulier de la corticothérapie.

Résumé

Les myopathies acquises idiopathiques sont des maladies handicapantes pouvant engager le pronostic vital. Elles justifient des traitements prolongés et parfois en urgence. La découverte de nouveaux auto-anticorps spécifiques dans ces maladies dysimmunitaires a conduit à modifier les anciennes classifications. Les auto-anticorps sont nécessaires aux nouvelles classifications clinico-sérologiques incluant la myosite de chevauchement (anciennement polymyosite), la dermatomyosite, la myosite à inclusions, et la myopathie nécrosante, mais aussi pour isoler des sous-groupes de patients avec un phénotype et un pronostic homogène.

Il existe très peu d'essais randomisés, contrôlés dans les myopathies acquises idiopathiques. De plus, ces essais reposent le plus souvent sur des classifications nosologiques anciennes et ont donc inclus des populations inhomogènes de patients. Les critères d'évaluation des myopathies acquises idiopathiques restant encore imparfaitement définis, il est difficile d'interpréter les résultats. La prise en charge thérapeutique repose en premier lieu sur un diagnostic précis se référant à la bonne classification de la maladie et reposant notamment sur la présence ou non d'anticorps spécifiques, sur l'existence de signes de gravité avec, par exemple, la recherche d'une atteinte pulmonaire interstitielle. Si les traitements médicamenteux restent actuellement inefficaces dans la myosite à inclusions, toutes les autres myopathies justifient un traitement par corticoïdes en association avec un immunosuppresseur (à visée d'épargne). En cas de signe de gravité, l'utilisation d'immunoglobulines et/ou de cyclophosphamide (atteinte respiratoire) doit être discutée. Néanmoins, les stratégies thérapeutiques restent à valider, en particulier pour définir la place des biothérapies comme le rituximab.

Mots Clés : myosite - polymyosite - dermatomyosite - myosite à inclusions - myopathie nécrosante auto-immune - traitement

Abstract

Idiopathic acquired myopathies are disabling diseases with life-threatening complications. Prolonged immunosuppressive treatments are needed and may have to be started in emergency. Specific auto-antibodies have been described in those dys-immunitary diseases, leading to change the previous classifications. Auto-antibodies are necessary to the clinico-serological classification including : overlap myositis (previously named polymyositis), dermatomyositis, inclusion body myositis and necrotizing auto-immune myopathy, but also they permit to identify subgroups of patients with the same phenotype and prognosis.

Randomised controlled trials in patients with acquired idiopathic myopathies are sparse. Furthermore most of them used old classifications leading to inclusion of inhomogeneous groups of patients. Because outcomes are not standardized, results obtained have to be interpreted with caution. In all cases, a precise diagnostic, based on new classifications with specific auto-antibodies detection and the research of potential life-threatening complications such as pulmonary involvement are needed to define therapeutic strategies. Except for inclusion body myositis patients for whom there is no validated treatment, association of corticosteroid and immunosuppressant (as sparing agent) are recommended. In case of severe disease and/or life threatening the use of immunoglobulin or cyclophosphamide (for respiratory involvement) has to be envisaged. Nevertheless, the different therapeutic strategies have to be validated in prospective, randomized trials, notably to define the interest of biotherapies such as the rituximab.

Keywords : myositis - polymyositis - dermatomyositis - inclusion body myositis - necrotizing auto-immun myopathy - treatment

REFERENCES

- Aggarwal R. et Oddis C.V., *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24 : 635-41
 Alexanderson H. et Lundberg I.E., *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24 : 201-7
 Allenbach Y. et Benveniste O., *Revue neurologique*, 2013, In press
 Allenbach Y. et al, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 980-86
 Barohn R.J. et al, *Neurology*, 2006, 66 : S123-24
 Benveniste O. et al, *Brain*, 2011, 134 : 3176-84
 Bohan A. et Peter J.B., *N Engl J Med*, 1975, 292 : 344-47
 Cherin P. et al, *Neurology*, 2002, 58 : 326
 Danieli et al, *Autoimmun Rev*, 2011, 10 : 144-49
 Elovaara I. et al, *Eur J Neurol*, 2008, 15 : 893-908
 Gordon et al, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 8 : CD003643
 Hoogendijk J.E. et al, *Neuromuscul Disord*, 2004, 14 : 337-45
 Ingegnoli F. et al, *Autoimmun Rev*, 2012, 11 : 335-40
 Isenberg et al, *Rheumatology [Oxford]*, 2004, 43 : 49-54
 Joffe M.M. et al, *Am J Med*, 1993, 94 : 379-87
 Jones D.A. et al, *J Physiol*, 1986, 375 : 435-48
 Kotani T. et al, *Clin Rheumatol*, 2011, 30 : 1021-28
 Lundberg I.E. et Forbess C.J., *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26 : S109-14
 Marie I. et al, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62 : 1748-55
 Mitsui T. et al, *Acta Neurol Belg*, 2011, 111 : 188-94
 Morganroth et al, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62 : 1496-1501
 Oddis C.V. et al, *Arthritis Rheum*, 2013, 65 : 314-24
 Ramanan A.V. et al, *Arthritis Rheum*, 2005, 52 : 3570-78
 Sancricca et al, *Neurol Sci*, 2011, 32 : 841-7
 Schiopu E. et al, *Arthritis Res Ther*, 2012, 14 : R22
 Stanciu R. et al, *J Rheumatol*, 2012, 39 : 1835-39
 Troyanov Y. et al, *Medicine [Baltimore]*, 2005, 84 : 231-49
 Vanhoutte et al, *Brain*, 2012, 135 : 1639-49
 Villalba L. et al, *Arthritis Rheum*, 1998, 41 : 392-9
 Wilkes M.R. et al, *Arthritis Rheum*, 2005, 52 : 2439-46

ISPD : un nouveau gène fréquent dans les DMC et les LGMD

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Les dystroglycanopathies sont un groupe de maladies récessives cliniquement et génétiquement hétérogènes, allant des formes sévères de dystrophies musculaires congénitales (DMC), des syndromes de Walker-Warburg (SWW), aux formes « adultes » modérées de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD). Leur caractéristique est une réduction de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane (α -DG), observée au niveau des biopsies musculaires. Une étape importante de cette glycosylation est la O-mannosylation, élément essentiel pour l'interaction de l' α -DG avec les protéines de la matrice extracellulaire. Des mutations de 8 gènes codant des protéines de la voie de glycosylation sont responsables de 50% des cas de dystroglycanopathies. Malgré de multiples efforts, les gènes en cause pour les cas non résolus ont longtemps « échappé à la découverte ». Dans une étude collaborative récente, les auteurs ont découvert que des mutations récessives « perte-de-fonction » d'un nouveau gène, appelé *Isoprenoid Synthase Domain Containing (ISPD)*, sont une cause relativement commune de SWW. Ils rapportent l'implication d'*ISPD* dans des formes modérées de dystroglycanopathie, allant des DMC à des LGMD avec des variants *ISPD* chez 9 cas (7 familles). Deux sujets ayant conservé la marche présentaient une atteinte cérébrale, tandis que les 7 autres présentaient un phénotype musculaire dystrophique. Bien que la fonction d'*ISPD* chez des mammifères reste inconnue, les mutations du gène conduisent à une glycosylation réduite de l' α -DG, causant non seulement des SWW sévères, mais aussi des formes plus modérées de dystroglycanopathies.

Cirak S, Foley AR, Herrmann R, Willer T, Yau S, Stevens E, Torelli S, Brodd L, Kamynina A, Vondracek P, Roper H, Longman C, Korinthenberg R, Marrosu G, Nürnberg P, UK10K Consortium, Michele DE, Plagnol V, Hurler M, Moore SA, Sewry CA, Campbell KP, Voit T, Muntoni F, ISPD gene mutations are a common cause of congenital and limb-girdle muscular dystrophies, Brain, 2013, 136(Pt 1) : 269-81

L'identification des gènes en cause dans les maladies neuromusculaires a pris un nouvel essor avec les nouvelles technologies de séquençage à haut débit et notamment avec « l'exome », séquençage de l'ensemble des régions codantes du génome. Ceci est particulièrement vrai pour le groupe cliniquement très hétérogène des alpha-dystroglycanopathies ayant en commun une hypoglycosylation de l' α -DG. Les méthodes « classiques » de clonage positionnel et de séquençage Sanger avaient mis le doigt sur des défauts de la voie de synthèse des glycanes avec l'identification de mutations dans des gènes codant des enzymes de cette voie. Mais le séquençage haut débit accélère considérablement l'identification de nouveaux gènes responsables. D'une part, il permet de décrire les spectres cliniques et génétiques des dystroglycanopathies, avec dans le cas présent des mutations *ISPD* récessives « perte de fonction » conduisant à des formes sévères de SWW. Alors que des mutations hétérozygotes composites associant une mutation « perte de fonction » à une mutation faux-sens conduisent à des formes modérées de dystrophie des ceintures. D'autre part, ce séquençage permet de disséquer et de mettre à jour les différentes enzymes intervenant dans la voie de la glycosylation de l' α -DG. Ainsi actuellement plus de 13 gènes ont été identifiés, les derniers en date appartenant à une même famille : *B3GNT1* et *B3GALNT2*, tous deux mutés dans différentes formes d'alpha-dystroglycanopathies [Buisse et al, *Hum Mol Genet*, 2013 ; Stevens et al, *Am J Hum Genet*, 2013].

