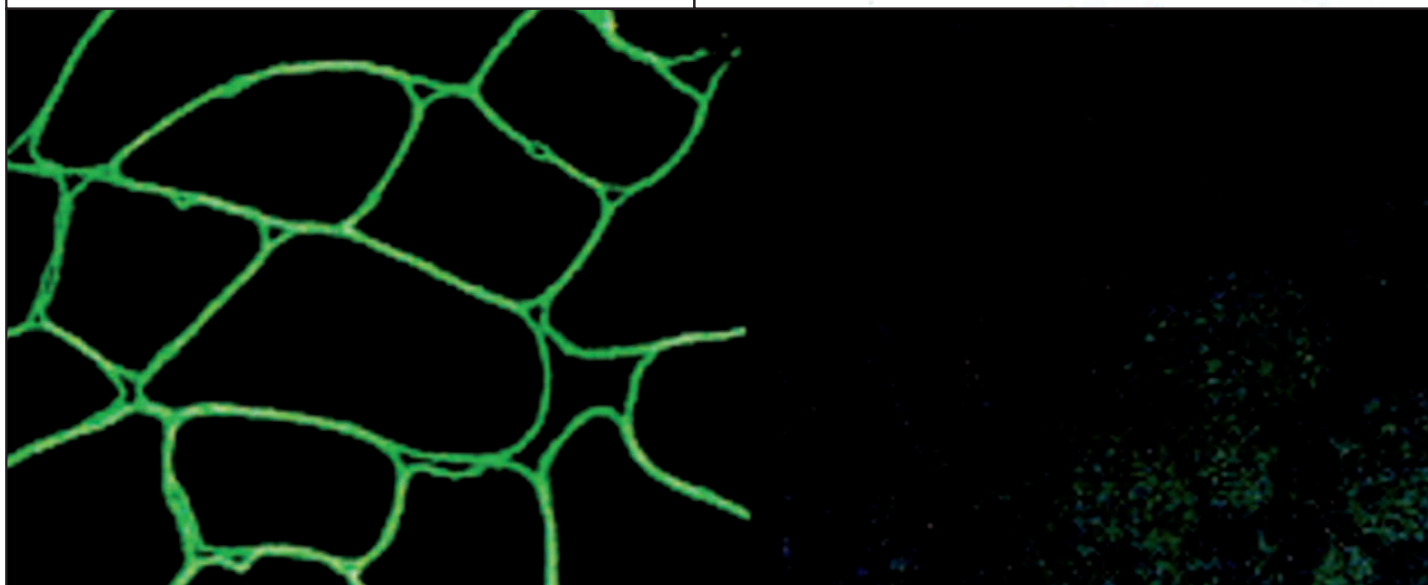
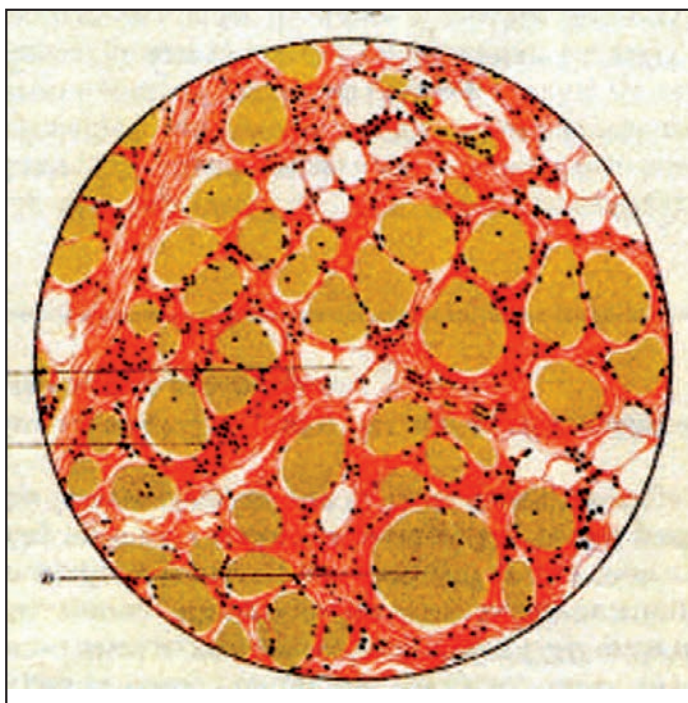


Les cahiers de **myologie**

Mise au point :
**Dystrophies
musculaires
congénitales**



N° 9 - octobre 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@chu-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

Brésil : Edmar Zanoteli

Canada : Jean-Pierre Bouchard

Chili : Jorge A. Bevilacqua

Chypre : Kyroula Christodoulou

Costa-Rica : Maria Quesada

Croatie : Nina Canki-Klein

Espagne : Carmen Navarro

Etats-Unis : Kevin Flanigan

Finlande : Carina Wallgren-

Pettersson

Italie : Corrado Angelini

Japon : Keiko Ishigaki

Liban : André Mégarbané

Maroc : Ilham Slassi

Mexique : Rosa-Elena Escobar

Pérou : Ricardo Fujita

Royaume-Uni : Kate Bushby

Russie : Valery Kazakov

Suède : Anders Oldfors

Suisse : Thierry Kuntzer

Tunisie : Fayçal Hentati

Uruguay : Mario Medici

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine

Gisèle Bonne

Serge Braun

Gillian Butler-Browne

Jamel Chelly

Bernard Clair

Jean-Marie Cuisset

Isabelle Desguerre

Claude Desnuelle

Christian Devaux

Denis Duboc

Brigitte Estournet

Bruno Eymard

Léonard Féasson

Xavier Ferrer

Luis Garcia

Marcela Gargiulo

Romain Gherardi

Frédéric Gottrand

Emmanuelle Guiraud

Jean-Yves Hogrel

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Gilles Mazaltarine

Judith Melki

Nadine Pellegrini

Isabelle Pénisson-Besnier †

Yann Péréon

Jean Pouget

Pascale Richard

Hélène Rivière

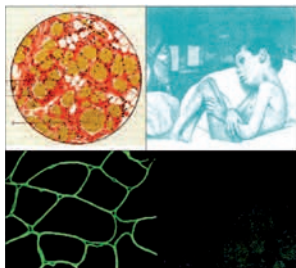
Norma Romero

Emmanuelle Uro-Coste

Jean-Thomas Vilquin

Louis Viollet

Karim Wahbi



En haut, à droite : photographie d'un petit enfant rapporté par Batten en 1904.

En haut, à gauche : dessin de la vue en microscopie optique d'une section transversale d'un fragment du biceps gauche de cet enfant (coupe colorée par la méthode de Van Giesson).

En bas : marquage de la membrane basale des fibres musculaires avec un anticorps contre la mérosine ; à gauche, sujet contrôle ; à droite, muscle d'un enfant atteint de DMC. Première démonstration immunocytochimique de la déficience en mérosine (1993).

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



Pour Isabelle...

Isabelle nous a quittés le 11 juillet dernier, au terme d'une atteinte cancéreuse particulièrement douloureuse et évolutive. Elle était venue elle-même nous l'annoncer à la fin de l'an passé, alors que nous étions réunis pour un bureau de notre Société, avec une simplicité et un courage qui nous avaient tous bouleversés. Elle avait accepté tous les traitements éprouvants proposés pour gagner quelques mois et pouvoir assister au mariage de l'une de ses filles en Pologne. Tout Isabelle est dans cette abnégation et cet amour de sa famille.

Isabelle fut l'une des premières à adhérer avec enthousiasme à l'aventure de la Société Française de Myologie (SFM). Elle était venue compléter sa formation neurologique auprès de Bruno Eymard à l'Institut de Myologie. Elle ne manquait aucune de nos réunions qu'elle animait de ses questions et de ses remarques avec un plaisir évident. Elle fut notre première secrétaire, ô combien précieuse et efficace, pendant six années, rédigeant dans la foulée de nos réunions, de sa belle écriture ronde et régulière, des comptes rendus parfaits.

Cependant, ce n'était pas seulement pour cette efficacité que nous l'apprécions autant. Isabelle était certes d'une précision et d'une rigueur exemplaires, mais elle était d'abord simplicité et douceur. Toujours souriante, sinon rieuse. Sa seule présence était pour nous un bonheur !

Isabelle avait fait toutes ses études dans sa bonne ville d'Angers. Elle y avait été Interne, Chef de Clinique en Neurologie, avant d'être nommée Praticien Hospitalier. Elle y avait organisé une Consultation de Pathologie Neuromusculaire devenue, ensuite avec Nantes, Centre de Référence des Pays de Loire. Elle s'était donnée à cette entreprise avec sa générosité et son talent habituels. Après bien des hésitations, elle avait accepté que nous tenions les Journées annuelles de la SFM chez elle, à Angers, sous sa Présidence. Ce fut un magnifique succès !

Plusieurs d'entre nous la pressaient d'accepter de devenir Présidente de notre Société de Myologie. Nous nous heurtions à sa modestie et à sa simplicité toujours souriante. Peut-être aurait-elle finalement accepté ? La vie ou plutôt la maladie en ont décidé autrement.

Au nom de tous, quelques uns d'entre nous l'ont accompagnée dans son dernier voyage. Pour donner une dernière image du courage d'Isabelle, que l'on sache qu'elle avait elle-même rédigé une lettre de remerciements à ceux qui viendraient l'accompagner. Cette lettre fut lue, à la fin de la cérémonie, par l'un de ses patients en fauteuil roulant électrique, patient qu'elle avait suivi, depuis son adolescence, tout au long de sa vie.

Merveilleuse Isabelle !



Isabelle Penisson-Besnier

De nombreux messages ont été adressés pour Isabelle et sa famille, témoignant combien, pour tous, son absence est difficile à accepter. Ce sont des marques d'amitié et de reconnaissance de la part de ses collègues dont certains étaient aussi des amis. Il n'est pas aisé de les transcrire tous, mais selon leurs termes, ils soulignent ses grandes qualités professionnelles : « son intuition clinique, l'immensité de son savoir, son engagement total, son énergie, sa volonté farouche à avancer et à comprendre, sa participation active dans notre communauté ». Par ailleurs, la liste de ses publications reflète parfaitement l'excellence de son travail et sa contribution à l'étude des maladies neuromusculaires. Ses articles, co-signés avec des équipes reconnues, sont parus dans les meilleures revues.

Mais ces messages insistent surtout sur les qualités personnelles d'Isabelle : « sa très grande modestie, sa générosité, son humanisme et sa gentillesse ». Aucun de nous n'oubliera jamais, son chaleureux accueil lors des Journées de la Société Française de Myologie, en 2011, à Angers où elle mêla « sciences, arts et autres plaisirs de la vie » en dégagant une « image lumineuse et bienveillante ». Toutes ces qualités imposant « estime, confiance et respect ».

« C'est une grande dame que nous pleurons. Celle qui a donné tellement de chaleur et de bonheur autour d'elle ».

Pour Isabelle, quelques vers de Victor Hugo (Eclaircie-Les Contemplations)

« L'océan resplendit sous sa vaste nuee.

L'onde, de son combat sans fin exténuée,

S'assoupit, ...

...

On croit être à cette heure où la terre éveillée

Entend le bruit que fait l'ouverture du jour,

Le premier pas du vent, du travail, de l'amour,

...

L'horizon semble un rêve éblouissant où nage

L'écaille de la mer, la plume du nuage,

...

Une lueur, rayon vague...

...

Dore les champs, les fleurs, l'onde, et devient lumière

...

Tout est doux, calme, heureux, apaisé ;... ».

Michel Fardeau

Fondateur de la Société Française de Myologie

Françoise Chapon

Présidente de la Société Française de Myologie

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE/CONTENTS

HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES

- 5-7 La découverte de la déficience en Mérosine :
contribution à l'histoire des DMC
*The discovery of merosin deficiency:
contribution to the history of CMD*
Fernando Tomé, Pascale Guicheney, Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY

- 8-11 Collagènes de la matrice extra-cellulaire :
acteurs de l'intégrité du tissu musculaire
*Collagens of the extracellular matrix: key players in
the integrity of muscle tissue*
Valérie Allamand

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

- 12-13 Une dystrophie musculaire congénitale
liée au gène *ISPD*
Congenital muscular dystrophy linked to ISPD gene
Jean-Marie Cuisset, Louis Vallée, Florence Renaud,
Claude-Alain Maurage, Susana Quijano-Roy,
Céline Bouchet Seraphin, Nathalie Seta

PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT

- 14-16 Scolioses neuromusculaires :
instrumentation rachidienne sans greffe
*Neuromuscular scoliosis:
graft-free spinal instrumentation*
Lofti Miladi
- 17-19 Urgences et Maladies Neuromusculaires :
conclusions des groupes de travail
*Emergencies and Neuromuscular Diseases:
take-home messages*
Edwige Biard, Gilles Mazaltarine
- 20-21 Urgences et maladies neuromusculaires :
quel accompagnement psychologique ?
*Emergencies and neuromuscular diseases:
which psychological support ?*
Hélène Brocq

FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES

- 22-24 La stimulation nerveuse répétitive :
un outil diagnostique
Repetitive nerve stimulation: a diagnostic tool
François-Charles Wang

MISE AU POINT/REVIEW

- 25-35 Dystrophies musculaires congénitales :
classification et stratégie diagnostique
*Congenital muscular dystrophies: classification
and diagnostic strategy*
François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvier,
Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano Roy

LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW

- 36-37 Génétique/*Genetics*
Tuy Nga Brignol
- 37-38 Préclinique/*Preclinical research*
Jean-Thomas Vilquin
- 38-40 Clinique/*Clinical research*
Françoise Chapon, Christian Réveillère, Tuy Nga Brignol

MYOLOGIE DANS LE MONDE/
MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 41-42 Maladies neuromusculaires en Belgique :
une déjà longue histoire...
*Neuromuscular disorders in Belgium:
already a long story...*
Philippe Soudon, Michel Toussaint

PARTENARIATS/PARTNERSHIPS

- 43 Le premier fonds d'amorçage dédié aux
biothérapies innovantes et aux maladies rares
*The first seed capital fund dedicated to
innovative biotherapies and rare diseases*
Edwige Biard

CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE

- 44 Le point de vue du dinosaure
Échos du congrès « ESHG 2013 »
à l'usage des myologues
*The dinosaur's viewpoint
The ESHG Conference 2013: feedback for myologists*
Jean-Claude Kaplan

INFOS/NEWS

- 45 Le Centre de Référence Grand Sud-Ouest :
un défi interrégional
*The Greater Southwest Center of Expertise:
an interregional challenge*
Guilhem Solé, Claude Cancès, Marie-Christine Arné-Bes,
Pascal Cintas, Caroline Espil, Raul Juntas Morales,
Dimitri Renard, François Rivier, Xavier Ferrer
- 46 Observatoire National Français DMFSH :
appel à candidature
*French National Observatory DMFSH:
collaboration needed*
Sabrina Sacconi, Edwige Biard
- 47 Filière nationale de santé des maladies
neuromusculaires
National Network in neuromuscular diseases
Edwige Biard, Gilles Mazaltarine
- 48 Société Française de Myologie :
onze ans d'existence et un bilan positif
*French Society of Myology:
eleven years of existence and a positive impact*
Françoise Chapon
- 49 Association Française contre les myopathies :
un colloque et une accréditation
*French Muscular Dystrophy: two achievements
among others*
Edwige Biard

50 COURRIER/READERS' LETTERS

51 AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS

HISTORIQUE

La découverte de la déficience en Mérosine : contribution à l'histoire des DMC

FERNANDO TOMÉ, PASCALE GUICHENEY, MICHEL FARDEAU

Les progrès diagnostiques dans les dystrophies musculaires congénitales (DMC) ont été impulsés en Europe, en 1991, par Michel Fardeau et Victor Dubowitz. Ceci a mené à la mise en évidence d'une déficience en mérosine chez des patients atteints de DMC ainsi qu'à la distinction entre les DMC « mérosine positives » et « mérosine négatives ». L'identification du gène *LAMA2* codant la laminine $\alpha 2$ ou mérosine a suivi de peu cette découverte.