Myopathie distale de Welander : protéine TIA1 mutée

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

L'étude rapportée concerne l'identification du défaut moléculaire de la myopathie distale de Welander (MDW), une forme de myopathie distale à hérédité autosomique dominante. Une liaison génétique a été confirmée en 2p13 et le locus affiné à une région <806 kb par l'haplotypage de marqueurs de type microsatellites et polymorphismes de nucléotides uniques. La région génomique a été séquencée par à une approche à haut débit et les régions codantes (ADNc) par séquençage « classique », révélant une seule mutation dans la région codante ségrégeant avec la maladie (c.1362 G<A, p.E384K). Cette mutation touche la protéine de liaison à l'ARN, TIA1, un composant important des granules de stress. Des études biochimiques et immunohistochimiques, effectuées sur les

Une combinaison d'approches génétiques (analyses de liaison, séquençages classique et à haut débit) a permis, plus d'un demi-siècle après sa description (Welander, 1951), l'identification du gène impliqué dans la myopathie distale de Welander. Une mutation faux-sens hétérozygote dans le dernier exon du gène *TIA1* a été identifiée chez 57 patients finlandais et suédois et chez 2 patients du Royaume-Uni. Ceci laisse supposer un effet fondateur confirmé par une autre étude (publiée le mois suivant) estimant l'âge de cette mutation à approximativement 1 050 ans (Klar et al, 2013). Les biopsies musculaires de patients sont caractérisées par la présence de fibres atrophiées contenant

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

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

biopsies musculaires de patients, ont mis en évidence une augmentation focale de la protéine TIA1 dans les fibres atrophiées et vacuolées. L'épissage du gène *TIA1* et de ses gènes cibles a été analysé dans le muscle et des cultures de myoblastes. Dans les cellules HeLa, la protéine mutante induit une légère augmentation de l'abondance des granules de stress et une diminution de la récupération moyenne de fluorescence suite à un photoblanchiment.

Cette étude démontre donc la pathogénicité de la mutation du gène *TIA1* identifiée par un mécanisme dominant passant vraisemblablement par l'altération de la dynamique des granules de stress.

Hackman P, Sarparanta J, Lehtinen S, Vihola A, Evilä A, Jonson PH, Luque H, Kere J, Screen M, Chinnery PF, Ahlberg G, Edström L, Udd B, Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIA1, Ann Neurol, 2012, doi: 10.1002/ana.23831

des vacuoles bordées, des structures retrouvées dans d'autres myopathies. Dans ces fibres, la protéine TIA1 mutée est accumulée dans le cytoplasme où elle peut former des granules ou des agrégats, alors que dans un muscle contrôle, elle est plutôt nucléaire. TIA1 est impliquée dans la régulation de l'épissage des ARNm par activation des sites d'épissage en 5', la mutation identifiée touche un domaine interagissant avec le facteur d'épissage U1-C. Cette étude n'a pas permis d'identifier d'altération de l'épissage de plusieurs de ses gènes cibles dans le muscle des patients. Par contre, l'étude de Klar *et al* a détecté un taux plus élevé de la forme *SMN2* Δexon 7, une autre cible de TIA1 (Singh *et al*, 2011), probablement sans impact clinique mais démontrant bien une activité perturbée de la protéine TIA1 mutée.

Préclinique

Saut d'exon multiple par voie systémique chez la souris *mdx*

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Le saut simultané de multiples exons a été développé chez la souris *mdx* à l'aide d'oligomères améliorés. Il a permis la production de quantités élevées de dystrophine, améliorant le phénotype musculaire et certains paramètres fonctionnels des animaux. Le saut d'exons multiples représente un défi méthodologique, car il nécessite de concevoir plusieurs oligomères spécifiques, d'efficacité équivalentes et de surcroît, ne devant pas interférer entre eux. Des oligomères (morpholinos phosphorodiamidates), appelés vPMOs, ont été élaborés et combinés à des résidus permettant la pénétration dans les cellules. Ces préparations ont été validées, individuellement et en combinaison, *in vitro* en cultures de myotubes de souris *mdx* et *in vivo* par injection intramusculaire dans ces souris. Les administrations systémiques chez l'animal ont produit une expression sous-sarcolemmale de dystrophine dans différents territoires musculaires, atteignant un niveau équivalent à 15% de la quantité normale, accompagnée d'une normalisation des caractères histologiques. L'expression de protéines associées a été restaurée à des niveaux variables (80-100% pour la syntrophine, l'alpha-sarcoglycane, la bêta-dystroglycane, mais seulement 20% pour la nNOS). Cette expression se traduit par une réduction de la créatine kinase sérique, une amélioration de certaines performances physiques (agrippement, endurance). L'analyse des marqueurs sériques n'a pas mis en évidence de toxicité rénale ou hépatique.

Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Tanihata J, Saito T, Duguez SM, Nagaraju K, Hoffman EP, Partridge T, Takeda S, Bodywide skipping of exons 45-55 in dystrophic mdx52 mice by systemic antisense delivery, Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(34) : 13763-68

La stratégie du saut d'exon a fait ses preuves *in vitro* et dans différents modèles précliniques, permettant la mise en place d'essais cliniques. Cependant le spectre des mutations du gène de la dystrophine est large et le saut d'exon individuel n'est pas toujours possible. La fonction et la stabilité des molécules de dystrophine résultantes ne sont pas toujours certaines ou documentées. La mise en œuvre d'un saut d'exon multiple couvrant une large portion du gène (exons 45 à 55) pourrait représenter un progrès stratégique. D'une part, le saut de cette région concernerait 60% des patients présentant une délétion. D'autre part, la délétion spontanée de cette région chez des patients entraîne un phénotype modéré voire asymptomatique, plus favorable même que celui observé chez certains patients atteints de la forme de Becker. Plusieurs avancées sont regroupées : le saut simultané de multiples exons, l'utilisation de nouvelles formulations améliorant la biodisponibilité cellulaire et l'administration systémique. Les progrès dans la conception des oligomères ouvrent la voie à des essais sur de plus gros modèles animaux (chien *GRMD*), comme présenté par la même équipe (Yokota *et al*, 2012) avec des résultats encourageants par le saut de deux ou trois exons. Il faut noter cependant que les améliorations histologiques sont supérieures aux améliorations fonctionnelles.

Cette différence justifie de nouvelles recherches quant à l'efficacité d'expression ou à la structure de la molécule ne permettant pas le rétablissement de toutes les interactions intracellulaires.

Jean-Thomas Vilquin
UM76 UPMC,
UMRS 974 INSERM,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
jt.vilquin@
institut-myologie.org

Expression de dystrophine chez le chien après transfert viral

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'administration intramusculaire de vecteurs AAV6 contenant le gène canin de la microdystrophine chez des chiens *cxmd* (modèles de la dystrophie musculaire de Duchenne), sous contrôle immunosuppresseur transitoire, permet une expression forte de dystrophine durant 2 ans et au moins 18 mois après arrêt de l'immunosuppression. Le contrôle du rejet immunitaire apparaît comme un facteur limitant crucial dans les interventions de complémentation génique. La plupart des vecteurs utilisés sont suffisamment immunogènes pour initier des réponses inflammatoires, cellulaires et humorales, d'autant que le nombre de particules physiques injectées est important (plus de 1012 particules chez le Chien). Ces réponses entraînent l'élimination des structures associées aux antigènes reconnus et la sensibilisation à des ré-administrations ultérieures. Deux animaux ont été immunosupprimés par un cocktail de ciclosporine, de sérum anti-thymocytes et de mycophénolate (issu de la pratique clinique). Le vecteur a été injecté en une centaine de sites intramusculaires. L'immunosuppression a été arrêtée après 6 mois. Il faut souligner la persistance de l'expression de dystrophine à un niveau élevé, accompagnée de la restauration des protéines associées au complexe (alpha-dystrobrevine, bêta-sarcoglycane), bien après cet arrêt. Des anticorps neutralisants ont été produits contre les vecteurs, certains préexistants chez l'un des deux animaux, cette réponse n'a pas été abrogée par l'immunosuppression. Par contre, aucun anticorps n'a été produit contre la dystrophine. Bien qu'aucune étude de force, ou d'administration systémique n'ait été faite, la persistance d'expression ouvre des perspectives pour ces approches de supplémentation génique.

Wang Z, Storb R, Halbert CL, Banks GB, Butts TM, Finn EE, Allen JM, Miller AD, Chamberlain JS, Tapscott SJ, Successful regional delivery and long-term expression of a dystrophin gene in canine muscular dystrophy: a preclinical model for human therapies, Mol Ther, 2012, 20(8) : 1501-07

La supplémentation en dystrophine par des transgènes lance de nombreux défis qu'il faudrait tenter d'isoler pour pouvoir les résoudre un à un : quel vecteur utiliser, quel sérotype ? Comment optimiser un transgène pour l'adapter à la capacité d'emballage du vecteur et quels sites fonctionnels faut-il préserver ? Quel promoteur choisir ? Quelle stratégie de délivrance privilégier ? Comment comprendre, surveiller et contrôler les réponses immunitaires ? Plusieurs barrières immunologiques globales ont été identifiées dans le cas présent : le développement d'une immunité cellulaire et/ou humorale contre le vecteur AAV et/ou la dystrophine, la présence d'environnements lésionnels inflammatoires, l'existence d'immunités préalables dirigées contre les vecteurs ou la dystrophine. Les sérotypes d'AAV 1, 2, 6, 8 et 9 ont une immunogénicité reconnue chez le chien et chez l'homme. Des essais cliniques impliquant les AAV, menés dans la DMD et une sarcoglycanopathie, ont souligné les réponses humorales et cellulaires déclenchées contre les vecteurs et les produits d'expression. Dans cette étude, la complexité et l'importance de ces réponses sont particulièrement prises en compte : recherche de marqueurs (présence ou absence d'anticorps, de cellules réactives) et utilisation d'un protocole d'immunosuppression issu de l'expérience clinique. Ce type de protocole pourrait être adopté lors de procédures de thérapie génique, d'autant que dans certaines conditions, il pourrait être réduit ou arrêté après un certain délai. Des études à plus long terme seront nécessaires, d'autres équipes ayant suggéré une diminution progressive des transgènes et des bénéfices fonctionnels à bas bruit dans ces modèles animaux dystrophiques (Vulin *et al*, 2012).

Clinique

DMOP : atrophie et fibrose des muscles crico-pharyngiens

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

Les auteurs étudient histologiquement plusieurs muscles de patients atteints de dystrophie oculopharyngée ou DMOP, de myosite à inclusions ou IBM (deux pathologies, à début tardif, caractérisées par la présence de troubles de déglutition) et de sujets contrôles : muscles crico-pharyngien (faisant partie du sphincter oesophagien supérieur), sterno-cleïdo-mastoïdien, deltoïde ou quadriceps. Dans tous les muscles de patients atteints de DMOP, une internalisation nucléaire, une segmentation des fibres, des vacuoles bordées et des fibres rouges déchiquetées sont observées. Une prédominance des fibres de

La DMOP est une dystrophie d'hérédité autosomique dominante, liée à une expansion anormale de répétitions de trinuécléotides dans le gène *PABPN1*. Les symptômes prédominants sont un ptosis par atteinte du muscle releveur de la paupière supérieure et des troubles de la déglutition par atteinte des muscles du sphincter oesophagien supérieur. Cette étude confirme l'existence d'une fibrose et d'une atrophie des fibres II dans les muscles crico-pharyngiens contrôles et DMOP, mais non dans les muscles cliniquement sains de

Jean-Thomas Vilquin
UM76 UPMC,
UMRS 974 INSERM,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
jt.vilquin@
institut-myologie.org

type I (déjà connue), une atrophie prédominant sur les fibres de type II-a et une fibrose sont notées seulement dans le muscle crico-pharyngien, sans signe de régénération ni d'inflammation. Une fibrose est également observée dans le muscle crico-pharyngien des sujets contrôles ou des patients IBM, mais à un degré moindre que dans ceux des patients DMOP. Dans tous les muscles crico-pharyngiens, le taux de cellules satellites est supérieur à celui constaté dans les muscles sterno-cleïdo-mastoïdiens, les quadriceps ou les deltoïdes et plus élevé dans les muscles crico-pharyngiens/DMOP que dans les muscles crico-pharyngiens/contrôles ou IBM. Des cellules satellites sont détectées en dehors des niches normales dans le tissu interstitiel des muscles crico-pharyngiens, mais pas dans les autres muscles DMOP ou contrôles. Les inclusions intranucléaires spécifiques de DMOP sont présentes dans tous les muscles DMOP étudiés qu'ils soient ou non cliniquement atteints (et étonnamment en nombre plus élevé dans les muscles sterno-cleïdo-mastoïdiens que dans les muscles crico-pharyngiens).

Gidaro T, Negroni E, Perie S, Mirabella M, Laine J, Lacau St Guily J, Butler-Browne G, Mouly V, Trollet C, Atrophy, Fibrosis, and Increased PAX7-Positive Cells in Pharyngeal Muscles of Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Patients, J Neuropathol Exp Neurol, 2013, 72[3] : 234-43

DMOP ; de telles anomalies sont observées au cours du vieillissement. Selon les auteurs, la particularité histologique des muscles crico-pharyngiens et releveurs de la paupière supérieure (très grande prédominance en fibres I) expliquerait leur atteinte au cours du vieillissement et de certaines pathologies. En effet, l'atrophie sélective des fibres II (fibres moins riches en mitochondries que les fibres I) pourrait être secondaire à leur plus grande sensibilité à une dysfonction mitochondriale existant dans de telles circonstances. La constatation d'un taux élevé et d'une situation anormale des cellules satellites dans les muscles crico-pharyngiens de DMOP n'a pas permis de conclure à un comportement anormal de ces cellules pouvant être à l'origine de la maladie. Enfin, le fait que les inclusions intranucléaires de protéine PABPN1 mutée soient observées à un taux plus important dans les muscles non atteints cliniquement soulève le problème de leur signification : rôle pathologique ou témoins de système de défense ? De tels résultats apportent des arguments pour des traitements de greffe autologue sur le muscle crico-pharyngien.

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

MNM : recherches prioritaires pour les patients hollandais

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Une étude visant à définir les priorités de recherche pour les patients atteints de maladies neuromusculaires (MNM) a été initiée par l'Organisation hollandaise de Recherche et Développement pour la Santé. Elle a été menée, d'avril 2006 à janvier 2008, par une équipe constituée de deux chercheurs (sciences sociales), d'un membre de l'Association de patients MNM et d'un neurologue du Centre de Recherche neuromusculaire. Huit interviews de patients, trois Focus groups (de 8 à 9 patients) et une réunion d'experts (11 membres actifs de l'Association de patients) ont permis d'identifier 24 thématiques de recherche. Celles-ci ont ensuite été priorisées à l'aide d'un questionnaire (distribué à 244 patients âgés de 16 à 80 ans ; 70% de taux de réponses). Les choix prioritaires des patients ont été répartis en quatre domaines. Ces domaines incluent la santé, la qualité des soins et de la prise en charge, la qualité de vie et les problèmes essentiels (notamment autogestion). La première priorité a été donnée à la recherche sur la santé, suivie par la celle sur la qualité de vie. Les professionnels de santé et les patients sont d'accord sur la nécessité d'un équilibre à trouver entre la recherche fondamentale et la recherche sur les traitements symptomatiques et la qualité de vie. Ils concluent qu'une attention plus particulière devrait être portée sur la recherche de traitements symptomatiques, la qualité de vie et l'intégration des connaissances sur les MNM dans les soins au quotidien.

Nierse CJ, Abma TA, Horemans AMC, van Engelen BGM, Research priorities of patients with neuromuscular disease, Disabil Rehabil, 2012, Early Online : 1-8

Cet article vise à mettre en exergue les besoins et les priorités de recherches médico-scientifiques telles que les perçoivent les personnes concernées par les maladies neuromusculaires. Et ce, afin qu'elles prennent une part plus active à l'élaboration des programmes de recherche en concertation avec les chercheurs tant dans le domaine scientifique que médical. Effectuée aux Pays-Bas, cette étude cite comme modèle de partenariat l'Association Française contre les Myopathies (Rabeharisoa V, *Soc Sci Med*, 2003, 57 : 2127-36) et la *Dutch Patient Association for Neuromuscular Disorders* (Boon W et al, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 : 148-51). Dans le domaine de la santé et de la prise en charge, outre l'importance de la recherche fondamentale, les patients insistent sur la recherche clinique et sur la qualité des soins notamment en réadaptation (mouvement et entraînement physique), sur la fatigue et la douleur. Ils souhaitent également que les recherches soient interdisciplinaires, afin qu'elles puissent intégrer les conséquences de symptômes tels la fatigue, la douleur, la dépendance physique croissante, la somnolence sur la vie quotidienne, la vie affective et sociale. Enfin, les patients désirent être tenus informés régulièrement des avancées de la recherche dans ces domaines, par le biais de rencontres régulières avec les chercheurs. L'objectif étant d'améliorer leur capacité de contrôle sur leur propre vie.

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

ROAMY : l'expérience de quatre pays d'un jeune réseau d'Afrique de l'Ouest

MAROUFOU JULES ALAO

Le ROAMY, Réseau Ouest Africain de prise en charge des Myopathies, a vu le jour en septembre 2009. Il rassemble les professionnels concernés de six pays d'Afrique de l'Ouest ainsi que de la France. Des maladies neuromusculaires sont en effet présentes sur le continent africain avec une prédominance de dystrophie musculaire de Duchenne. Ce réseau permet une meilleure prise en compte de ces pathologies. Cependant, des efforts restent à faire pour améliorer le diagnostic et pour aller vers une prise en charge pluridisciplinaire.