Revenons en 1991. En quelques années, grâce aux travaux de Lou Kunkel et de son équipe, le gène et la protéine déficiente dans la dystrophie musculaire de Duchenne ont été découverts. Grâce aux travaux de Kevin Campbell et d'Eijiro Ozawa, une série de glycoprotéines liées à la dystrophine ont été également identifiées. Ceci a permis, en particulier, de reconnaître la protéine déficiente dans les dystrophies autosomiques récessives sévères de l'enfant. La physiopathologie des dystrophies musculaires humaines a ainsi fait des progrès décisifs.

Un secteur toutefois est resté à l'écart de ces progrès : celui des « Dystrophies Musculaires Congénitales ou DMC » des tout-petits. Dans les familles concernées, devant la gravité de l'atteinte musculaire et la perplexité habituelle des médecins, les demandes de conseil génétique se sont faites de plus en plus pressantes. Ceci sera déterminant dans la décision prise par Michel Fardeau et Victor Dubowitz, lors d'un Colloque de l'ENMC, d'unir leurs forces dans un tel projet.

Etat des lieux en 1991

Une première réunion aura lieu à Paris en novembre 1991, à l'Unité Inserm 153 du Fer à Moulin. Fernando Tomé, Michel Fardeau et leur équipe ont rassemblé leur matériel clinique et biopsique. Victor Dubowitz est accompagné par l'un de ses *fellows*, un jeune neuropédiatre turc, Haluk Topaloglu, qui a déjà recueilli dans son pays un certain nombre de cas et de prélèvements biopsiques. Cette réunion a en effet comme premier objectif d'évaluer le matériel rassemblé par les deux groupes, de se mettre d'accord sur les critères d'inclusion et de définir une méthodologie commune pour la suite.

Où en sommes-nous en effet en 1991 ? Nous vivons sur les descriptions historiques de Batten (Batten, 1903) et de Howard (Howard, 1908) qui a créé le terme de « *Dystrophia Muscularis Congenita* » (DMC) et sur un certain nombre d'observations

disparates faites en Allemagne, en Angleterre et en France, le plus souvent publiées sous le titre, créé quelques années plus tôt par Oppenheim, de « *Myotonia Congenita* » (Hoeltzenbein et Tomé, 2001). Plus proches de nous, M. Brooke a fait état de propos désabusés sur cette entité (Brooke, 1977), mais Betty Banker en a fait une remarquable synthèse critique (Banker, 1994). Ceci pour nos pays occidentaux car, pendant ces années, les choses ont bougé au Japon et dans les pays scandinaves.

Au Japon, Yukio Fukuyama a décrit une forme particulièrement sévère de DMC associée à des anomalies majeures du développement cérébral, de transmission autosomique récessive et relativement fréquente dans son pays (Fukuyama, 1960). En Finlande, madame Santavuori a également décrit une forme très sévère, le plus souvent létale, associée à des anomalies cérébrales et oculaires, qu'elle a baptisée « *Muscle Eye Brain (MEB) Disease* » (Santavuori *et al*, 1977).

Mise en évidence d'une déficience en mérosine

Une autre donnée, histopathologique cette fois, a émergé avec la multiplication des biopsies et leur étude en histoenzymologie et microscopie électronique à Londres, à Varsovie et à Paris. Il s'agit de l'augmentation constante et très marquée du collagène endomysial. Les fibres musculaires sont de taille variable, généralement arrondies, sans aucune des anomalies de structure rencontrées dans les différentes « *Myopathies Congénitales* », mais séparées les unes des autres par une matrice extracellulaire très importante.

Ceci a conduit à des études préliminaires pour tenter d'analyser cette composante pathologique (Stephens *et al*, 1982 ; Fidzianska *et al*, 1982 ; Hantaï *et al*, 1985), mais sans pouvoir identifier une quelconque anomalie qualitative.

En 1993, à la suite des travaux de Kevin Campbell et de son équipe, l'attention se porte sur une famille de

Fernando Tomé
Ex-Directeur de
Recherche à l'Inserm
Pascale Guichenev
Inserm UPMC
UMR_S 956,
Génétique, Pharmacologie
et Physiopathologie
des Maladies
Cardiovasculaires,
Faculté de médecine
UPMC,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
Michel Fardeau
Professeur honoraire au
CNAM, Fondateur de la
Société Française de
Myologie
m.fardeau@
institut-myologie.org

protéines de cette matrice extracellulaire, les laminines. Il a en effet été montré (Ibraghimov-Beskronnaya *et al*, 1992) que la laminine était liée à l'une des pièces maîtresses de la famille des glycoprotéines membranaires liée à la dystrophine (DAGs), l'alpha-dystroglycane (α -DG). Une expression discrètement anormale des DAGs a été notée par Matsumara dans la dystrophie de Fukuyama, mais cette observation a été discutée par K. Arahata (Arahata *et al*, 1993). Néanmoins, la laminine reste une cible de choix, d'autant que des anticorps contre les différentes chaînes de la protéine ont été développés par Eva Engvall (Engvall *et al*, 1986) et sont devenus disponibles. Les anticorps sont aussitôt appliqués aux biopsies de DMC de notre laboratoire par Fernando Tomé et Teresa Evangelista. Et un jour (un matin ?), un résultat tombe. La réaction avec l'un des anticorps, dirigé contre la chaîne M de la laminine (la Mérosine) est complètement négative (fig. 1), alors

et al, 1994) et fera l'objet de la part de cette Institution d'une reconnaissance particulière (Prix INSERM-Académie des Sciences). Cette déficience sera également retrouvée par d'autres auteurs dans leur matériel.

Mais cette déficience en mérosine n'est pas observée dans toutes les DMC. Dans notre matériel, sept biopsies sur vingt ne révèlent pas de déficience. Une rapide évaluation des critères cliniques montre des différences notables entre les DMC « mérosine négatives » et « mérosine positives » : en terme de sévérité clinique et de présence ou non d'une atteinte nerveuse centrale, les DMC « mérosine négatives » montrant seules une hypodensité de la substance blanche cérébrale. Ces résultats clinico-pathologiques sont présentés dans un nouveau Colloque de l'ENMC en 1994. Ils seront confirmés par le groupe de Victor Dubowitz : environ 50% des DMC sont « mérosine négatives » et forment un groupe

homogène, alors que les DMC « mérosine positives » sont cliniquement plus hétérogènes (Dubowitz et Fardeau, 1995).

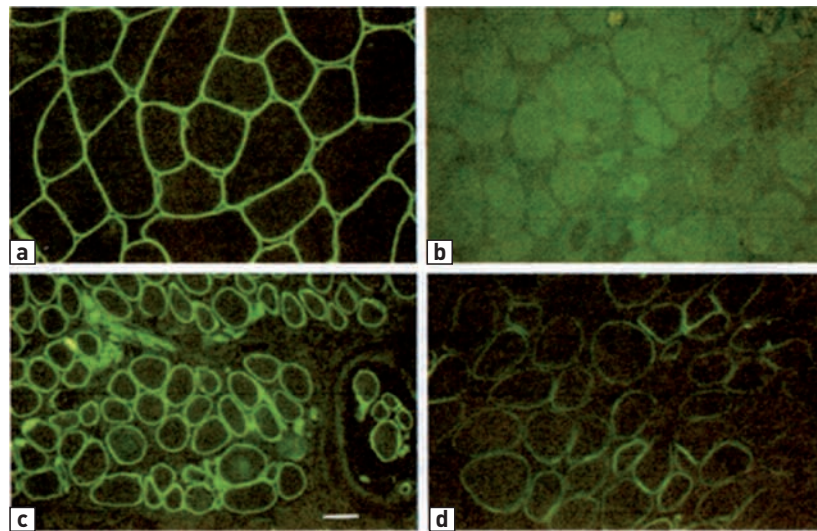


Figure 1
Immunomarquage de coupes transversales de biopsies musculaires avec un anticorps antimérosine (barre repère : 50 microns).

- a) contrôle normal.
- b) absence de marquage dans une biopsie d'enfant DMC.
- c) expression normale dans une biopsie d'enfant atteint de DMD.
- d) expression diminuée dans une déficience partielle en mérosine.

qu'elle est normalement positive pour les autres chaînes B1 et B2, sur les contrôles normaux et sur un contrôle pathologique (une biopsie de dystrophie musculaire de Duchenne). La même déficience est retrouvée sur une série de treize biopsies de DMC dont les caractéristiques cliniques correspondent aux critères d'inclusion définis en commun. Cette déficience en mérosine est aussitôt confirmée par Kevin Campbell par immunoblot. Ce résultat fera alors l'objet d'une publication rapide dans les Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences (Tomé

Identification du gène codant la laminine α 2

Les études de génétique moléculaire peuvent alors démarrer. L'analyse de quatre familles consanguines permet initialement une localisation génétique sur le chromosome 6q2 (Hillaire *et al*, 1994) dans un intervalle de 16 cM. Le gène codant la mérosine venant d'être décrit et localisé par le groupe de Karl Tryggvason en 6q22-23 (Vuolteenaho *et al*, 1994), une collaboration efficace entre Paris et Stockholm a permis de rapides progrès. Une étude portant sur des familles consanguines conduite par Pascale Guicheney, Ketty Schwartz et Anne Helbling-Leclerc amena à l'identification des premières mutations dans le gène codant la mérosine (Helbling-Leclerc *et al*, 1995a), désormais appelée chaîne α 2 de la laminine (gène *LAMA2*) (fig.2, p.7). Par l'analyse de liaison de 18 familles consanguines, le locus morbide fut réajusté dans une région de 3 cM plus centromérique (Helbling-Leclerc *et al*,

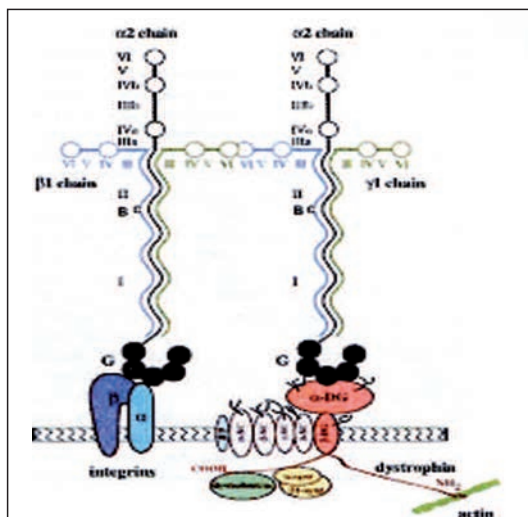


Figure 2
Représentation schématique de la composition trimérique de la laminine alpha 2.

1995b). Puis grâce à une meilleure connaissance de la structure du gène (Zhang *et al*, 1996), les outils moléculaires devenaient accessibles pour le diagnostic génétique (Guicheney *et al*, 1997). Des déficiences partielles du gène *LAMA2* ne tardèrent pas à être découvertes et donnèrent lieu à toute une série de publications (Voit et Tomé, 2004). Ces déficiences partielles amenaient à la formation d'une protéine tronquée, modifiant en particulier son attachement à l' α -DG et perturbant sa fonction. Remarquablement, les déficiences partielles se manifestaient par un phénotype beaucoup moins sévère, d'expression plus tardive, mais présentant des atteintes cérébrales, en particulier cause de crises comitiales. Les publications confirmatives se multiplièrent (Voit et Tomé, 2004).

REFERENCES

- Arahata K. *et al*, *Lancet*, 1993, 342 : 623-4
 Banker B.Q., in : Engel A.G. et Banker B.Q. «*Myology*», éditions McGraw-Hill, 1994
 Batten F.E., *Brit med J*, 1903, 2 : 1333
 Brooke M.H., «*A Clinician's view on neuromuscular disorders*», Williams & Wilkins, 1977
 Cormand B. *et al*, *Am J Hum Genet*, 1999, 64 (1) : 126-35
 Dubowitz V. et Fardeau M., *Neuromusc.Disord*, 1995, 5 : 253-8
 Engvall E. *et al*, *J Cell Biol*, 1986, 103 : 2457-65
 Fidzianska A. *et al*, *J Neurol Sci*, 1982, 55(1) : 79-90
 Fukuyama Y, *Pediatr Univ Tokyo*, 1960, 4 : 5-8
 Guicheney P. *et al*, *Neuromusc-Disord*, 1997, 7 : 180-6
 Hantai D. *et al*, *Connect Tissue Res*, 1985, 13, 273-81
 Helbling-Leclerc A. *et al*, *Nat Gen*, 1995a, 11(2) : 216-8
 Helbling-Leclerc A. *et al*, *CR Acad Sci*, 1995b, 318(12) : 1245-52
 Hillaire D. *et al*, *Hum Mol Genet*, 1994, 3, 1657-61

Des déficiences partielles étaient également retrouvées dans les dystrophies de type Fukuyama, mais le gène de cette affection était localisé par Toda *et al* en 9q31-33 (Toda *et al*, 1993), de même que dans les MEB, dont le gène était localisé par Cormand *et al* en 1p32-34 (Cormand *et al*, 1999). Il s'agissait donc dans ces conditions de déficiences en mérosine secondaires.

Un diagnostic prénatal possible

De façon plus notable, la mérosine était connue pour s'exprimer non seulement dans les myoblastes, mais aussi au niveau des trophoblastes. Il était immédiatement imaginable d'appliquer ces résultats au diagnostic prénatal des DMC, ce qui fut initialement réalisé par Thomas Voit, puis dans notre Unité (Voit *et al*, 1994) et à Londres par Muntoni (Muntoni *et al*, 1995), en même temps que se développait l'analyse en génétique moléculaire des femmes à risque.

Emergence de modèles animaux

Parallèlement à ces travaux cliniques et de façon tout aussi remarquable, des modèles animaux de cette déficience en mérosine étaient développés ou plutôt reconnus : la souris *dy/dy* était un modèle murin de dystrophie musculaire depuis longtemps identifié, mais qui avait été écarté en raison d'une anomalie de la myélinisation des racines médullaires (Sunada *et al*, 1994).

Ce modèle ainsi que d'autres créés par transgénèse permirent de mettre en œuvre les premières tentatives de restauration de la mérosine par greffes cellulaires (Vilquin *et al*, 1996).

Ainsi vont les progrès scientifiques dans nos dystrophies musculaires humaines (Tomé, 1999) : par percées subites et par retour sur les énigmes passées...

- Hoeltzenbein M et Tomé F.M.S., *Neuropediatrics*, 2001,32(2) : 57
 Howard R., *Proc Roy Soc Med*, 1908, 1 : 157-66
 Ibraghimov-Beskrovnyaya O. *et al*, *Nature*, 1992, 355 : 696-702
 Muntoni F. *et al*, *Lancet*, 1995, 345 : 591
 Santavuori P. *et al*, *Neuropädiatrie*, 1977, 8 (suppl) : 553-8
 Stephens H.R. *et al*, *J Neurol Sci*, 1982, 53(1) : 45-62
 Sunada Y. *et al*, *J Biol Chem*, 1994, 269 : 13729-32
 Toda *et al*, *Nature Genet*, 1993, 5 : 283-6
 Tomé F.M.S. *et al*, *CR Acad Sci, Paris*, 1994, 317(4) : 351-7
 Tomé F.M.S., *Neuropediatrics*, 1999, 30(2) : 55-65
 Vilquin J-T. *et al*, *J Cell Biol*, 1996, 133 : 185-97
 Voit T. et Tomé F.M.S., in : Engel A.E., Franzini-Armstrong C., «*Myology*», éditions McGraw-Hill, 2004 : 1203-38
 Voit T. *et al*, *Neuropediatrics*, 1994, 25, 332-3
 Vuolteenaho R. *et al*, *J Cell Biol*, 1994, 124 : 381-94
 Zhang *et al*, *J Biol Chem*, 1996, 44 : 27664-9

Collagènes de la matrice extracellulaire : acteurs de l'intégrité du tissu musculaire

VALÉRIE ALLAMAND

Les collagènes sont des composants vitaux pour la structure du tissu musculaire, tant au cours du développement que de la vie adulte. Une expression «équilibrée» des divers membres de la grande famille des collagènes détermine le bon fonctionnement du tissu musculaire. Les maladies musculaires associées à une anomalie d'un collagène les mieux connues sont les myopathies liées au déficit en collagène VI dont la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich et la myopathie de Bethlem. La forme classique du syndrome d'Ehlers Danlos est majoritairement due à des mutations dans les gènes *COL5A1* ou *COL5A2*. Des mutations dans le gène *COL4A1* sont responsables du syndrome d'HANAC.

Le tissu musculaire est riche en tissu conjonctif formé de cellules entourées d'une matrice extracellulaire (MEC), structure complexe composée de nombreuses molécules (fig. 1) dont la composition

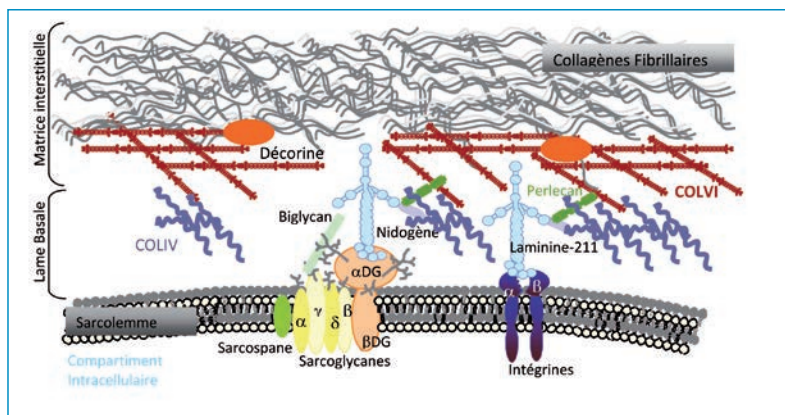


Figure 1
Représentation schématique des composants de la lame basale et de la matrice interstitielle du muscle (d'après Allamand *et al.*, 2011).

et l'organisation déterminent les propriétés mécaniques et fonctionnelles des tissus. Dans le tissu musculaire, la MEC majoritairement déposée par les fibroblastes joue un rôle important, tant pour assurer la stabilité structurelle et mécanique du tissu que pour les interactions entre les cellules. Les collagènes sont les protéines les plus abondantes chez les mammifères (jusqu'à 30% de la masse protéique totale) et les constituants majeurs des MEC.

La grande famille des collagènes

A ce jour, la super famille des collagènes regroupe vingt-huit membres codés par quarante-six gènes différents (Ricard-Blum). Ces molécules sont des homo- ou hétéro-trimères de chaînes alpha dont la structure protéique est principalement caractérisée par une séquence centrale répétitive de triplets d'acides aminés (Gly-X-Y), assurant la formation de

la triple hélice et sa stabilité (Ricard-Blum et Ruggiero). Ce domaine dit «collagène» ou «triple hélice» est entouré de domaines globulaires, notamment de type domaine A du facteur von Willebrand (vWFA) dont le nombre est variable. Ces domaines jouent aussi un rôle dans l'assemblage des multimères. Les collagènes peuvent être classés en au moins neuf sous-familles selon leur structure protéique et le type de réseau qu'ils forment (Ricard-Blum ; Myllyharju et Kivirikko). Au cours de leur synthèse et de leur assemblage dans le compartiment intracellulaire, ces molécules subissent de nombreuses modifications post-traductionnelles, telles que l'hydroxylation de résidus proline et/ou lysine, des glycosylations, la formation de ponts disulfure permettant de stabiliser les trimères, ainsi que pour certains le clivage de pro-peptides N- ou C-terminaux (Myllyharju et Kivirikko). Il faut aussi noter qu'un niveau supplémentaire de diversité est apporté par l'existence d'isoformes différentes dues à des événements d'épissage alternatifs ou par la formation de molécules hybrides.

Dans le muscle strié squelettique, au moins neuf types différents de collagène sont exprimés de façon plus ou moins abondante (tableau 1). Trois d'entre eux (COLI, COLIII et COLV) appartiennent à la principale catégorie des collagènes, les collagènes fibrillaires caractérisés par un long domaine « triple hélice » ininterrompu de 300nm de long.

Ces collagènes s'assemblent en fibres, pouvant être mixtes (par exemple I/V), présentant une striation périodique caractéristique. Le COLI est le collagène le plus abondant de l'organisme. Les COLXII et COLXXII font, quant à eux, partie des collagènes dits FACIT (*Fibril Associated Collagen with Interrupted Triple Helix*) comportant un domaine « triple hélice » interrompu qui leur confère une certaine flexibilité.

Valérie Allamand
Inserm U974, CNRS
UMR7215, UPMC Univ
Paris 06 UMR76, Institut de
Myologie, Paris
v.allamand@
institut-myologie.org

Ils sont capables de s'associer aux collagènes fibrillaires (Ricard-Blum et Ruggiero). Le COLXV est un représentant des multiplexines (*Multiple Triple Helix domains with interruptions*), comportant neuf régions « triple hélice » entrecoupées. Enfin, les COLIV et COLVI forment respectivement un réseau et des filaments perlés caractéristiques.

Dans le muscle, les collagènes sont localisés soit dans l'endomysium et le perimysium entourant respectivement les fibres musculaires et les faisceaux de fibres. Ils jouent aussi un rôle important à la jonction myo-tendineuse (JMT), structure d'ancrage entre le muscle et le tendon assurant la transmission de la force mécanique. L'importance de plusieurs de ces molécules de collagène dans le tissu musculaire est illustrée par les situations délétères observées lorsqu'il y a sur-production de collagène (fibrose) ou à l'inverse en cas de déficit, entraînant plusieurs maladies des tissus conjonctifs avec symptômes musculaires (tableau 1).

semblent dans la cellule en multimères lesquels sont finalement sécrétés et forment un réseau caractéristique de microfibrilles dans la MEC (Allamand *et al* ; Bonnemann). La forme la plus représentée et la mieux caractérisée du COLVI est constituée des chaînes $\alpha 1/\alpha 2/\alpha 3(VI)$ codées respectivement par les gènes *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*. Elle est exprimée dans de nombreux tissus conjonctifs. Les chaînes $\alpha 1(VI)$ et $\alpha 2(VI)$ sont les chaînes courtes de cet hétérotrimère, la chaîne $\alpha 3(VI)$ étant la chaîne longue.

En 2008, de nouvelles chaînes du COLVI ont été décrites chez la souris et chez l'Homme (Fitzgerald *et al* ; Gara *et al*, 2008). Chez l'Homme le gène *COL6A4* étant interrompu, il n'y a pas de synthèse de chaîne $\alpha 4(VI)$. Le gène humain *COL6A5* était en fait déjà connu sous le nom de *COL29A1*. Le patron d'expression des chaînes $\alpha 4-6(VI)$, temporel et spatial, est plus restreint que celui des trimères $\alpha 1/\alpha 2/\alpha 3(VI)$. A l'heure actuelle, le rôle de ces nouvelles chaînes reste inconnu, même s'il est suggéré qu'elles pourraient former des trimères avec les chaînes courtes $\alpha 1(VI)$ et $\alpha 2(VI)$ (Gara *et al*, 2011 ; Sabatelli *et al*). De plus des hypothèses ont été émises sur des rôles dans différents processus d'adhésion selon que les trimères contiennent :

- la chaîne $\alpha 3(VI)$, entre membranes basales et MEC interstitielle,
 - ou $\alpha 5(VI)$, à la JMT et entre le derme et l'épiderme,
 - ou encore $\alpha 6(VI)$, à l'endomysium et dans le développement de la fibrose, en association avec les collagènes fibrillaires (Sabatelli *et al*).

Les fonctions biologiques du COLVI sont nombreuses, surtout dans le maintien de l'intégrité structurale du tissu par ses interactions, notamment avec les COLI et IV ainsi qu'avec la fibronectine, fournissant un lien entre la membrane basale des cellules et la matrice interstitielle. Le COLVI intervient aussi dans les processus d'adhésion, de migration cellulaire par l'intermédiaire des intégrines, des récepteurs transmembranaires. Un rôle protecteur dans la survie cellulaire a également été proposé.

Le terme « myopathies liées au COLVI » (Allamand *et al* ; Bonnemann; Lampe et Bushby) regroupe quatre formes de maladies musculaires dont les deux majeures représentent les extrémités d'un continuum clinique reconnu, bien qu'elles aient été longtemps considérées comme des entités séparées. Il s'agit de la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (UCMD ; MIM# 254090 ; Ullrich) et de la myopathie de Bethlem (BM ; MIM# 158810 ;

Tableau 1 : Collagènes exprimés dans le muscle squelettique.

Collagène	Gènes/Chaînes	Trimères formés	Organisation structurelle	Maladies associées
COLI	<i>COL1A1</i> / $\alpha 1(I)$ <i>COL1A2</i> / $\alpha 2(I)$	$[\alpha 1(I)]_2, \alpha 2(I)$	Fibrillaire	EDS classique EDS valvulaire cardiaque EDS arthrochalasique
COLIII	<i>COL3A1</i> / $\alpha 1(III)$	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibrillaire	EDS vasculaire
COLIV	<i>COL4A1</i> / $\alpha 1(IV)$ <i>COL4A2</i> / $\alpha 2(IV)$	$[\alpha 1(IV)]_2, \alpha 2(IV)$	Réseau	HANAC MEB/WWS
COLV	<i>COL5A1</i> / $\alpha 1(V)$ <i>COL5A2</i> / $\alpha 2(V)$	$[\alpha 1(V)]_2, \alpha 2(V)$	Fibrillaire	EDS classique
COLVI	<i>COL6A1</i> / $\alpha 1(VI)$ <i>COL6A2</i> / $\alpha 2(VI)$ <i>COL6A3</i> / $\alpha 3(VI)$ <i>COL6A4</i> * <i>COL6A5</i> / $\alpha 5(VI)$ ° <i>COL6A6</i> / $\alpha 6(VI)$	$\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 3(VI)$ $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 5(VI)$ ▣ $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 6(VI)$ ▣	Filaments « perlés »	Dystrophie musculaire d'Ullrich Myopathie de Bethlem
COLXII	<i>COL12A1</i> / $\alpha 1(XII)$ +	$[\alpha 1(XII)]_3$	FACIT	
COLXV	<i>COL15A1</i> / $\alpha 1(XV)$ +	$[\alpha 1(XV)]_3$	Multiplexine	
COLXXII	<i>COL22A1</i> / $\alpha 1(XXII)$ +	$[\alpha 1(XXII)]_3$	FACIT	

* Le gène *COL6A4* ne code pas de protéine chez l'homme.