Naissance du ROAMY

En Afrique au sud du Sahara, l'état de santé de la population, celui des enfants en particulier, reste dominé par des maladies infectieuses telles que le paludisme, les infections respiratoires aiguës et

des professionnels africains et français avec le concours de l'Association Française contre les Myopathies. Elle a conduit à un projet concret : la naissance, en septembre 2009, du Réseau Ouest Africain de prise en charge des Myopathies (ROAMY). Ce réseau a été inauguré le 19 septembre 2009 à Ouagadougou au Burkina Faso. Des professionnels médicaux et paramédicaux (kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, nutritionnistes) et des personnes du milieu associatif issus du Bénin, du Burkina Faso, de Côte d'Ivoire, de Guinée Conakry, du Mali, du Niger et de France le constituent, leur but étant d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de MNM et de leurs familles. L'un des objectifs du ROAMY est de faciliter l'accès au diagnostic, en évitant l'errance médicale et si possible, d'apporter des aides thérapeutiques (kinésithérapie respiratoire et posturale voire aide à la mobilité). Des consultations ont donc été organisées avec le soutien des membres et des sympathisants du ROAMY. Cette prise en compte des MNM a également bénéficié de l'appui financier et technique de l'Association Française contre les Myopathies.

Grâce au réseau, des professionnels notamment des médecins ont amélioré leurs compétences en suivant une formation : participation de six médecins spécialistes (pédiatre, neurologues...) à l'École d'Été de Myologie à l'Institut de Myologie (Paris). Le ROAMY a aussi permis la mise en relation des professionnels du nord avec ceux du sud favorisant des échanges fructueux quant aux possibilités de prise en charge des MNM. A terme, ce réseau pourra couvrir tous les pays de la CEDA (Communauté Economique des États de l'Afrique de l'Ouest), organisation sous-régionale regroupant quinze pays : le Bénin, le Burkina Faso, le Cap-Vert, la Côte d'Ivoire, la Gambie, le Ghana, la Guinée, la Guinée Bissau, le Libéria, le Mali, le Niger, le Nigéria, le



Banderole de lancement du Réseau Ouest Africain de prise en charge des Myopathies.

diarrhée ainsi que par la malnutrition. La mortalité infantile y est très élevée notamment en Afrique de l'Ouest. Cette morbidité particulière ne doit pas faire oublier les autres maladies aggravant la morbidité générale. Les maladies héréditaires représentent une part non négligeable dans la palette des maladies « non prioritaires ». Il n'existait pas de structures assurant la prise en charge de ces pathologies héréditaires, en particulier des retards mentaux et des maladies neuromusculaires (MNM). Créée et dirigée par Mme Hawa Dramé, la Fondation Internationale Tierno et Mariam (FITIMA) fut la première structure à s'y intéresser. Cette fondation recevait des patients chez lesquels un diagnostic de myopathie était suspecté. Peu de cas de MNM avaient été rapportés en Afrique subsaharienne, notamment en Afrique de l'Ouest. Sous l'initiative de FITIMA, une longue concertation sur des actions possibles à entreprendre dans ce domaine a été menée entre

Maroufou Jules Alao
Pediatrics and
Clinical Genetics,
Chef de Service
de Pédiatrie,
Hôpital de la Mère
et de l'Enfant Lagune,
Cotonou, Bénin
amomji@yahoo.fr

Sénégal, la Sierra Léone et le Togo. Ces pays occupent une superficie de 5,1 millions de km² (17% de la superficie totale de l'Afrique) et leur population est estimée à 261,13 millions de personnes.

La DMD en tête de liste

Au Bénin, des consultations « maladies neuromusculaires » permanentes ont lieu dans un service de pédiatrie et de génétique médicale. Elles sont ponctuelles dans les autres pays : deux missions à Ougadougou au Burkina Faso (en 2009 et 2010), une mission à Niamey au Niger (en 2011) et une mission à Conakry en Guinée (en 2012). Ces consultations ponctuelles sont multidisciplinaires avec la participation de généticiens, de pédiatres, de neurologues, de rhumatologues, de médecins rééducateurs et de divers paramédicaux. Chaque patient reçu pour suspicion de myopathie bénéficie d'un examen clinique complet. Dans les cas compatibles avec une myopathie (récurrence familiale, amyotrophie, démarche dandinante, perte de la marche, hypertrophie des mollets, fasciculations linguales), un dosage de la créatine phosphokinase (CPK) est effectué et si possible, un électromyogramme. Lorsque ce premier bilan électro-enzymologique est contributif, le sang sur tube EDTA (préalablement recueilli) est envoyé au laboratoire de Cotonou (Bénin) pour une extraction d'ADN. Une recherche mutationnelle est alors demandée au Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire de l'Hôpital Cochin à Paris. Les gènes habituellement étudiés sont ceux de la myopathie de Duchenne, de l'amyotrophie spinale infantile et des myopathies des ceintures.

Au cours de ces consultations permanentes (Bénin) et ponctuelles (Burkina Faso, Niger et Guinée Conakry), 66 patients sont examinés. Chez 38 d'entre eux ayant une histoire et un tableau clinique compatibles avec une myopathie, un diagnostic de MNM est suspecté. Une confirmation moléculaire est établie pour 13 patients.

Les MNM retrouvées sont la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) avec six cas au Bénin, deux cas au Burkina Faso et un cas au Niger ; la gamma sarcoglycanopathie avec un cas familial au Niger impliquant six enfants et une mutation Del 525T ; l'amyotrophie spinale infantile avec deux cas au Burkina Faso et la myotonie de Becker avec un cas familial au Bénin impliquant trois personnes et une mutation double hétérozygote composite.

Spécificités et perspectives

Les MNM ne sont donc pas exceptionnelles en Afrique de l'Ouest. Les pathologies rencontrées sont parmi les plus connues, notamment DMD et myopa-

thies des ceintures. Une remarque particulière doit être faite quant aux amyotrophies spinales infantiles, car elles peuvent être considérées à tort comme des pathologies acquises telles que les séquelles de la poliomyélite et des injections de sels de quinine dans les muscles fessiers. La distribution du déficit et la constance de la fasciculation linguale devraient aider à établir le diagnostic clinique.

De nombreux cas restent sans diagnostic pour plusieurs raisons. La principale est l'absence de biopsie musculaire afin de déterminer la protéine déficiente. Cette détermination permettrait de mieux orienter la recherche mutationnelle. La seconde raison peut être la sélection des patients atteints de myopathies lors des consultations ponctuelles (Burkina Faso, Niger et Guinée Conakry). En effet, de nombreux cas relevant de pathologies acquises (asphyxies anoxo-ischémiques, séquelles neuromusculaires de maladies infectieuses à type de méningites, neuropaludisme avec retards psychomoteurs ou troubles de la marche) se présentent à tort comme des MNM. A l'avenir, il serait souhaitable de mieux sélectionner les patients orientés vers les consultations MNM. Des efforts doivent également être faits afin de réaliser un diagnostic biochimique après biopsie musculaire avant d'aller vers la confirmation moléculaire. Ceci pourrait passer par la création d'un pôle de myologie à Cotonou avec un laboratoire où serait mise en œuvre la technique de *western blot* après biopsie musculaire. Cette technique aura l'avantage d'éviter les contraintes d'un diagnostic immuno-histochimique conventionnel. Les services offerts pourraient inclure un conseil génétique « en bonne et due forme » et un diagnostic anténatal comme c'est le cas actuellement dans les pays de l'Afrique du nord. Cette évolution est inéluctable si les quinze pays de la CEDA0 sont couverts ou desservis (comme envisagés) en fonction des acquis socio-économiques et financiers de la région ouest africaine. Un point important est la diffusion de la myologie dans la partie anglophone de la CEDA0 avec « en tête de pont » le Nigéria et le Ghana.

La prise en charge des maladies héréditaires, notamment des MNM devra être comprise malgré la prévalence encore élevée des maladies infectieuses et des déficits nutritionnels. Les efforts fournis commencent à porter leurs fruits : des signes, quoique timides, de recul des maladies infectieuses sont notés. Ceci pourrait faire émerger les pathologies héréditaires. Mais, il est également important que toutes les maladies soient considérées et que les patients et leurs familles soient pris en charge, car il ne devrait pas y avoir de citoyen voire de patient de seconde zone.

Institut des Biothérapies : une force de frappe unique

EDWIGE BIARD

L'Institut des Biothérapies des Maladies rares fédère les compétences de quatre laboratoires initiés et soutenus par l'AFM-Téléthon : Généthon, Institut de Myologie, I-Stem et Atlantic Gene Therapies, leaders mondiaux des biothérapies pour les maladies rares. L'objectif est d'accélérer la mise à disposition des traitements innovants pour les malades.

Le lancement officiel de l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares a eu lieu le 27 septembre dernier au Collège de France. A cette occasion, les équipes de Généthon, de l'Institut de Myologie, d'I-Stem et d'Atlantic Gene Therapies se sont réunies pour un Colloque, en présence de personnalités scientifiques extérieures et de la Ministre de la Recherche.

Les quatre bras armés de l'AFM-Téléthon réunis

Ce nouvel Institut rassemble donc quatre laboratoires à la pointe des biothérapies innovantes pour la thérapie des maladies

rares. Six cent cinquante experts d'horizons divers et de compétences complémentaires (chercheurs, médecins, ingénieurs, spécialistes de la bioproduction, des affaires réglementaires, du développement clinique...) y travaillent, fédérant tous les savoir-faire *high tech* de la recherche de concepts fondamentaux à leur application clinique chez l'Homme.

Après avoir joué un rôle pionnier dans le décryptage du génome humain, **Généthon**, créé en 1990, a pour mission de mettre à la disposition des patients atteints de maladies rares des traitements innovants de thérapie génique. Avec plus de 200 chercheurs, médecins, ingénieurs, spécialistes des affaires réglementaires, il est aujourd'hui un des principaux centres internationaux de recherche et développement préclinique et clinique de la thérapie génique pour les maladies rares. Généthon est actuellement promoteur de deux essais cliniques internationaux dans les déficits immunitaires : syndrome de Wiskott-Aldrich et granulomatose septique chronique. Plusieurs autres essais sont en

préparation pour des maladies neuromusculaires (MNM) et des maladies rares de la vision, du système immunitaire, du sang, du foie... Il dispose également d'un centre de bioproduction permettant de fabriquer les lots de vecteurs de grade pharmaceutique pour les essais cliniques : Généthon Bioprod. Avec 280 médecins, chercheurs, ingénieurs, paramédicaux, doctorants, post-doctorants et autres experts, l'**Institut de Myologie**, créé en 1996, regroupe des compétences diverses et complémentaires concernant les MNM : recherche fondamentale, évaluation de la force et de la fonction musculaire, exploration fonctionnelle par spectrométrie et imagerie, diagnostics clinique et génétique, prise en charge médicale, gestion de banques de données cliniques, mise à disposition de tissus pour la recherche (Myobank), participation et mise en œuvre d'études et d'essais cliniques.

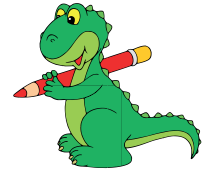
Né en 2005, **I-Stem** est un centre de recherche et développement, de référence internationale, dédié à l'élaboration de traitements fondés sur les potentiels offerts par les cellules souches pluripotentes (ECS et IPS) et applicables aux maladies rares d'origine génétique. Son objectif est de promouvoir ces approches depuis leur développement jusqu'au transfert à la recherche clinique. I-stem compte 80 collaborateurs.

Le Pôle nantais de thérapie génique, **Atlantic Gene Therapies**, a vu le jour en 2012. Il se distingue par sa capacité à mener un essai de la preuve de concept à l'essai thérapeutique sur l'Homme. Il regroupe 73 collaborateurs travaillant à l'élaboration de stratégies de thérapie génique appliquées, notamment pour des maladies génétiques de la rétine, du muscle et du système nerveux central ainsi qu'au développement d'outils et de procédés compatibles avec la production de vecteurs destinés à être administrés à l'Homme. Atlantic Gene Therapies est notamment à l'origine du premier essai clinique français de thérapie génique dans l'amaurose de Leber, démarré en octobre 2011 au CHU de Nantes.



© Christophe Hargoues/AFM

La nosologie dans tous ses états



JEAN-CLAUDE KAPLAN

La nosologie est la caractérisation, la description et la classification des états pathologiques en entités distinctes, qu'il est loisible ensuite de regrouper en catégories. Cette construction se heurte à une difficulté ontologique, car les facteurs intervenant dans la manifestation d'un état pathologique sont multiples et interactifs. De plus comme l'a montré Georges Canguilhem dès 1943, il existe un continuum entre le normal et le pathologique^[1]. Établir une nosologie c'est donc distordre la réalité pour subdiviser le continuum pathologique en catégories opérationnelles distinctes capables d'aider le médecin. En effet celui-ci, dans son exercice clinique, a besoin d'étiquettes spécifiques pour diagnostiquer, pronostiquer, traiter et aussi pour communiquer avec le patient et son entourage.

Avant l'avènement de la médecine génomique, la nosologie des maladies génétiques était fondée sur des critères cliniques, anatomo- et histo-pathologiques, biologiques, rarement étiologiques. Ils étaient le plus souvent non spécifiques^[2], d'où le caractère controversé des nosologies, fluctuant au gré des progrès de la médecine. On pouvait dès lors espérer que l'accès aux bases moléculaires des maladies monogéniques permettrait la refondation d'une nosologie plus légitime.

La nosologie à l'aune de la génétique moléculaire

La connaissance des gènes de maladie et de leur pathologie a remis en question les classifications des maladies monogéniques. Au fur et à mesure des découvertes des gènes en cause et de leur pathologie, il est apparu que les nouvelles données moléculaires n'étaient pas congruentes avec les classifications anatomo-cliniques classiques. Voici quelques exemples choisis pour leur valeur historique. D'abord celui de la **myopathie de Duchenne et de la myopathie de Becker**, considérées jusqu'à la découverte du gène *DMD* (1986) comme des maladies distinctes. On sait aujourd'hui qu'il s'agit de deux prototypes évolutifs contrastés au sein d'un continuum sous-tendu par la pathologie du même gène *DMD*, codant la même protéine, la « dystrophine ». D'autres manifestations cliniques atypiques, comme une cardiomyopathie isolée, un tableau pseudo-métabolique de myolyse à l'effort, une dystrophie musculaire apparaissant à l'âge de 70 ans peuvent aussi être rangées sous la même bannière de **dystrophinopathie**. Un autre exemple, celui de

la myopathie d'**Emery-Dreifuss**, laquelle peut être sous-tendue par une pathologie touchant l'un des trois gènes suivants : *EMD* (émerine), *LMNA* (lamines A et C), *FHL1* (*four and a half LIM domain*). Enfin *horresco referens*^[3], un même allèle pathologique peut d'un patient à un autre se manifester très différemment, y compris au sein d'une même famille. Ceci a été observé pour la première fois avec la mutation *pro791arg* dans le gène de la dysferline (*DYSF*) provoquant soit un tableau de **myopathie des ceintures récessive** (phénotype LGMD2B), soit une **myopathie distale de type Miyoshi** (phénotype MM).

Ces cas de figure peuvent être formalisés sous la forme de trois inéquations :

- un gène → plusieurs maladies

Cette situation de **divergence phénotypique**, illustrée par les exemples des gènes *DMD* et *LMNA*, est fréquente en myologie. La version 2013 de la table des gènes de maladies neuromusculaires^[4] montre qu'un tiers des 333 gènes distincts répertoriés jusqu'ici sont impliqués dans plus d'une seule entité clinique. Les records sont atteints par les gènes *CAV3* et *RYR1* (7 phénotypes chacun), *KCNQ1*, *MPZ*, *MYH7*, *TTN* (6 phénotypes chacun), *CACNA1A*, *FHL1*, *LMNA*, *SCN4A*, *SCN5A*, *TPM2* (5 phénotypes chacun).

- une maladie ← plusieurs gènes alternatifs possibles

Dans cette situation, des mutations dans un gène parmi plusieurs autres peuvent entraîner un même phénotype pathologique. Il y a **convergence phénotypique**^[5], déjà évoquée à propos de la myopathie d'Emery-Dreifuss. Dans la table des gènes de maladies neuromusculaires^[4], on peut relever quelques records : 36 gènes de maladie de Charcot-Marie-Tooth (dont 15 pour la seule forme axonale), 24 gènes d'ataxie cérébelleuse, 21 gènes de cardiomyopathies dilatées, 16 gènes de dystrophies musculaires récessives des ceintures, 15 gènes de sclérose latérale amyotrophique, 5 gènes de myopathie à némaline^[6].

- un même allèle → plusieurs phénotypes bien distincts

Cette « discordance phénotypique » est rare, mais elle a valeur d'exemple. Outre le gène de la dysferline, peut être mentionné le cas de la mutation *gln6stop* dans le gène *LMNA*, provoquant soit un tableau de myopathie d'Emery-Dreifuss, soit celui d'une cardiomyopathie dilatée.

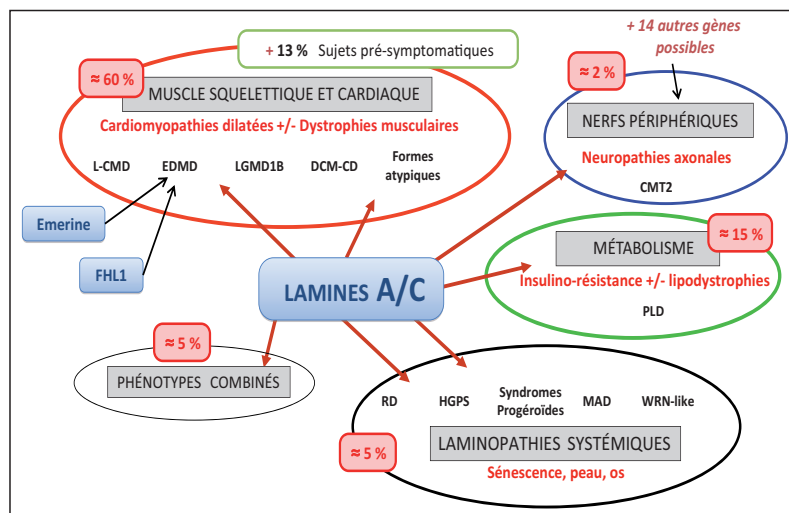
Un degré supérieur de complexité est atteint lorsque ces trois situations se combinent. La pathologie du

gène *LMNA* est à cet égard paradigmatique⁽⁷⁾. En identifiant tout d'abord ce gène comme étant à l'origine d'une myopathie d'Emery-Dreifuss à transmission autosomique dominante, Gisèle Bonne et son équipe ont mis le doigt sur un fil d'Ariane qui a permis de reconstituer un réseau de protéines ayant en commun le fait de participer à la constitution de l'enveloppe nucléaire et au final de déboucher sur le concept de « nucléopathie ». Cette nouvelle entité nosologique recouvre des pathologies très différentes dans lesquelles peuvent être alternativement impliqués outre le gène *LMNA*, le gène *EMD* et le gène *ZMPSTE24* (peptidase activatrice de la prélamine A). Pour s'en