° A ce jour, aucune mutation des gènes *COL6A5* et *COL6A6* n'a été identifiée. La fonction des chaînes $\alpha 5(VI)$ et $\alpha 6(VI)$ est inconnue à ce jour.

▣ La formation des trimères $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 5(VI)$ et $\alpha 1(VI)\alpha 2(VI)\alpha 6(VI)$ reste à démontrer.

+ A ce jour, aucune mutation des gènes *COL12A1*, *COL15A1* ou *COL22A1* n'a été rapportée dans la littérature.

Myopathies liées au déficit en collagène VI

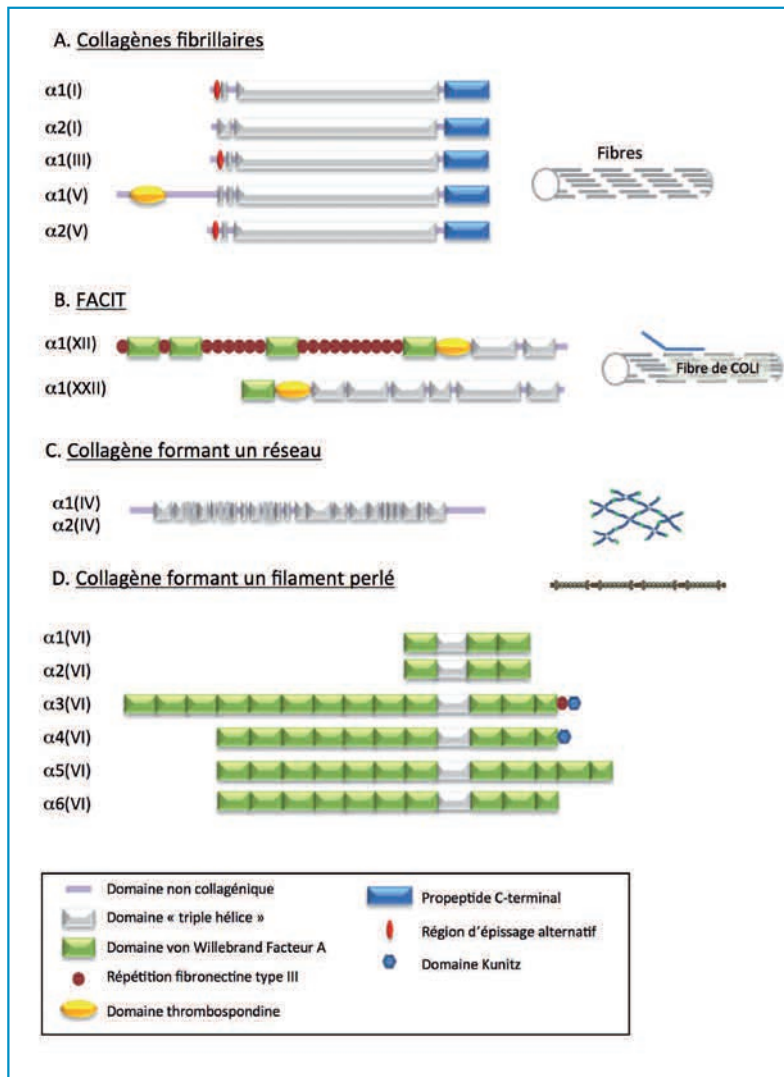
Les maladies musculaires associées à une anomalie d'un collagène les mieux connues sont les myopathies liées au déficit en collagène VI (COLVI). Celui-ci est formé par l'assemblage de trois chaînes alpha différentes (deux courtes et une longue) codées par trois gènes distincts. Ces chaînes s'as-

Jobsis *et al.*). Leur prévalence a longtemps été sous-estimée et l'UCMD serait en fait la seconde forme de dystrophie musculaire congénitale (DMC) en Europe (derrière la MDC1A due à des mutations d'une autre protéine de la MEC, la laminine $\alpha 2$).

Les myopathies liées au COLVI sont donc hétérogènes en termes de sévérité et de progression, mais quelques symptômes communs peuvent être retrouvés, en particulier l'apparition de rétractions ainsi que des anomalies cutanées, un développement cognitif normal et des taux de créatine kinase (CK) sérique normaux ou faiblement élevés. L'identification des premières mutations récessives dans les gènes *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3* date du début des années 2000, mais il est maintenant démontré que de nombreuses mutations dominantes *de novo* sont aussi impliquées dans l'UCMD (Allamand *et al.*; Bonnemann; Lampe et Bushby). Des mutations en majorité familiales dominantes (seules deux publi-

cations ont décrit des formes récessives) conduisent à la forme généralement moins sévère qu'est la myopathie de Bethlem : atteinte proximale avec faiblesse musculaire et insuffisance respiratoire modérées (De Visser *et al.*). Des corrélations génotypes/phénotypes ont été établies. Elles reflètent les différents mécanismes pathologiques : la grande majorité des mutations récessives conduisant à des codons stop prématurés sont identifiées dans les formes les plus sévères, tandis que des mutations *de novo* menant à des sauts d'exons en phase ou touchant des résidus glycine dans les domaines de triple hélice sont associées à des formes généralement moins sévères. La stabilité de la triple hélice étant étroitement liée à la conservation de sa structure primaire répétitive (Gly-X-Y), ces mutations sont délétères à l'état hétérozygote. En effet, elles entraînent la synthèse d'une certaine proportion de protéine mutée empêchant la formation correcte des trimères. Cependant un certain nombre de mutations faux sens n'en gênent pas l'assemblage ni la sécrétion et sont associées à des formes moins sévères, de type Bethlem.

Figure 2
Organisation des collagènes du muscle et assemblage supramoléculaire.



Syndrome d'Ehlers Danlos

Il faut souligner que certains symptômes retrouvés dans les myopathies liées au COLVI sont très similaires à ceux d'un autre groupe de maladies des tissus conjonctifs : le syndrome d'Ehlers Danlos (EDS), en particulier l'hyperlaxité des articulations, le phénotype cutané et la faiblesse musculaire (De Paepe et Malfait; Fichard *et al.*). Ce syndrome, cliniquement hétérogène touche principalement la peau, les ligaments et les articulations, les vaisseaux sanguins et les organes internes. L'EDS peut être divisé en douze formes, dont six sont causées par des mutations dans les gènes codant notamment les collagènes fibrillaires I, III et V, tous 3 exprimés dans le muscle (De Paepe et Malfait; Fichard *et al.*).

La forme classique de l'EDS (MIM# 130000, MIM# 130010), transmise de façon autosomique dominante, est due en grande majorité à des mutations dans les gènes *COL5A1* ou *COL5A2* (Symoens *et al.*, 2012). La forme prédominante du COLV, correspondant à l'hétérotrimère [$\alpha 1(V)$] $2 \alpha 2(V)$, est impliquée dans le contrôle de la nucléation et de la croissance des fibres de COLI (Chanut-Delalande *et al.*; Wens-trup *et al.*). Les mutations touchent le plus souvent le gène *COL5A1*, à l'état hétérozygote. En général, ce sont des mutations non sens d'épissage ou décalent le cadre de lecture. Elles entraîneraient une haplo-insuffisance du *COL5A1* et donc une réduction d'environ 50% de la synthèse du COLV. Quelques mutations des gènes *COL5A1* et *COL5A2* de type faux

sens ou ne décalant pas le cadre de lecture peuvent, quant à elles, permettre la synthèse de molécules de COLV anormales, lesquelles pourraient donc exercer un effet dominant-négatif.

Une étude récente franco-belge a mis en évidence une interaction entre les COLV et COLVI. Une perturbation de cette interaction (due à des mutations des gènes codant l'un ou l'autre de ces collagènes) pourrait donc fournir une explication aux anomalies similaires ultrastructurales détectées dans les myopathies liées au COLVI et l'EDS [Symoens *et al*, 2010]. Des mutations des gènes *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1* sont responsables d'autres formes d'EDS, à transmission autosomique dominante et récessive, présentant des manifestations cliniques diverses [De Paepe et Malfait ; Fichard *et al*].

A noter qu'une autre forme d'EDS, autosomique récessive, est due à des mutations dans le gène de la ténascine X (TNX), une autre molécule des MEC exprimée dans le muscle squelettique. La TNX joue un rôle dans la formation des fibres de collagène et elle régule aussi l'expression du COLVI [Minamitani *et al*].

Syndrome d'HANAC

Des mutations dans le gène *COL4A1*, codant la chaîne $\alpha 1$ du COLIV, sont responsables du syndrome d'HANAC (*Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms and muscle Cramps*), une maladie multisystémique dont l'atteinte musculaire se manifeste par des crampes, une faiblesse musculaire et des taux de CK sérique élevés. Les chaînes (IV) et $\alpha 2$ (IV) sont exprimées de façon ubiquitaire. Les mutations du gène *COL4A1* identifiées, à ce jour, chez des patients atteints du syndrome d'HANAC sont transmises de façon autosomique dominante [Plaisier *et al*, 2010 et 2007]. Les hétérotrimères [$\alpha 1$ (IV)]₂, $\alpha 2$ (IV) forment un réseau dans la lame basale entourant les fibres musculaires et interagissent avec les intégrines. Il est intéressant de constater que les mutations impliquées dans le syn-

drome d'HANAC touchent une région particulière de la protéine correspondante, le domaine CB3(IV), codé par les exons 24-25, permettant ces interactions COLIV-intégrines [Plaisier *et al*, 2010].

En 2011, des mutations autosomiques dominantes du gène *COL4A1* ont été rapportées chez deux patients atteints de formes de dystrophies musculaires congénitales jusqu'alors associées à une anomalie de la glycosylation de l' α -dystroglycane : la MEB (*Muscle-Eye-Brain disease*) et le syndrome de Walker-Warburg [Labelle-Dumais *et al*]. Les mutations identifiées sont de type faux sens et touchent toutes les deux le domaine « triple hélice » de la chaîne $\alpha 1$ (IV). Aujourd'hui, aucune autre mutation du gène *COL4A1* n'a été rapportée dans ces DMC.

Tissu musculaire et autres types de collagène

Comme l'indique le tableau 1, d'autres types de collagène sont exprimés dans le tissu musculaire : les collagènes XII et XXII de type FACIT ainsi que le COLXV, un membre de la catégorie des multiplexines. Le COLXII est retrouvé à la surface des fibres de COLI (par interaction directe ou indirecte) et est localisé dans le tendon (donc à la JMT) ainsi qu'autour des vaisseaux sanguins. Le COLXV est un composant des lames basales, exprimé dans les muscles cardiaque et squelettique adultes. Quant au COLXXII, il est produit par les cellules musculaires et son expression est spécifique aux JMT [Koch *et al*]. Actuellement, malgré l'absence de mutations identifiées dans les gènes codant ces collagènes, il faut noter que des modèles animaux (souris ou poisson-zèbre) de déficit en COLXV ou COLXII présentent des phénotypes musculaires suggérant fortement des rôles importants dans ce tissu [Eklund *et al* ; Bretau *et al* ; Pagnon-Minot *et al*]. Ces gènes encore peu étudiés constituent donc des candidats intéressants pour les formes de maladies encore orphelines de cause moléculaire.

NOTE

La bibliographie privilégie les articles de revue renvoyant aux publications originales, en particulier celles des groupes de F. Ruggiero et S. Ricard-Blum à Lyon dont les travaux sur les collagènes sont internationalement reconnus.

REFERENCES

- Allamand V. *et al*, *Skeletal Muscle*, 2011, 1(1) : 30
 Bonnemann C.G., *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(7) : 379-90
 Bretau S. *et al*, *Gene Exp Patterns*, 2011, 11(1-2) : 129-34
 Chanut-Delalande H. *et al*, *Mol Cell Biol*, 2004, 24(13) : 6049-57
 De Paepe A. and Malfait F., *Clin Genet*, 2012, 82(1) : 1-11
 De Visser M., van der Kooij A.J. et Jobsis G.J., in Franzini-Amstrong A.G.E.a.C. "Myology", éditions McGraw-Hill, 2004 : 1135-46
 Eklund L. *et al*, *Proc Ntl Acad Sci*, 2001, 98(3) : 1194-99
 Fichard A., Chanut-Delalande H. et Ruggiero F., *Med Sci (Paris)*, 2003, 19(4) : 443-52
 Fitzgerald J. *et al*, *J Biol Chem*, 2008, 283(29) : 20170-80
 Gara S.K. *et al*, *J Biol Chem*, 2008, 283(16) : 10658-70
 Gara S.K. *et al*, *Matrix Biol*, 2011, 30(4) : 248-57
 Jobsis G.J. *et al*, *Nat Genet*, 1996, 14(1) : 113-5
 Koch M. *et al*, *J Biol Chem*, 2004, 279(21) : 22514-21
 Labelle-Dumais C. *et al*, *PLoS Genet*, 2011, 7(5) : e1002062
 Lampe A.K. et Bushby K.M.D., *J Med Genet*, 2005, 42(9) : p 673-85
 Minamitani T. *et al*, *Exp Cell Res*, 2004, 298(1) : 305-15
 Myllyharju J. et Kivirikko K.I., *Trends in Genet*, 2004, 20(1) : 33-43
 Pagnon-Minot A. *et al*, *Dev Biol*, 2008, 316(1) : 21-35 Ricard-Blum S., Plaisier E. *et al*, *Am J Med Genet Part A*, 2010, 152A(10) : 2550-55
 Plaisier E. *et al*, *New Engl J Med*, 2007, 357(26) : 2687-95
 Ricard-Blum S., *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2011, 3(1)
 Ricard-Blum S. et Ruggiero F., *Pathologie Biologie*, 2005, 53(7) : 430-42
 Sabatelli P. *et al*, *Matrix Biol*, 2012, 31(3) : 187-96
 Symoens S. *et al*, *Hum Mut*, 2012, 33(10) : 1485-93
 Symoens S. *et al*, *Biochem J*, 2010, 433(2) : 371-81
 Ullrich O., *Z Gesamte Neurol Psychiat*, 1930, 126 : 171-201
 Wenstrup R.J. *et al*, *J Biol Chem*, 2004, 279(51) : 53331-37