Vers une nosologie intégrative

Dès lors que l'accès aux causes premières des maladies génétiques était devenu possible, il était tentant de vouloir remplacer une **nosologie des signes** (la sémiologie) par une **nosologie des causes** (mutation dans tel ou tel gène). En réalité, comme nous venons de le voir, il n'y a pas de relation simple entre génotype et phénotype et une nosologie unique purement étiologique ne serait pas réaliste. Il n'est pas non plus possible de s'en tenir à la nosologie classique passablement discréditée. Des reclassements fondés sur les acquis moléculaires récents sont envisageables. Ils débouchent sur des nosologies qui ont chacune leur mérite, mais qui ne se recoupent pas nécessairement et surtout n'ont pas d'impact opérationnel. Une nosologie qui serait exclusivement protéique (dystrophinopathies, laminopathies) ou cellulaire (sarcolemmopathies, nucléopathies) ou morphologique (myopathies à inclusions) ou syndromique (dystrophies musculaires) ou moléculaire (gène et sa mutation) peut satisfaire le biologiste, mais pas le clinicien dans son dialogue singulier avec le patient. Mais si aucune de ces différentes catégories nosologiques n'est suffisante, elles ne sont pas moins nécessaires pour la compréhension, le diagnostic positif et différentiel et la prise en charge du malade (conseil génétique, thérapies spécifiques d'allèles). D'où la nécessité de travailler simultanément avec ces différentes catégories classifiantes⁽⁸⁾. Cet état des lieux montre les difficultés du diagnostic étiologique, positif et différentiel. Face à cette complexité, comment mettre le doigt sur le bon gène⁽⁹⁾ ? Ici les nouvelles sont bonnes, car avec les nouveaux procédés de séquençage à haut débit (les NGS), il est maintenant possible de balayer simultanément un grand nombre de gènes⁽¹⁰⁾. Ceci peut être accompli : soit sur une panoplie pré-établie de gènes, en se concentrant sur certains gènes préférés⁽¹¹⁾ ou en interrogeant la totalité des 333 gènes de maladies neuromusculaires identifiés à ce jour⁽⁴⁾ ; soit en balayant la totalité des gènes identifiés sur le génome par une analyse globale de l'exome entier.

Nous y reviendrons dans un prochain « Clin d'Œil ».



Les laminopathies : un large spectre de maladies... pouvant aussi être produites par des mutations dans d'autres gènes. (Les acronymes désignent les phénotypes ; catalogue OMIM : www.omim.org/)

tenir au seul gène *LMNA* sa pathologie peut entraîner plus de 10 phénotypes différents parmi lesquels une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss de type 1 ou une cardiomyopathie dilatée ou une neuropathie axonale de type CMT2 ou une lipodystrophie ou une maladie du développement osseux ou cutané ou un syndrome progéroïde⁽⁷⁾. Or, chacune de ces entités morbides peut à son tour être déterminée par des mutations siégeant dans d'autres gènes, par exemple 14 autres gènes possibles pour un phénotype de CMT2... La figure ci-dessus illustre cette complexité.

NOTES

- (1) Nguilhém G., Le Normal et le Pathologique, augmenté de Nouvelles Réflexions concernant le normal et le pathologique (1966), 9^e rééd. PUF/Quadrige, Paris, 2005
- (2) Pour définir les rares situations de stricte spécificité sémiologique, on employait jadis le terme de « pathognomonique ». Il est regrettable qu'il ait disparu du jargon médical.
- (3) « rien que d'en parler, j'en ai la chair de poule »
- (4) Kaplan J.C. et Hamroun D., *The 2013 version of the gene table of neuromuscular disorders*, *Neuromuscul Disord*, 22(12) : 1108-35 ; www.musclegenetable.fr
- (5) Couramment désignée comme « hétérogénéité génétique ».
- (6) Dans ce décompte ne figurent pas les *loci* « orphelins » où l'on n'a pas encore identifié le gène. Dans la Table (note 4), 92 *loci* de ce type sont dénombrés.

- (7) Bertrand A.T. et al, *Clinical and genetic heterogeneity in laminopathies*, *Biochem Soc Trans*, 2012, 39 : 1687-92
Base de données moléculaires concernant la pathologie de ce locus : www.umd.be/LMNA
- (8) C'est ce qui se passe au cours des réunions du GEM où, revêtus de la casquette de myologue, les différents spécialistes s'efforcent de résoudre de concert les énigmes diagnostiques.
- (9) Ben Yaou et al, Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss : stratégie diagnostique, *Les Cahiers de Myologie*, 2013, 8 : 22-4
- (10) En pratique, sont explorés les exons correspondants et les séquences génomiques flanquantes.
- (11) Vasli N. et al, *Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases*, *Acta Neuropathol*, 2012, 124 : 273-83

Remerciements
A Gisèle Bonne (Institut de Myologie, Paris) ayant aimablement fourni la figure.

Le Centre de Référence de La Réunion : quand Myologie et Neurologie s'associent

CLAUDE MIGNARD

Le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et Neurologiques Rares de l'île de La Réunion fait face, au cœur de l'Océan Indien, à une concentration notable de maladies génétiques rares. Labellisé depuis mai 2007, il est le seul Centre de Référence du CHU de La Réunion à avoir reçu le label.

Le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et Neurologiques Rares de La Réunion a été labellisé alors que le CHU n'était pas encore créé. Il s'est construit dans des conditions difficiles au sein d'un CHR. Ce centre rassemble les équipes neurologiques, pédiatriques et de médecine physique et de réadaptation des établissements hospitaliers



L'équipe du Centre de Référence de La Réunion.

constituant aujourd'hui le CHU de La Réunion. Il associe, à 1 500 km de distance, les équipes du Centre Hospitalier de Mayotte avec lesquelles des liens ont été créés. Comme son homologue des Antilles, il prend en charge, non seulement les maladies neuromusculaires (MNM), mais aussi les maladies neurologiques rares. Ce sont les deux seuls Centres de Référence associant ces deux groupes de maladies.

Expertise et recours pour les îles de l'Océan Indien

Sur les quatre sites de La Réunion, des consultations pluridisciplinaires (Adultes et Enfants, au Nord et au Sud de l'île) assurent le diagnostic et la prise en charge (PEC) des patients atteints de maladies génétiques. Celles-ci sont nombreuses, aux formes variées et avec des mutations spécifiques. Deux fois par an à Mayotte, une mission d'une semaine permet au Centre de Référence d'apporter son expertise et ses conseils aux équipes locales suivant ces malades. Le CHU de La Réunion dispose des compétences requises pour établir le diagnostic et assurer la PEC. Les cas nécessitant des investigations « très pointues » en Europe impliquent le transport

de prélèvements biologiques. Deux à trois avions quotidiens font la liaison avec la métropole, mais ces transports représentent un coût financier. Mayotte, par contre, reste encore « à la traîne » et des évacuations sanitaires vers La Réunion sont souvent nécessaires.

La labellisation du Centre de Référence a entraîné des progrès notables dans la structuration et la qualité de la PEC. Les équipes travaillant depuis longtemps dans le champ des MNM et des maladies neurologiques rares ont harmonisé leurs pratiques. Un travail en réseau a permis de mieux encadrer le diagnostic. La pluridisciplinarité s'effectue sans problème, permettant une PEC globale du malade. L'Association Française contre les Myopathies, seule association de patients sur place, seconde cette démarche par son Service Régional.

Le centre assure ses missions d'expertise et de recours pour La Réunion et les autres îles de l'Océan Indien. L'adhésion au registre CEMARA (Réseau des Centres Maladies Rares) a permis de bien identifier les principales pathologies et de définir des cohortes de patients homogènes susceptibles de participer à des essais cliniques.

Bouillon de culture pour la Recherche

Les maladies prises en charge à La Réunion sont particulièrement spécifiques : soit par l'incidence plus élevée de maladies connues en métropole (ataxie de Friedreich, CMT, DMD, SMA), soit par la présence de pathologies extrêmement rares ailleurs avec des mutations homozygotes spécifiques (LGMD2A, CMT4F, myopathies distales à GNE, syndrome de Ravine, Unverricht-Lundborg), traduisant « l'effet fondateur » caractéristique de l'histoire de La Réunion et de son mode de peuplement.

A Mayotte, le recensement des maladies rares reste encore à faire. N'y sont pas retrouvées les mêmes pathologies qu'à La Réunion, les myopathies congénitales semblant être les plus fréquentes, mais les mutations ne sont guère connues pour l'instant.

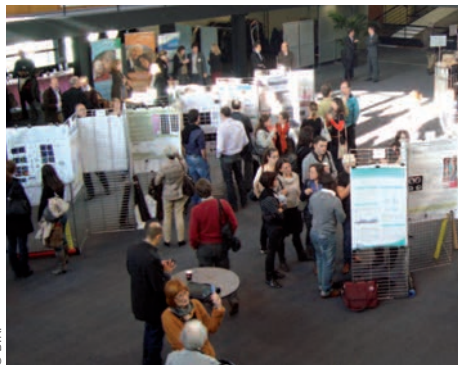
Claude Mignard
Neurologue,
Coordonnateur
du Centre de Référence
du CHU-Saint Pierre
La Réunion

Société Française de Myologie : les X^{èmes} Journées et le 6^e Prix Master

ISABELLE MARTY

En novembre dernier à Grenoble, se sont tenues les X^{èmes} Journées Annuelles de la Société Française de Myologie (JSFM) dont le thème central était « Myopathies congénitales et calcium ». Pour cette dixième édition, le Colloque Myogénèse a été associé aux JSFM. Plus de 200 participants, médecins et scientifiques, ont assisté aux différentes sessions et échangé autour des posters affichés. Comme le veut maintenant la tradition, le 6^e Prix Master a été remis à la lauréate de l'année 2012.

Les X^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie (SFM) et le Colloque Myogénèse se sont déroulés, pour la première fois conjointement, du 14 au 16 novembre 2012. Les deux premiers jours dédiés à la SFM ont inclus une session commune (SFM/ Colloque Myogénèse), le troisième jour étant dévolu au Colloque Myogénèse.



© D.R.

En dehors des sessions plénières consacrées aux « myopathies congénitales et calcium » et des sessions poster flash (présentation brève des posters), étaient au programme un symposium traitant des « approches fonctionnelle et thérapeutique de la jonction neuromusculaire » ainsi que la réunion du

Groupe d'Etudes en Myologie (GEM). Une dizaine de cas cliniques résolus ou non y ont été présentés et discutés. Au rythme des pauses, des visites étaient organisées autour de la cinquantaine de posters affichés, permettant des discussions ouvertes sur les études cliniques, génétiques et fondamentales.

Myopathies congénitales et calcium

Les mécanismes physiopathologiques dans les myopathies congénitales ont été développés lors de la 1^{re} session plénière. Le rôle clé de la perturbation des différents flux calciques du muscle squelettique dans de nombreuses pathologies musculaires a été mis en évidence par l'utilisation de techniques expérimentales. Le stress oxydatif joue un rôle important, primaire et secondaire, dans la physiopathologie des myopathies associées à *SEPN1* ou à *RYR1*. Le traitement antioxydant par N-acétylcystéine corrige le phénotype tant *ex vivo* qu'*in vivo* et représente ainsi une perspective thérapeutique dans ces pathologies.

La 2^e session a traité des aspects génétique, morphologique et clinico-radiologique des myopathies à cores. Les mutations associées aux formes dominantes sont dues à plus de 80% à des mutations localisées dans le domaine membranaire de *RYR1* tandis que les mutations associées aux formes récessives sont réparties de façon uniforme tout au long du gène. L'IRM corps entier peut être un apport non négligeable dans l'orientation diagnostique et dans l'interprétation des résultats moléculaires des patients porteurs de mutations dans le gène *RYR1* ou avec des anomalies ultra-structurales de type cores. Les autres pathologies du cycle calcique ont aussi été abordées (3^e session). L'hyperthermie maligne (HM) est déclenchée par un anesthésique volatil halogéné et/ou un curare dépolarisant chez des sujets porteurs d'une mutation dans *RYR1*. Les patients atteints de myopathies congénitales à central cores et multinucléaires sont considérés à risque HM. Des études récentes suggèrent que la présence d'un variant du gène *RYR1* semble être un facteur de risque pour la survenue d'un coup de chaleur d'exercice dans des conditions d'exercice intense.

Sixième Prix Master

En 2012, le Prix Master a été attribué à Viviane Lainé pour une étude sur « la caractérisation fonctionnelle de deux mutations gain de fonction dans la sous-unité alpha du canal calcique voltage-dépendant de type L chez *C. elegans* ». Cette jeune chercheuse travaille au Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaires et Cellulaires, UMR CNRS 5534, Université Lyon 1 (Villeurbanne). Enis Kostallari et Marine Théret, respectivement lauréates en 2010 et 2011, ont présenté leurs travaux, financés par la bourse associée au Prix Master.



Viviane Lainé
© D.R.

Association Française contre les Myopathies : un bilan et une consécration

EDWIGE BIARD, GILLES MAZALTARINE

Le Prix Galien France 2012 a été remis à Généthon pour ses traitements innovants de thérapie génique dans les maladies rares. Pour la 1^{re} fois, un laboratoire à but non lucratif, créé et développé par une association de malades est primé par un jury d'experts scientifiques des plus éminents. Le succès de Généthon, un des quatre bras armés de l'AFM, conforte le choix de l'innovation inscrit dans le plan stratégique AFM 2008-2012. Il ponctue le bilan de ces cinq années d'avancées et de construction.

Généthon : lauréat du Prix Galien France 2012

Le 4 octobre dernier, à l'Hôtel de Ville de Lyon, les cinq lauréats du Prix Galien France 2012 ont été désignés devant l'élite de la recherche et de l'industrie pharmaceutiques

mondiales rassemblée pour la 43^e édition de ce prix prestigieux. Parmi eux figurait le laboratoire Généthon. Le Prix lui a été attribué, dans la catégorie « médicaments destinés aux maladies rares – les thérapies cellulaires et les thérapies géniques »,

pour la mise au point de traitements innovants de thérapie génique dans les maladies rares.

C'est à la France que revient l'initiative d'avoir créé, il y a plus de quarante ans, un prix de la recherche pharmaceutique dont la notoriété et le rayonnement en ont fait l'un des prix les plus prestigieux du monde scientifique : le Prix Galien. Celui-ci récompense, chaque année, des innovations thérapeutiques récentes mises à la disposition du public ainsi que des travaux de recherche pharmaceutique. Le prestige du Prix Galien s'est accru au fil des ans grâce aux membres des différents jurys qui comptent notamment huit prix Nobel.

Créé en 1990 par l'AFM-TELETHON, Généthon est la première structure à statut non lucratif à recevoir le Galien.

Plan AFM 2008-2012 : l'heure du bilan

L'objectif du plan stratégique AFM 2012, lancé en 2008, était de répondre à une obligation de résultats et d'efficacité dans un environnement en pleine mutation. Capacité d'innovation sur de nouveaux

sujets et choix décisifs étaient les enjeux de ce plan projetant déjà la nécessité de s'adapter au changement d'échelle des projets de l'Association.

Cinq ans après, pour tous les axes d'exigence formulés, ce plan a permis à l'AFM de consolider ses fondamentaux, de mieux structurer son organisation, de valider des percées stratégiques et de se préparer pour affronter de nouveaux défis. Concernant l'objectif « Guérir », l'AFM s'est restructurée vers une transversalité maximale et a ouvert son Conseil Scientifique à des horizons et des compétences plus larges. Les principaux objectifs de preuve de concept chez l'Homme ont été atteints pour différentes maladies en thérapie génique, thérapie du gène ou en pharmacologie. Des partenariats-clés ont été signés avec l'Inserm et l'AP-HP. Dans la rubrique « Aider », l'Association a pris part à la labellisation des Centres de Références et de Compétence Maladies Neuromusculaires en s'impliquant dans les consultations pluridisciplinaires et auprès des centres, notamment par le travail des Services Régionaux. L'activité de ces services s'est recentrée pour se positionner, aux côtés des malades, à la frontière du monde sanitaire et du monde médico-social. En matière de « Revendication », la concrétisation du second Plan National Maladies Rares en période de crise ou l'amendement Généthon sont des aboutissements importants du plan AFM 2012. La réflexion sur la « Gouvernance » est née de la nécessaire appropriation de la stratégie de l'AFM par ses bras armés. Au terme de ces 5 ans de mutation progressive, de nouvelles structures, des postes transversaux se sont créés et sont aujourd'hui opérationnels : l'Institut des Biothérapies dont le Conseil de Gouvernance, réunissant l'AFM et ses bras armés, est devenu l'instance de partage et de priorisation, la structure transversale de développement clinique pour accélérer la mise à disposition de traitements innovants.



© AFM

Edwige Biard

Myinfo, AFM, Evry
ebiard@afm.genethon.fr

Gilles Mazaltarine

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

COURRIER

Un pionnier de la ventilation

Après une longue carrière entièrement dédiée à la prise en charge des personnes atteintes de maladies neuromusculaires (MNM), le Dr Philippe Soudon a quitté ses fonctions de Chef de Service à l'hôpital Inkendaal à Bruxelles, en décembre dernier, pour une retraite bien méritée. Anciennement appelé « Les Petites Abeilles », l'hôpital Inkendaal est internationalement reconnu pour son expertise dans la prise en charge respiratoire des MNM, notamment en ce qui concerne la ventilation non invasive, les techniques de désencombrement et d'aide à la toux. Cette reconnaissance est aussi en lien avec le développement d'aménagements techniques du fauteuil roulant électrique pour les personnes en situation de



handicap respiratoire et moteur. L'objectif du Dr Soudon a toujours été de proposer à ces personnes la plus grande autonomie et la meilleure qualité de vie possibles. Avec son équipe, il a très tôt noué des relations avec l'Association Française contre les Myopathies. Sous sa direction, le Centre de Ventilation à Domicile et le Centre de Référence des MNM d'Inkendaal ont partagé leur expérience, particulièrement au travers de publications et de formations lesquelles étaient systématiquement ouvertes au réseau des cliniciens français. Bien que retraité, le Dr Soudon restera pour les professionnels une personne ressource appréciée.