Une dystrophie musculaire congénitale liée au gène *ISPD*

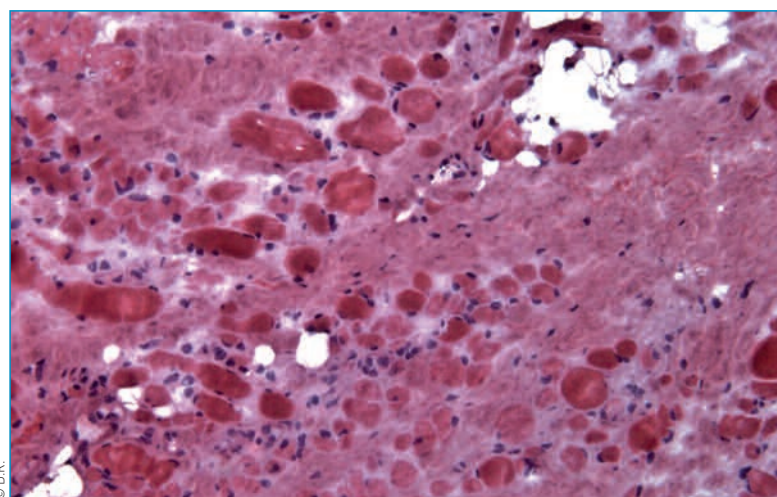
JEAN MARIE CUISSET ET AL

Le gène *ISPD* a récemment été identifié comme étant à l'origine de dystrophies musculaires congénitales de type dystroglycanopathie. Il semble confirmer la grande variabilité phénotypique liée aux gènes précédemment décrits dans ce groupe nosologique, allant des dystrophies musculaires congénitales isolées au syndrome de Walker-Warburg. Une forme modérée de DMC liée au gène *ISPD*, sans atteinte centrale a été observée dans le Service de Neuropédiatrie de l'hôpital Roger-Salengro de Lille.

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent un ensemble hétérogène de maladies musculaires à début précoce, pour lesquelles la biopsie musculaire est compatible avec un processus dystrophique (fibrose interstitielle majeure, pro-

agée de 15 ans, apparemment sans problème de santé. Il n'existe aucun antécédent familial notable. La grossesse a été marquée par des métrorragies au troisième trimestre, révélatrices d'un décollement placentaire. L'accouchement est survenu à 38

semaines d'aménorrhée, céphalique eutocique. L'Ap-gar était de 10 à une minute et à 5 minutes. Le poids de naissance était de 2,830 kg pour une taille de 45,5 cm et un périmètre crânien de 33,5 cm. Une hypotonie globale est notée dès les premiers jours de vie. Un retard moteur apparaît dès la première année : tenue de la tête acquise à 5 mois, station assise autonome à 12 mois. Il n'existe pas de trouble de la succion-déglutition et l'examen neurolo-



© D.R.

cessus de nécrose-régénération peu marqué et transitoire). Les dystroglycanopathies en sont un sous-groupe ayant en commun une anomalie de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. Leur spectre phénotypique est large allant des DMC avec atteinte centrale marquée (syndromes cérébro-musculaires) aux dystrophies musculaires des ceintures d'expression modérée. Elles impliquent plusieurs gènes dont le gène *ISPD*, initialement incriminé dans un syndrome de Walker-Warburg.

Observation

Louane, née le 3 juin 2009 est adressée, à l'âge de 17 mois, en neuropédiatrie pour un avis diagnostique au sujet d'une hypotonie congénitale. Elle est l'unique enfant de parents non consanguins et « bien portants ». Par ailleurs, elle a une demi-sœur, Justine

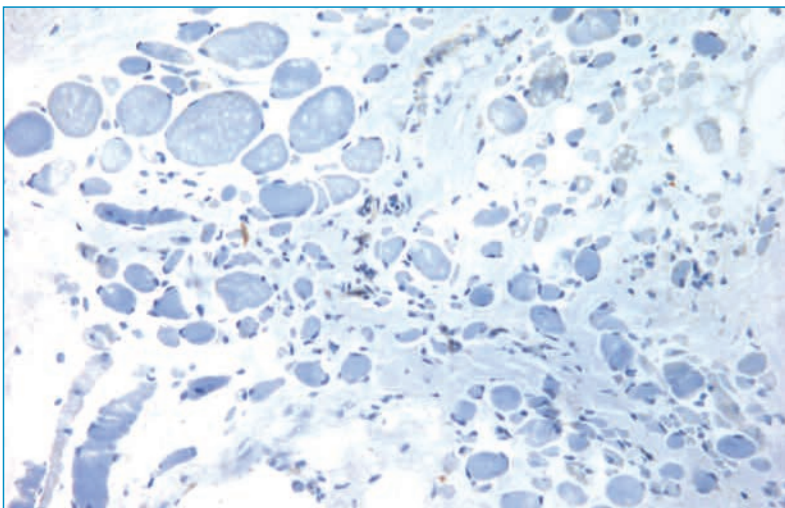
grique lors de la première année est jugé normal en dehors de l'hypotonie. Cette hypotonie congénitale motive plusieurs explorations paracliniques. Les résultats montrent des créatines kinases (CPK) plasmatiques très élevées, supérieures à 16 000 unités (UI) par litre (normale inférieure à 170 UI/l), un électroneuromyogramme myogène et une IRM cérébrale normale.

Lors de la consultation en neurologie pédiatrique, l'examen clinique révèle une hypotonie globale prédominante au niveau axial et des ceintures. En effet, une cyphose asthénique est observée. La stimulation somesthésique de la plante des pieds n'entraîne pas une horizontalisation complète des cuisses et la préhension sous-axillaire provoque une ascension sans résistance des épaules. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. Il existe un faciès myopathique (encoches

Figure 1
Coloration hématoxyline/éosine : fibres musculaires de diamètre irrégulier et fibrose endomysiale (x 400).

Jean-Marie Cuisset
Louis Vallée
Service de Neuropédiatrie,
Hôpital Roger-Salengro
Florence Renaud
Claude-Alain Maurage
Service de
Neuropathologie,
Centre de Biopathologie,
CHRU, Lille
Susana Quijano-Roy
Service de Réanimation
Pédiatrique, Hôpital
Poincaré, Garches
Céline Bouchet Seraphin
Nathalie Seta
Laboratoire de Génétique,
Hôpital Bichat, Paris
Contact
Jean-Marie.cuisset
@chru-lille.fr

temporales, lèvre supérieure en V renversé, palais hyperogival). Il n'y a pas d'atteinte des paires crâniennes. L'association d'un syndrome myopathique à début congénital à des CPK très élevées conduit à la réalisation d'une biopsie musculaire à l'âge de 18 mois. Et ce, dans l'hypothèse d'une dystrophie musculaire congénitale. La biopsie musculaire met en évidence : une importante irrégularité des fibres



© D.R.

Figure 2
Immunohistochimie :
absence complète de
marquage de
l'alpha-dystroglycane (x 400).

musculaires, une fibrose endomysiale majeure, de rares fibres nécrotiques et des anomalies myogènes diverses (centralisations nucléaires, lobulation des fibres, fibres annulaires). L'étude immunohistochimique révèle un marquage normal pour la mérosine et le collagène 6 et une absence totale d'immunoréactivité pour l'alpha-dystroglycane. L'ensemble évoquant une dystrophie musculaire congénitale de type dystroglycanopathie, des investigations génétiques sont entreprises.

L'étude des gènes *FKRP*, *FCMD*, *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *LARGE* s'avère négative. Celle du gène *ISPD* identifie deux mutations hétérozygotes pathogènes : c.54_55delGainsTGC (mutation décalant le cadre de lecture et aboutissant à un codon stop) ; c.677A→G (variant faux-sens).

Commentaire

Les dystrophies musculaires congénitales représentent un ensemble d'affections musculaires génétiquement hétérogènes, le plus souvent autosomiques récessives, à début précoce, dont la biopsie musculaire révèle plusieurs caractéristiques : importante variation du calibre des fibres musculaires, les fibres atrophiques étant prédominantes ; existence de fibres nécrotiques (le plus souvent peu nombreuses) avec initialement tendance à la régénération, disparaissant en cours d'évolution ; fibrose interstitielle intense et précoce, avec involution adipeuse plus

modérée ; absence d'infiltrat inflammatoire ; absence d'anomalie ultrastructurale spécifique (Dubowitz, 1994). Si cette définition originelle demeure une référence valable, le spectre nosologique des DMC s'est néanmoins enrichi d'affections pour lesquelles la biopsie musculaire peut s'avérer longtemps normale ou ne révéler que des anomalies minimes, comme certaines myopathies liées aux gènes *COL6A1*, *COL6A2* ou *COL6A3* (myopathie de Bethlem). Au sein des DMC, les dystroglycanopathies représentent un sous-groupe important. Elles constituent un ensemble génétiquement hétérogène de myopathies autosomiques récessives. Elles comportent une anomalie de glycosylation de l'alpha-dystroglycane, identifiable sur la biopsie musculaire par étude immunohistochimique et/ou *Western blot*. Plusieurs gènes ont, à ce jour, été identifiés à l'origine de dystroglycanopathies (Sparks *et al*, 2012) : *POMT1* (codant la *protein-O-mannosyltransferase 1*), *POMT2* (*protein-O-mannosyltransferase 2*), *FKTN* (*fukutin*), *FKRP* (*Fukutin-related-protein*), *LARGE* (*Large*) et plus récemment *ISPD* (*isoprenoid synthase domain-containing protein*) (Willer *et al*, 2012). Ces gènes à l'origine de dystroglycanopathies ont d'abord été impliqués dans des phénotypes cliniques sévères tels les syndromes cérébro-musculaires où l'atteinte musculaire est associée à une atteinte du système nerveux central voire ophtalmologique : DMC de Fukuyama (FCMD), syndrome de Walker-Warburg (WWS) et syndrome *muscle-eye-brain* (MEB). Mais, ils ont aussi été incriminés dans des phénotypes cliniques plus modérés comme une DMC avec atteinte musculaire isolée, voire une dystrophie musculaire des ceintures. Ainsi, par exemple, le gène *FKRP* peut être à l'origine de phénotypes cliniques très divers : syndrome de Walker-Warburg, « MEB-like », DMC avec déficit secondaire en mérosine et hypertrophie musculaire (dénommée MDC1C), dystrophie musculaire des ceintures sans atteinte intellectuelle (LGMD2I). Le gène *ISPD* semble également confirmer cette grande variabilité de phénotypes cliniques. S'il a été initialement décrit comme à l'origine de syndromes de Walker-Warburg (Willer *et al*, 2012), il est aussi en cause dans des présentations phénotypiques plus modérées : DMC avec atteinte musculaire isolée et sans déficience intellectuelle, comme l'observation présentée ; dystrophie des ceintures avec ou sans déficience intellectuelle ; dystrophie des ceintures avec atteinte cérébelleuse (Cirak *et al*, 2013).

REFERENCES

- Cirak S. *et al*, *Brain*, 2013, 136 : 269-81
Dubowitz V., *Neuromuscul Disord*, 1994, 4 : 75-81
Sparks S. *et al*, *GeneReviewsTM [Internet]*, 2001 et 2012
Willer T. *et al*, *Nat Genet*, 2012, 44 : 575-80

Scolioses neuromusculaires : instrumentation rachidienne sans greffe

LOTFI MILADI

Dans les maladies neuromusculaires, les appareillages notamment le corset et l'arthrodèse vertébrale sont des éléments majeurs de la prise en charge orthopédique classique des déformations rachidiennes progressives. Les désagréments des appareillages et leur efficacité limitée associés aux risques liés à l'arthrodèse ont amené à chercher une alternative à ce schéma thérapeutique classique. Une chirurgie précoce et préventive à type d'instrumentation rachidienne sans greffe est proposée.

D'une façon générale, la prise en charge des problèmes rachidiens dans les maladies neuromusculaires est dictée par l'existence d'une déformation de la colonne vertébrale, dont l'importance est évaluée sur la radiographie par le calcul de l'angle de Cobb. Cet angle n'est que la partie apparente de l'iceberg, la partie immergée correspondant aux troubles de la statique rachidienne. Ceux-ci existent à des degrés divers dans pratiquement toutes les maladies neurologiques et musculaires. Ils doivent prendre une plus grande place dans la décision thérapeutique que l'angle de Cobb, même en l'absence de toute déformation fixée de la colonne.

De l'importance des troubles de la statique rachidienne

Ces troubles représentent une entité pathologique fonctionnelle qu'il faut distinguer des déformations rachidiennes elles-mêmes (scolioses ou cyphoses), entités anatomopathologiques, lesquelles en sont les conséquences naturelles. Les troubles fonctionnels représentent ainsi le *primum movens* des problèmes rachidiens et doivent être diagnostiqués et pris en compte suffisamment tôt pour bien guider la stratégie thérapeutique.

Les troubles de la statique rachidienne commencent généralement dès la petite enfance, voire dès la naissance dans un certain nombre de maladies. Ils ralentissent d'autant les acquisitions motrices de l'enfant et notamment celle de la position verticale, pouvant aller d'un simple déséquilibre du tronc à l'impossibilité de tenir debout ou même assis, voire à l'effondrement complet du tronc en collapsus appelé par les Anglo-saxons *Collapsing Spine*. Ces dysfonctionnements de la station érigée sont le propre des maladies neuromusculaires. Ils sont secondaires à des anomalies du tonus musculaire du tronc à type d'hypotonie, de dystonie ou d'hypertonie, très variables d'une maladie à l'autre. Ils engendrent des

déformations rachidiennes progressives qu'elles soient « structurales » peu ou pas réductibles ou bien « posturales » complètement réductibles. Ces déformations peuvent elles-mêmes avoir des répercussions négatives sur la fonction respiratoire et digestive ainsi que sur le confort et la qualité de vie de l'enfant, d'où l'intérêt d'une prise en charge (PEC) orthopédique précoce afin d'atténuer leurs conséquences et de limiter leur évolution inéluctable.