Laurence Tiennot-Herment
Présidente de l'AFM-TELETHON

Pour mémoire : Enseignements en Myologie

- **Diplôme Inter-Universitaire (DIU) de Myologie** associe les universités de Paris VI et d'Aix-Marseille II, depuis juin 2000 (il est la continuité du DU créé en 1996). L'enseignement comporte 12 modules dont 10 ont lieu à l'Institut de Myologie (AIM) à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris) et 2 dans le Service des Maladies Neuromusculaires (MNM) à l'Hôpital de la Timone (Marseille). Un stage pratique complète le cursus. Il s'adresse à tout étudiant souhaitant acquérir des connaissances sur les MNM. Responsables : B. Eymard, J. Poujet et D. Hantaï avec la participation de M. Fardeau et de J. Koenig. Renseignements : diu@institut-myologie.org et www.institut-myologie.org.
- **Ecole d'Été de Myologie** est organisée chaque année par l'Institut de Myologie (AIM). Ce séminaire permet à ses partenaires étrangers et des DROM-COM de suivre (en anglais), pendant 8 jours, un programme condensé, avec cours magistraux et ateliers pratiques. La 16^e édition se tiendra du 17 au 25 juin 2013. Contacts : JA. Urtizbera (andoni.urtizbera@hnd.aphp.fr) et S. Miffre-Tardy (s.miffre@institut-myologie.org). Cet enseignement se décline aussi en espagnol (6^e EVELAM en décembre 2013 à Cancun) et en russe (4^e école russe fin mai 2013 à St-Petersbourg).
- **DIU Neuropathies Périphériques** regroupe 2 universités : Paris XI et Paris VI. Au programme : tout sur ces pathologies, de la clinique à la prise en charge thérapeutique. Il s'adresse aux docteurs en médecine, titulaires de DES de Neurologie, mais aussi

électrophysiologistes, rhumatologues, médecin rééducateurs... Responsables : D. Adams et E. Fournier. Renseignements : www.institut-myologie.org.

- **DIU Neurophysiologie Clinique, option EMG**, délivré à l'Université de Nancy, couvre l'ensemble des techniques de l'exploration fonctionnelle neurologique (www.formations.uhp-nancy.fr).
- **Master 2 de Recherche : « Physiologie et pathologies musculaires »**, ouvert en 2011 par l'Université Claude Bernard Lyon 1, est une Spécialité du Master de biologie intégrative « Physiologie et neuroscience ». Contacts : V. Jacquemond et B. Allard (*Les Cahiers de Myologie*, 2012, 6 : 50 et <http://masterphysio-patho-muscle.univ-lyon1.fr>).
- **MyoGrad**, lancé en 2010, est une formation doctorale franco-allemande permettant à des étudiants, triés sur le volet, de suivre un cursus complet de formation à la recherche en myologie (*Les Cahiers de Myologie*, 2010, 5 : 42 et <http://www.charitebuch.de/myograd>).
- **DIU Psychopathologie et Affections neurologiques** a été créé en partenariat avec les universités Paris VI et Paris VIII. Depuis 2004, l'AIM accueille les étudiants 2 jours par mois (janvier à juillet). Responsables : O. Lyon-Caen et M. Montreuil. Coordination : M. Gargiulo et C. Coupé (www.institut-myologie.org).
- **DU d'Accompagnement des personnes atteintes de maladies génétiques et de leur famille**, créé en 1996 lors de l'ouverture de l'Institut de Myologie, est dirigé par le D. Cohen et P. Mazet (www.institut-myologie.org).

AGENDA

2013

31 mai 2013 (Paris)

5^e Journée du Centre Neuropathies Amyloïdes (NNERF)

david.adams@bct.aphp.fr

6 juin 2013 (Institut de Myologie, Paris)

Réunion du Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares

www.chu-limoges.fr/neuropathieslim

7 Juin 2013 (Institut de Myologie, Paris)

Réunion Résocanaux

rsavine.vicart@psl.aphp.fr

8-11 Juin 2013 (Barcelone, Espagne)

ENS Meeting 2013

www.ensinfo.org

20 juin 2013 (Institut de Myologie, Paris)

Réunion ordinaire GEM couplée à la *Summer School of Myology*

ja.urtizberea@free.fr

nb.romero@institut-myologie.org

19 septembre 2013 (Institut de Myologie, Paris)

Journée d'Interface Muscle Inflammatoire (JIMI)

olivier.benveniste@psl.aphp.fr

21-25 septembre 2013 (Amsterdam, Pays-Bas)

42nd European Muscle Conference

www.emc2013.nl

21-26 septembre 2013 (Vienne, Autriche)

World Congress of Neurology (WCN + ENS + EFNS)

www.neurology.com

1-6 octobre 2013 (Monterrey, Californie, USA)

Meeting annuel World Muscle Society (WMS)

www.worldmusclesociety.org

22-26 octobre 2013 (Boston, USA)

Annual Meeting of American Society for Human Genetics

www.ashg.org/2013meeting

15-20 octobre 2013 (San Sebastian, Espagne)

9^e Congrès du Consortium International sur les dystrophies myotoniques (IDMC-9)

www.idmc.org/idmc9.html

31 octobre-2 novembre 2013 (Athènes, Grèce)

11th Congress of the Mediterranean Society of Myology

7-9 novembre 2013 (Floride, USA)

Symposium FOP (myosite ossifiante)

25^e anniversaire

www.ifopa.org

9-13 novembre 2013 (San Diego, USA)

Neurosciences Meeting 2013

www.sfn.org

27-29 novembre 2013 (Montpellier, France)

11^{es} Journées de la SFM

f-rivier@chu-montpellier.fr

2014

23-25 janvier 2014 (Reims, France)

Journées de la Société Française de Neuropédiatrie

www.sfneuroped.fr

29-31 janvier 2014 (Bordeaux, France)

7^{es} Assises de Génétique Humaine et Médicale

www.assises-genetique.org

5-11 juillet 2014 (Nice-Acropolis, France)

International Congress on Neuromuscular Disorders (ICND)

http://icnmd2014.org

7-11 octobre 2014 (Berlin, Allemagne)

World Muscle Society (WMS) Annual Meeting

www.wms.org

3 **ÉDITORIAL**

4 **SOMMAIRE**

PHYSIOLOGIE

- 5-8 **De l'excitation à la libération de Ca²⁺ : une histoire de couple**
Bruno Allard, Vincent Jacquemond

CAS CLINIQUE

- 9-10 **Tête tombante, surdité et vitamine B2 : une association non fortuite**
J. Andoni Urtizberea, André Mégarbané, Amélie Pandraud

PRISE EN CHARGE

- 11-14 **Maladies neuromusculaires de l'enfant et soins palliatifs**
Isabelle Desguerre, C. Barnerias, A. Le Divenah, M.-L. Viallard
- 15-16 **La ventilation à domicile : mise en place et organisation**
Jonathan Levy, Helene Prigent, David Orlikowski
- 17-18 **Santé bucco-dentaire dans les MNM : prise en charge spécifique et individualisée**
Ramuntxo Larre
- 19-20 **Dystrophie myotonique de Steinert : intérêt des groupes de parole**
Patricia Willocq

FICHE PRATIQUE

- 21-23 **Stratégie diagnostique dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss**
Rabah Ben Yaou, Pascale Richard, France Leturcq, Gisèle Bonne

MISE AU POINT

- 24-33 **Prise en charge thérapeutique des myopathies acquises idiopathiques**
Yves Allenbach, Olivier Benveniste

LU POUR VOUS

- 34-35 **Génétique**
Gisèle Bonne, Valérie Allamand
- 35-36 **Préclinique**
Jean-Thomas Vilquin
- 36-37 **Clinique**
Françoise Chapon, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 38-39 **ROAMY : l'expérience de quatre pays d'un jeune réseau d'Afrique de l'Ouest**
Maroufou Jules Alao

PARTENARIATS

- 40 **Institut des Biothérapies : une force de frappe unique**
Edwige Biard

CLIN D'ŒIL

- 41-42 **Le point de vue du dinosaure
La nosologie dans tous ses  tats**
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 43 **Le Centre de Référence de La Réunion : quand Myologie et Neurologie s'associent**
Claude Mignard
- 44 **Société Française de Myologie : les X^{es} Journées et le 6^e Prix Master**
Isabelle Marty
- 45 **Association Française contre les Myopathies : un bilan et une consécration**
Edwige Biard, Gilles Mazaltarine

COURRIER

- 46 **Un pionnier de la ventilation
Pour mémoire : enseignement en myologie**

47 AGENDA