La PEC orthopédique classique : appareillages et arthrodèse vertébrale

La PEC orthopédique habituelle doit toujours commencer par des appareillages à type de coques thermoformées, de sièges moulés et de corsets avec appui occipito-mentonnier en fonction de l'âge de l'enfant. Mais ces différents appareils, assez efficaces chez le petit enfant, voient leur efficacité s'atténuer progressivement après quelques années. Il arrive un moment où ils ne peuvent plus contenir l'évolution de la déformation rachidienne. Celle-ci continue sa progression malgré le port permanent du corset, arrivant généralement à la puberté avec des angulations tellement importantes qu'une arthrodèse rachidienne précoce doit être proposée à un bon nombre de ces cas. Cette arthrodèse entraîne l'arrêt de la croissance rachidienne et thoracique et participe de ce fait à la dégradation de la fonction respiratoire de ces enfants. L'arthrodèse vertébrale, qu'elle soit précoce ou tardive, représente encore aujourd'hui le *Gold Standard* du traitement chirurgical des scolioses neuromusculaires, venant couronner un traitement orthopédique par des corsets portés à plein temps et régulièrement renouvelés. Elle associe une instrumentation rachidienne, généralement étendue de la 1^{re} ou 2^e vertèbre thoracique jusqu'au bassin, à un avivement de toutes les vertèbres instrumentées et à un apport de greffons osseux pour favoriser la fusion. Cette intervention est lourde car longue, hémorragique et

Lotfi Miladi

PH, Chirurgien des Hôpitaux, Service d'Orthopédie Pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Paris
l.miladi@nck.aphp.fr

comportant surtout des risques non négligeables, notamment sur les plans neurologique et septique inhérents à l'importance de la déformation et aux difficultés opératoires. Elle est toujours suivie d'un séjour plus ou moins long dans un service de réanimation, avec une assistance respiratoire souvent prolongée pouvant nécessiter un recours à une trachéotomie. De plus, un mauvais état général du patient peut exiger une prise en charge nutritionnelle préopératoire, soit par une sonde naso-gastrique soit par une gastrostomie.

Une chirurgie précoce et préventive : l'instrumentation rachidienne sans greffe

Les inconvénients de la PEC orthopédique par des corsets (inconfort, lésions cutanées, gêne respiratoire, retentissement psychologique...) et son efficacité limitée d'une part, associés aux inconvénients de l'arthrodèse avec ses nombreux risques d'autre part, ont amené de nombreuses équipes à chercher une alternative à ce schéma thérapeutique classique leur paraissant peu satisfaisant. Cette alternative a été trouvée sous la forme d'une chirurgie précoce et préventive à type d'instrumentation rachidienne sans greffe. L'objectif est de maintenir au mieux le rachis du patient tout en préservant la croissance du tronc et du thorax. Ces techniques ne sont pas nouvelles, elles existaient déjà dans les années 1960 du temps de l'instrumentation de Harrington, mais elles ont été améliorées ces vingt dernières années grâce à l'avènement d'instrumentations rachidiennes plus modernes.

Notre équipe s'est intéressée à cette chirurgie précoce dès les années 1990. Dans un premier temps, elle a été appliquée aux scolioses malformatives et syndromiques. Des résultats satisfaisants ont encouragé à la proposer aux scolioses neuromusculaires.

En pratique : une intervention simple et peu agressive

La grande difficulté des instrumentations rachidiennes sans greffe est d'obtenir une bonne fixation du matériel d'ostéosynthèse sur un os fragile. En pratique, cette intervention est réalisée par voie mini-invasive à travers deux petites incisions en regard des points d'appuis : l'une thoracique haute pour la mise en place des ancrages sur les premières vertèbres thoraciques et l'autre au niveau de la charnière lombosacrée pour la mise en place de la fixation pelvienne. Celle-ci est effectuée à l'aide de deux vis allant de l'aile iliaque vers le sacrum, assurant un ancrage solide du matériel dans le bassin. Deux tiges télescopiques sont ensuite introduites d'une incision à l'autre et passées en intramusculaire de chaque côté,

permettant de corriger la déformation rachidienne et d'assurer la stabilité du tronc du patient. Aucun dégageement musculaire ni avivement osseux extensif n'est réalisé, ce qui réduit d'autant la quantité de saignement, la durée de l'intervention et de ce fait, tous les risques habituels d'une chirurgie lourde telle que l'arthrodèse. Cette intervention, simple et peu agressive, peut alors être pratiquée chez des enfants fragiles, sans pour autant avoir recours à une préparation nutritionnelle prolongée comme celle exigée pour l'arthrodèse. Les suites opératoires sont aussi beaucoup plus simples. Mais cette instrumentation rachidienne ne dispense pas d'une PEC : notamment préparation préopératoire par traction des déformations évoluées et rééducation respiratoire gardant toute sa place pour garantir le meilleur résultat final. Le montage utilisé est suffisamment solide et stabilise convenablement le dos de l'enfant. A tel point qu'il permet de dispenser les patients contrôlant bien leur tête du port du corset en postopératoire. Pour suivre la croissance de l'enfant, il est nécessaire actuellement de réopérer les patients tous les 12 à 18 mois (dans notre expérience), afin d'allonger les tiges télescopiques à travers l'incision distale. La mise à disposition d'une tige à croissance automatique est attendue très prochainement. Elle doit éviter les interventions itératives tout en préservant la croissance et surtout permettre de poursuivre la correction d'une déformation résiduelle du rachis ou du bassin, de façon régulière en dehors de toute chirurgie.

Une alternative au traitement orthopédique

Cette PEC chirurgicale précoce apparaît être une bonne alternative au traitement orthopédique. Elle doit être proposée dès que ce dernier commence à perdre de son efficacité et atteint ses limites, généralement à partir de l'âge de 7 à 8 ans. En effet appliquée au bon moment, cette technique est capable de corriger et de stabiliser le tronc de l'enfant. Elle vise surtout à éviter l'arthrodèse vertébrale, objectif semblant se confirmer (de plus en plus) avec les 1^{ers} cas opérés approchant de la fin de leur croissance et pour lesquels une arthrodèse n'est pas envisagée.

Enfin, il paraît important de signaler l'amélioration spectaculaire de l'état général et respiratoire de la plupart des enfants auxquels cette technique a été appliquée. Pour preuve les résultats obtenus chez cette jeune fille de 12 ans, atteinte d'un syndrome d'Ulrich et présentant une déformation rachidienne sévère avec un important déséquilibre du tronc malgré un traitement orthopédique bien suivi (fig. 1, 2, 3, 4). De tels résultats n'avaient pas été observés auparavant avec les traitements orthopédiques prolongés et l'arthrodèse précoce. Cette transformation

de l'état trophique des patients est certainement due à une meilleure oxygénation de l'organisme et à une meilleure assimilation nutritive. Et ce, grâce au rétablissement d'une mécanique ventilatoire compromise par l'effondrement rachidien que le corset n'arrivait

pas à corriger, car ne pouvant pas lutter contre l'hypotonie du tronc. Le meilleur remède à cette hypotonie est l'instrumentation rachidienne précoce agissant comme un tuteur ou un corset interne, bien plus efficace et plus confortable que l'appareillage externe.

REFERENCES

Arlet V. *et al*, *Eur Spine J*, 2013, Suppl 2 : S79-80
 de Jonge T. *et al*, *Eur Spine J*, 2005, 14(8) : 765-71
 Miladi L. *et al*, *Eur Spine J*, 2013, Suppl 2 : S96-105

Ould-Slimane M. *et al*, *J Spinal Disord Tech*, 2013, 26(4) : 212-7
 Sabourin M. *et al*, *Clin Biomech*, 2010, 25(4) : 284-91
 Skalli W. *et al*, *Spine (Phila Pa)*, 2006, 31(12) : E359-66

Jeune fille de 12 ans atteinte d'un syndrome d'Ulrich



Figure 1 - Rachis en préopératoire.

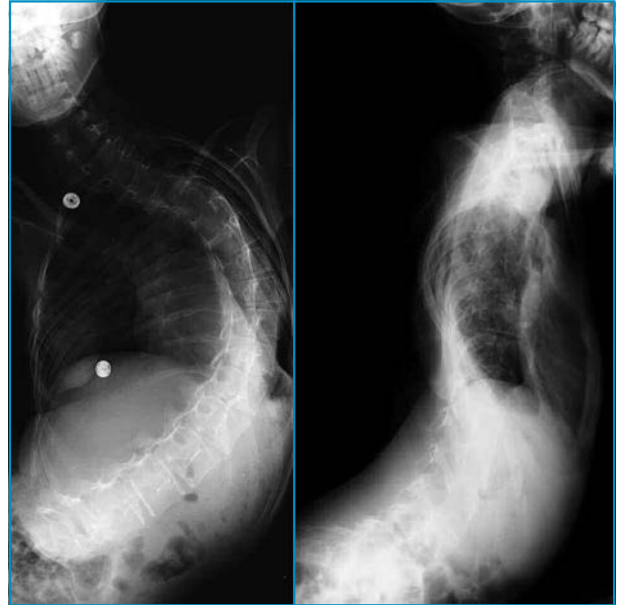


Figure 2 - Les radiographies montrent une importante déformation et un déséquilibre du tronc.



Figure 3 - Aspect clinique 10 mois après l'instrumentation sans greffe, à noter l'amélioration de l'état trophique.



Figure 4 - Radiographies après la rétention des tiges, un an après leur mise en place.

Urgences et Maladies Neuromusculaires : conclusions des groupes de travail

EDWIGE BIARD, GILLES MAZALTARINE

Les 4 et 5 avril 2013 se sont tenues les 3èmes Journées de Réflexion Clinique, organisées par l'AFM-Téléthon au Genocentre d'Evry. Le thème « Urgences et maladies neuromusculaires : aspects médicaux et éthiques » a réuni cent soixante participants dans différentes spécialités. Ont ainsi été traitées les urgences respiratoires, chirurgicales, métaboliques, cardiologiques, l'anesthésie et la réanimation ainsi que les urgences psychiatriques et la filière de prise en charge des urgences. Le travail en ateliers thématiques a conduit non seulement à des recommandations pratiques, mais aussi à faire émerger des plans d'action visant à une meilleure organisation des urgences dans les maladies neuromusculaires.



Le programme des Journées de Réflexion Clinique ayant eu lieu en avril dernier s'est déroulé sur deux jours. L'objectif de ces journées de travail était de faire le point sur la prise en charge des urgences dans les maladies neuromusculaires (MNM) incluant tant les aspects médicaux qu'éthiques. Et ce, afin d'en améliorer la qualité et l'organisation par des préconisations de bonnes pratiques cliniques, la mise en œuvre d'outils de diffusion des données spécifiques aux maladies neuromusculaires et la sensibilisation des non spécialistes de ces pathologies.

La 1^{re} journée a été consacrée à des ateliers au nombre de huit et concernant six thématiques : urgences respiratoires, anesthésie et réanimation, urgences chirurgicales, urgences cardiologiques, urgences métaboliques, urgences psychiatriques et abord psychologique de l'urgence. Ces ateliers ont mobilisé les experts de chaque spécialité qui y ont échangé et mené une réflexion spécifique aboutissant à des propositions concrètes et à des perspectives. La restitution des conclusions de chacun de ces groupes de travail s'est effectuée le 2^e jour.

Urgences respiratoires, trois éléments majeurs : prévention, éducation et information

Le groupe de travail « Urgences respiratoires » a abordé trois champs principaux : l'urgence désencombrement, la majorité des urgences respiratoires étant des épisodes bronchiques surtout liés à des épisodes d'infection banale des voies aériennes supérieures ; l'urgence ventilatoire, posant pour les non familiarisés les questions du diagnostic au domicile et à l'hôpital ; de la logistique et des filières post-insuffisance respiratoire aiguë.

La prise en charge (PEC) du patient doit être effec-

tive quel que soit le lieu et jusqu'au contact avec le médecin référent. Pour le désencombrement, il est préconisé l'utilisation préférentielle du Pack handicap respiratoire du patient (restant à créer) avec la présence de l'aidant. Quant à la ventilation, si le patient n'est pas ventilé ou si son matériel n'est pas disponible, le matériel habituel du médecin urgentiste ou du SAMU sera utilisé. Par contre s'il est disponible, l'utilisation du ventilateur et de l'interface du patient sera privilégiée.

En amont, les patients à risque doivent être identifiés notamment par les centres experts. L'éducation thérapeutique du malade et de ses aidants est essentielle. La création d'un Pack handicap respiratoire, permettant au patient de disposer de tous les outils nécessaires à sa PEC, est proposée. En plus des documents médicaux, il pourrait comporter une carte d'aidant déclaré (lui permettant de rester près du patient en toutes circonstances), un ventilateur et un appareil de désencombrement. La formation et l'information des non spécialistes sont également à envisager.

Urgences cardiologiques : utilisation prudente des antiarythmiques, surtout en IV

Toute maladie musculaire doit être considérée de principe comme à risque de complications cardiaques. Dans un certain nombre de MNM, les troubles conductifs sévères sont volontiers révélés par des malaises atypiques. Le patient doit être considéré à haut risque nécessitant une surveillance rapprochée. Les pathologies musculaires associées à des arythmies exposent aussi à un risque accru de troubles conductifs.

Face à des symptômes de type malaise, lipothymie, syncope ou palpitations, le recours à un scope (si possible) et la réalisation d'un électrocardiogramme

Edwige Biard
Myoinfo
ebiard@afm.genethon.fr
Gilles Mazaltarine
Ex-Directeur des Actions
Médicales, Paramédicales
et Psychologiques
AFM, Evry

sont systématiquement préconisés. Un avis cardiologique est requis ainsi que, dans l'idéal, celui du Centre de Référence où le patient est suivi. Une hospitalisation en cardiologie doit être discutée. Si une décision de sortie est prise, le patient doit rester connecté à une structure pouvant le prendre en charge rapidement.

Fibrillation et flutter auriculaires sont fréquents dans les MNM. Une hospitalisation en cardiologie est souhaitable chez les patients admis pour un épisode de troubles du rythme supraventriculaire essentiellement inaugural (gestion des traitements antiarythmiques et antithrombotiques souvent complexe en ambulatoire). Le choc électrique externe doit être considéré comme le traitement de première intention des arythmies supraventriculaires



©AFM/Christian Horrenberger

Journées de Réflexion Clinique 2013 :
atelier « Anesthésie et Réanimation ».

mal tolérées sur le plan hémodynamique. Dans les situations intermédiaires, l'administration d'un antiarythmique est retenue. L'amiodarone par voie intraveineuse est alors privilégiée, sachant que sa vitesse d'administration ne doit pas être trop rapide. Il ne faut pas associer les antiarythmiques. Dans la maladie de Steinert, les antiarythmiques de classe I sont formellement contre-indiqués et ils ne sont pas recommandés dans les autres MNM potentiellement arythmogènes. Le risque thromboembolique doit être considéré comme élevé. En phase aiguë, un traitement anticoagulant efficace est à instaurer systématiquement et sa pérennité se doit d'être assurée. La PEC pour tachycardie ventriculaire ne présente pas de spécificité.

Face à une détresse respiratoire aiguë, sachant qu'elle peut être d'origine cardiaque (insuffisance ventriculaire gauche) ou mixte, la fréquence respiratoire, les signes d'hypoperfusion tissulaire et la diurèse sont à surveiller en priorité. Une évaluation cardiaque est à prévoir : échographie cardiaque (examen de référence) et fraction d'éjection ventriculaire gauche (examen le plus discriminant).

La PEC des douleurs thoraciques est la même que chez tout patient : évaluation du risque coronarien et analyse des symptômes. Cependant, les atypies de

l'ECG sont fréquentes (comparer à un tracé de référence) et des élévations non spécifiques peuvent être observées (CPK, CPK-MB et troponine ultrasensible).

Anesthésie et Réanimation : informer les intervenants des spécificités de la PEC

En France, les services de réanimation spécialisés dans la PEC des patients atteints de MNM restent l'exception. Ces patients sont admis en réanimation dite « polyvalente », au moins à la phase initiale pour le traitement de la défaillance aiguë immédiate. En pratique, face à une décompensation d'une MNM connue ou inconnue, il faut se centrer sur la décompensation en n'oubliant pas, chez ces malades, les troubles de la déglutition et les rhabdomyolyses. La PEC préventive de l'insuffisance respiratoire et de l'atteinte cardiaque est un enjeu majeur lorsque le diagnostic neuromusculaire est connu.

Concernant l'anesthésie, les principes fondamentaux ont été rappelés : préciser le caractère programmé ou urgent de la procédure ; en urgence, faciliter la PEC dans des structures non spécialisées, tous les patients ne pouvant pas être transférés dans un Centre de Référence ; communication des éléments du dossier par le patient et sa famille, les Centres d'expertise et les médecins référents. Les deux notions clés sont l'évaluation préopératoire et les précautions d'emploi de certains anesthésiques. Il serait souhaitable de disposer de données factuelles (recensement des actes d'anesthésie dans les MNM), de former des référents régionaux en anesthésie et de proposer des recommandations aux différents intervenants.

Urgences digestives : sensibiliser au diagnostic

Les situations d'urgence digestives typiques de certaines MNM ont été identifiées. Certaines sont aiguës d'emblée et peuvent constituer une urgence vitale surtout par leurs conséquences (déshydratation, hypoglycémie, perforation) demeurant toutefois exceptionnelles : gastroparésie aiguë dans les SMA de type I et décompensation aiguë d'une gastroparésie chronique dans la majorité des autres MNM. Le traitement est symptomatique.

D'autres relèvent de l'acutisation d'un problème chronique et posent la question de l'alerte et de la prévention. Le syndrome de la pince mésentérique survient classiquement au décours d'une chirurgie orthopédique correctrice d'une scoliose ou d'une cyphose (en particulier chez les patients longilignes) et en cas de dénutrition. Il peut être prévenu (nutrition entérale continue avant la chirurgie). La pseudo-obstruction intestinale chronique, de plus

en plus fréquente notamment chez les patients MNM devenus adultes, survient plus spécifiquement dans les maladies mitochondriales (surtout MNGIE et apparentés) et dans les dystrophies musculaires. Le traitement est décevant (prokinétiques, assistance nutritive, aspiration digestive par sonde de gastrostomie). La pseudo-obstruction colique aiguë (syndrome d'Ogilvie) n'est pas spécifique des MNM, même s'il est plus fréquent sur ce terrain. Le volvulus du sigmoïde est un diagnostic différentiel redoutable à cause du risque de perforation.

Quant aux tableaux chirurgicaux non spécifiques (appendicite, hernie étranglée et occlusion sur bride) chez un patient MNM, l'urgence vitale est rare hormis la péritonite perforée.

Ces situations sont souvent mésestimées ou de diagnostic retardé. Il faut y penser même devant des signes peu évocateurs (acidose, détresse respiratoire d'apparence isolée...). La fièvre est rare et l'abdomen n'est pas toujours chirurgical chez un patient dénutri. Si l'abdomen sans préparation n'a pas d'intérêt, le scanner permet d'éliminer une pathologie ou une complication chirurgicale.

bilan à réaliser en urgence comporte : les examens sanguins classiques, un bilan inflammatoire (pour le diagnostic différentiel), une recherche de corps cétoniques plasmatiques ou urinaires. De plus, des échantillons de plasma et d'urines sont à conserver congelés pour la réalisation d'analyses ultérieures, si nécessaire.

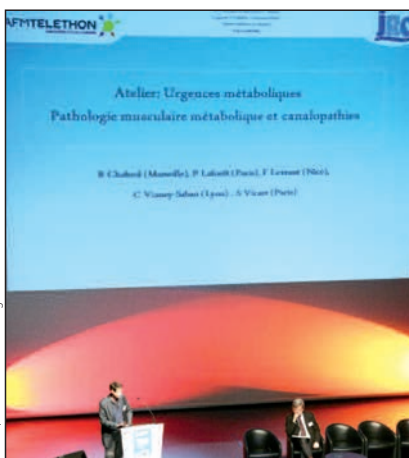
La survenue d'un accès de paralysie aiguë peut avoir un caractère récurrent et évoquer une paralysie périodique (PP). Aux urgences, les accès de PP hypokaliémique sont les plus fréquemment observés. En l'absence de MNM connue, il est important de rechercher des antécédents familiaux et personnels et de renseigner l'accès paralytique lui-même. Il faut enfin demander une kaliémie : inférieure ou égale à 3 mmol/l, elle est très évocatrice d'une PP hypokaliémique. Un bilan de l'hypokaliémie et une évaluation des critères de gravité doivent alors être effectués. Dans une forme déjà connue, les mêmes critères de gravité doivent être recherchés.

Les mesures de PEC immédiates reposent sur la recharge potassique. Pour une crise typique sans signe de gravité, elle se fait par voie orale par du chlorure de potassium rapidement assimilable (ampoules de KCL à 10%). En cas de crise sévère avec signes de gravité, elle est réalisée par voie intraveineuse, en milieu hospitalier, sous contrôle ECG continu. Il faut proscrire le sérum glucosé et utiliser du sérum physiologique ou du mannitol.

Urgences en psychiatrie : des situations de crise mais pas de véritables spécificités

L'accueil en situation d'urgence ou de crise psychiatrique doit être accessible, technique (tenir compte des aspects organiques et psychiatriques) et sécurisant. Lors de l'hospitalisation : analyser le contexte de l'urgence et privilégier le lien avec l'équipe de soins référente. Les troubles du comportement (violence avec agitation) nécessitent une évaluation psychiatrique. La crise d'angoisse aiguë peut apparaître en réaction à une situation environnementale, une problématique de conflit, un problème social : une confusion est possible entre les symptômes somatiques de la MNM et ceux de la crise d'angoisse ; la recherche d'une origine organique prime.

Aucun neuroleptique n'est exempt d'inconvénient. Ils ont tous des effets secondaires. Quant aux antidépresseurs, le consensus semble s'orienter, en 1^{re} intention, vers la prescription des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. L'association à un accompagnement psychologique est une absolue nécessité. Le médecin référent doit être informé du médicament prescrit afin de rechercher l'apparition éventuelle des effets secondaires.



©AFM/Christian Horrenberger

Journées de Réflexion Clinique 2013 :

restitution des conclusions des groupes de travail.

Urgences métaboliques : trois grandes situations de recours aux urgences

L'élévation isolée du taux de CPK, la rhabdomyolyse aiguë ou l'accès de faiblesse musculaire aiguë évoquant une canalopathie comptent parmi les nombreuses situations d'urgence dans les maladies métaboliques.

Chez un patient admis aux urgences pour un taux de CPK supérieur à 1 000 UI/L sans symptôme : contrôler les CPK, pratiquer un ECG et en cas de persistance de l'élévation des CPK, adresser à un Centre de Référence ou de Compétence MNM.

La rhabdomyolyse est un syndrome clinico-biologique, les CPK y sont toujours supérieurs à 10 000 UI/L. Il s'agit d'éliminer les étiologies fréquentes : myosite virale ; causes toxiques, médicamenteuses, infectieuses ; effort physique excessif. Les maladies musculaires (métaboliques ou non) en sont des causes rares, cependant certaines de ces pathologies peuvent se compliquer de rhabdomyolyse. Devant une rhabdomyolyse aiguë, des éléments tels que les facteurs déclenchants, la consanguinité, les antécédents familiaux, des épisodes d'hypoglycémie dans l'enfance et la présence de signes associés doivent faire évoquer une maladie métabolique. Le

Urgences et maladies neuromusculaires : Quel accompagnement psychologique ?

HÉLÈNE BROCCQ

Une prise en charge psychologique précoce et adaptée, par des psychologues cliniciens pourrait permettre d'anticiper les moments de crise et d'ouvrir le dialogue avec l'enfant et sa famille, en amont de l'urgence et de la crise qu'elle suscite. Cette démarche d'ouverture au dialogue pourrait permettre une prise de décision « éclairée » au moment de l'urgence.

L'annonce du diagnostic d'une maladie neuromusculaire est un choc psychologique qui va se traduire par une mobilisation active de mécanismes de défense, tant du point de vue individuel que du point de vue intrafamilial et aussi, il ne faut surtout pas oublier, vis-à-vis du monde médical et soignant.

L'impact global de cette annonce n'est pas toujours évalué par un psychologue clinicien, ni même accompagné du point de vue intrapsychique (par manque de temps de psychologue clinicien dans les consultations et/ou de réseaux de santé spécialement dédiés). On assiste très souvent à une fixation sur des positions défensives (parfois très rigides) qui vont devenir des « modes d'être » structurels difficilement ré-aménageables, car constitutifs de la personne (lorsqu'il s'agit d'un enfant) et parfois même constitutifs de ses liens à son entourage. Du fait même de la chronicité de ces maladies, l'échéance vitale est repoussée loin et les consultations de suivi sont elles-mêmes très espacées (d'une consultation tous les 6 mois à une par an).

En l'absence de psychologues cliniciens pouvant prendre en charge les patients et leur famille dès l'annonce du diagnostic, ces derniers font au mieux, avec les équipes pluridisciplinaires des centres, pour faire face à ce qui leur arrive.

Si le patient et sa famille débutent le parcours de la maladie sur des positions défensives rigides, celles-ci ne peuvent aller qu'en se renforçant dès que la maladie évolue et que l'anxiété augmente. Paradoxalement, ce qui préserve le patient et sa famille dans un premier temps peut devenir un frein au moment de l'urgence, paralysant ou rendant impossible le dialogue, pourtant nécessaire, avec le médecin et l'équipe soignante sur la conduite à tenir et/ou sur les directives anticipées.

Ce blocage (induit dès l'annonce de la maladie) est générateur de violence de part et d'autre. Il peut être à l'origine de moments de déchirures de la relation, d'attaques du lien médecin-malade et/ou malade-équipe, voire de décompensations brutales qui vont

survenir le plus souvent au pire moment, c'est-à-dire celui de l'urgence. Dans le même temps, du point de vue intrapsychique, il est impossible pour un patient ou pour une famille de vivre comme si tout devait aller mal un jour... Alors comment faire ?

Pathologies sans engagement du pronostic vital

Dans le cas des pathologies sans engagement du pronostic vital, il semble que parfois les familles « s'affrontent » aux prescriptions médicales de façon plus ou moins affirmée et qu'il s'agit là d'un moyen, pour elles, de renvoyer aux médecins leur impuissance à guérir une maladie pouvant être qualifiée de « silencieuse » et pouvant donc être appréhendée, du point de vue intrapsychique, comme si elle n'existait pas... Lorsque les familles, par exemple, ne viennent pas aux rendez-vous de consultation pluridisciplinaire fixés ou lorsqu'elles se présentent mais sans le matériel de rééducation de leur enfant (Bird®, attelles...), il s'agit peut-être, pour elles, de montrer au corps médical que même sans la prise en charge prescrite, l'enfant continue d'aller bien et évolue peu...

Les parents sont toujours informés sur les maladies, mais ils se sont aussi souvent renseignés par eux-mêmes. Ils savent que ces pathologies évoluent lentement, donc ils ont tendance à banaliser à la fois les symptômes et l'anxiété réactionnelle à l'annonce et à vouloir normaliser le plus possible la vie de leur enfant, niant parfois l'existence même de la maladie et/ou en compensant au maximum ce qui peut l'être.

A propos des pathologies à risque léthal

• La SMA de type I bis et de type 2

Dans la SMA (amyotrophie spinale) de type I bis et de type 2, l'enfant intègre le handicap dès les premiers stades du développement psychomoteur. La dépendance chronique à l'autre fait que, du point de vue intrapsychique, ces enfants ne se sont jamais

Hélène Brocq

Psychologue clinicienne,
Centre de Référence
Maladies
Neuromusculaires et SLA,
coordonnateur Claude
Desnuelle, CHU de Nice
brocq.h@chu-nice.fr

éprouvés seuls : ils apparaissent souvent comme « suradaptés » à la réalité, leur système psychique s'étant co-construit par étayage avec l'autre.

En l'absence de motricité efficiente, les enfants atteints de SMA développent des stratégies relationnelles très efficaces et parviennent, le plus souvent, à faire des autres un prolongement d'eux mêmes. Plutôt vifs, ces enfants souvent séducteurs et séduisants babillent beaucoup et sont très souriants, ce qui participe de la dynamique relationnelle et de l'établissement du lien à l'autre.

Ce qu'il est possible d'observer du point de vue psycho-dynamique, c'est combien, par des mécanismes d'identification projective, ces enfants parviennent dès l'enfance à faire vivre aux autres une partie de ce qui serait trop douloureux à éprouver pour eux du point de vue interne. Ce faisant, à l'adolescence quand ils sont angoissés, l'absence de construction de ressources internes les condamne parfois à devenir tyranniques avec leur entourage, ce qui complexifie les échanges, brouille les limites et rend évidemment très difficile l'abord et les discussions autour de la fin de vie.

Dans cette forme de fusion/confusion entre l'enfant et les parents, il est également difficile pour les soignants de marquer les différences et de délimiter l'autonomie psychique des différents partenaires de l'interaction.

• Le cas particulier de la myasthénie

Dans le cas particulier de la myasthénie et des syndromes apparentés, en dehors des décompensations, la maladie (se caractérisant par un épuisement musculaire) ne se voit pas aux yeux des autres. Le patient se retrouve alors en situation de devoir sans cesse légitimer ses difficultés. Il doit inlassablement se revendiquer malade pour que les autres comprennent sa souffrance, alors que paradoxalement beaucoup de mécanismes de défense et des attitudes compensatrices se mettent en place afin de ne pas accepter la maladie...

Le patient présente des états anxieux dus à une chronicité très particulière. Il n'y a pas d'évolution stable ni régulière, mais des décompensations brutales, impossibles à anticiper et inexplicables (car possibles malgré l'observance du traitement).

• La dystrophie musculaire de Duchenne

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, le diagnostic de la maladie survenant au cours de l'enfance, les processus d'intégration du handicap et d'adaptation à la maladie s'installent secondairement.

Dans un premier temps, la famille attend de l'équipe médicale un protocole de prise en charge et des informations sur « comment tout cela va se passer », sur le futur... En l'absence de traitement curatif, les parents vont bien souvent structurer, pour l'enfant et autour de lui, une prise en charge sécurisante et très ritualisée, laquelle va progressivement s'automatiser. Ce qu'il convient de comprendre, c'est la place des rituels dans l'organisation psychodynamique de chacun. Du point de vue intrapsychique, si le monde ne bouge pas ou peu du point de vue externe, il ne bougera pas ou peu du point de vue interne. Ce qui signifie que la ritualisation et les automatismes sont investis (sans doute inconsciemment et en l'absence de traitement curatif) comme une véritable forme de maîtrise de l'évolution de la maladie.

La chronicité, les rituels et la sécurité ainsi établis viennent contenir les angoisses par rapport à la maladie. Finalement « on m'a dit que si je faisais tout bien, ça durerait plus longtemps ».

Les habitudes, la ritualisation induite par la chronicité vont venir « gommer » la perspective de l'urgence et de la mort potentielle à venir. Ce faisant, les parents et l'enfant oublient la mort et la font peut-être aussi oublier aux autres soignants... Dans le même temps, les liens d'attachement et la dépendance sont très forts.

Dans un tel contexte, au moment de l'urgence quand tout bascule, il se produit une véritable explosion des repères externes, ce qui se traduit, du point de vue interne, par une grande violence intrapsychique laquelle va souvent donner lieu à une sidération des mécanismes de pensée. La mort existe et c'est de mon enfant dont il s'agit. Cette désorganisation est si violente qu'elle peut parfois faire voler en éclats les liens avec les soignants.

Le moment de l'urgence n'ayant pas été préparé (pas de directives anticipées, pas de traçabilité dans le dossier), la discussion « éclairée » est le plus souvent impossible, car la douleur morale est paroxysmique. Certaines familles recherchent le lien à l'équipe qui est investie comme un lien à l'enfant. Il s'agit alors de faire alliance avec les soignants qu'ils connaissent pour faire revivre l'enfant dans un temps précédent l'urgence ou pour l'inscrire dans un temps après l'urgence. Dans tous les cas, il s'agit de fuir une réalité traumatisante, impossible à vivre et à intégrer sur le plan intrapsychique.

En conclusion, il apparaît important de dire combien une prise en charge psychologique précoce peut être aidante. Et ce, afin de traiter la souffrance existentielle induite par ces pathologies, autrement que par le déni de la souffrance et de la réalité.

Remerciements

A Ingrid Bernard, psychologue clinicienne au Centre de Référence Maladies Neuromusculaires et SLA du CHU de Nice.

La stimulation nerveuse répétitive : un outil diagnostique

FRANÇOIS-CHARLES WANG

La stimulation nerveuse répétitive (SNR) est un outil neurophysiologique permettant de révéler certains déficits de transmission neuromusculaire et de conduction musculaire. La SNR consiste à délivrer un train de stimulations (5, 10 ou davantage), de façon percutanée, en un point du trajet d'un tronc nerveux périphérique et d'étudier la taille du potentiel d'action global musculaire (PAGM) qui en résulte. Le PAGM est détecté par une paire d'électrodes de surface comprenant une électrode active placée au point moteur du muscle et une électrode de référence placée en un point électriquement neutre.

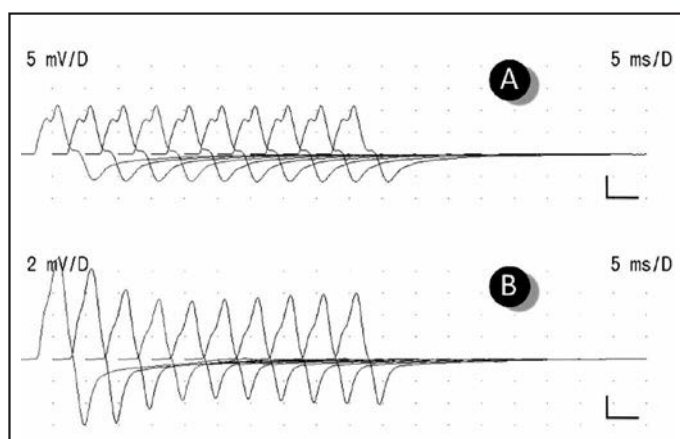


Figure 1
Stimulation nerveuse répétitive (10 stimuli), à basse fréquence (3 Hz), réalisée au niveau du couple ulnaire/*abductor digiti minimi*.

- A) **Sujet sain** : la taille des potentiels d'action globaux musculaires (PAGM) reste inchangée ;
B) **Patient myasthénique** : la taille du PAGM décroît du 1^{er} au 5^e stimulus (décrément = 49%).

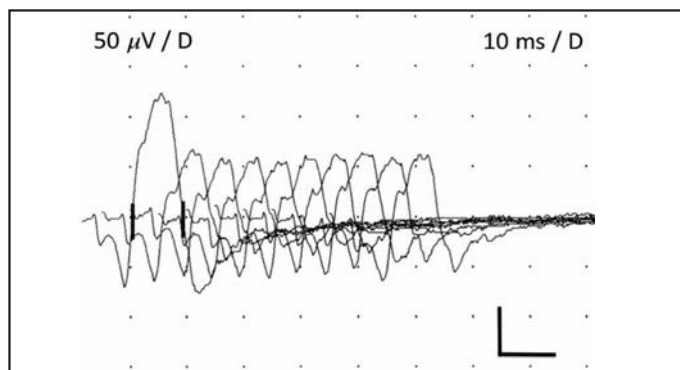


Figure 2
Patient atteint d'une sclérose latérale amyotrophique à un stade avancé, décrément (35%) enregistré, au niveau du couple médian/*abductor pollicis brevis*. A ce niveau, l'estimation du nombre d'unités motrices (UM) restant fonctionnelles est de 5 UM.

Stimulation nerveuse répétitive à basse fréquence

La SNR à 2 ou 3 Hz est responsable d'un décrément physiologique du potentiel de plaque motrice (PPM) en raison d'une diminution progressive du nombre de vésicules d'acétylcholine (ACh) immédiatement disponibles (*dépression synaptique*).

• SNR chez un sujet sain

Le PPM de chaque jonction neuromusculaire (JNM) est néanmoins suffisant (facteur de sécurité) pour atteindre le seuil de déclenchement du potentiel action musculaire. Le PAGM reste identique pour chacune des stimulations nerveuses (fig. 1A).

• SNR en cas d'atteinte postsynaptique

Lors d'un déficit postsynaptique de la transmission neuromusculaire, au niveau d'un nombre variable de JNM, selon la sévérité de l'atteinte, le facteur de sécurité est débordé. La taille (amplitude et surface) du PAGM décroît de la 1^{re} à la 4^e ou 5^e stimulation nerveuse. Cette décroissance de la taille du PAGM est appelée « décrément ». Celui-ci est le marqueur électrophysiologique de la **myasthénie** (fig. 1B). Néanmoins, le décrément n'est pas pathognomonique de la myasthénie. Il est fréquemment observé dans des pathologies s'accompagnant de dénervation musculaire active. C'est notamment le cas de la **sclérose latérale amyotrophique** où le décrément témoigne soit de l'immaturation de la réinnervation collatérale, soit de l'involution terminale des unités motrices (Wang *et al*) (fig. 2).

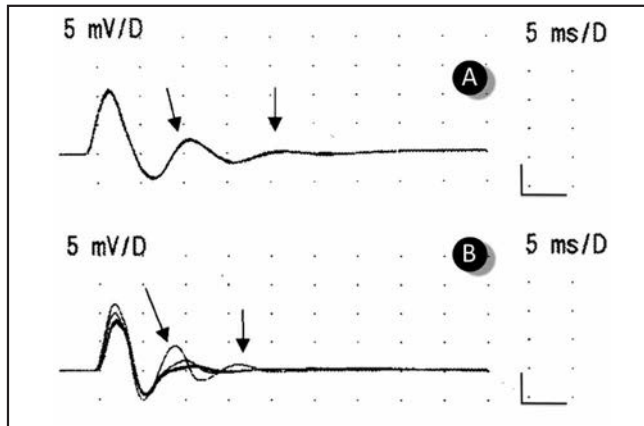


Figure 3

Patient atteint d'un syndrome du canal lent, stimulation nerveuse répétitive (10 stimuli, 10 réponses superposées) réalisée au niveau du couple ulnaire/*abductor digiti minimi*.

A) A 0,1 Hz : mise en évidence d'une activité répétitive (indiquée par une flèche dans la figure) ;

B) A 3 Hz : décrétement à la fois du pic négatif initial et de l'activité répétitive.

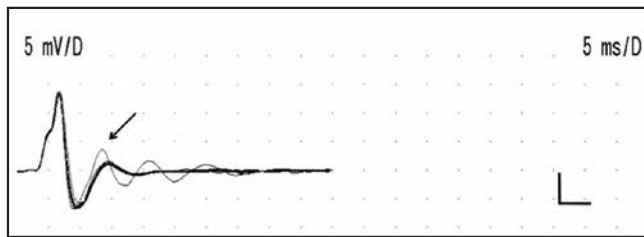


Figure 4

Patient myasthénique surdosé en anticholinestérasiqes, stimulation nerveuse répétitive (10 stimuli, 10 réponses superposées), à 3 Hz, réalisée au niveau du couple ulnaire/*abductor digiti minimi* : mise en évidence d'une activité répétitive (indiquée par une flèche dans la figure) sans décrétement du pic négatif initial.

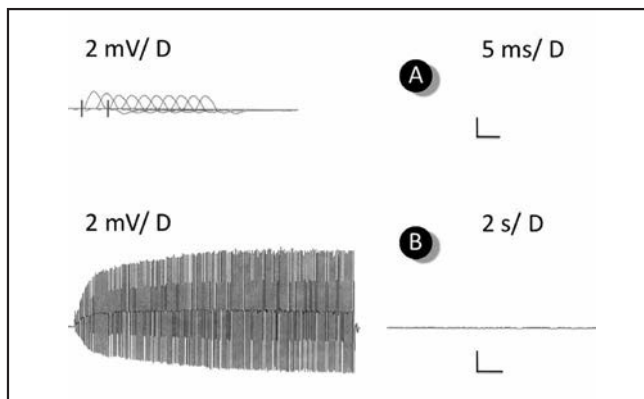


Figure 5

Patient atteint d'un syndrome de Lambert-Eaton, stimulation nerveuse répétitive réalisée au niveau du couple médian/*abductor pollicis brevis*.

A) A 3 Hz : réduction de l'amplitude du potentiel d'action global musculaire (PAGM) initial (1,49 mV) et décrétement (20%) du PAGM entre le 1^{er} et le 5^e stimulus ;

B) A 30 Hz : incrément (426 %) de l'amplitude du PAGM.

Le **syndrome du canal lent**, syndrome myasthénique congénital (SMC) postsynaptique, est caractérisé par un allongement de la durée d'ouverture du canal ionique du récepteur à l'acétylcholine (RACH). Le PAGM témoigne d'une « activité répétitive » dans cette pathologie se traduisant aussi par un décrétement lors de la SNR (Zeevaert *et al*) (fig. 3). Cette activité répétitive est liée à la prolongation de la durée d'ouverture des canaux ioniques au-delà de la période réfractaire de la membrane postsynaptique. Ceci provoquerait plusieurs activations membranaires pour une seule occupation du RACH (Van Dijk *et al*).

Une activité répétitive est également observée dans les intoxications aux organophosphorés, dans les **surdosages thérapeutiques en anticholinestérasiqes** (fig. 4) et dans le SMC lié à un déficit en acétylcholinestérase.

• SNR en cas d'atteinte présynaptique

Dans le cas d'un déficit présynaptique de la transmission neuromusculaire, le facteur de sécurité est débordé en raison d'un défaut de libération d'ACh dans la fente synaptique. Cette quantité réduite d'ACh disponible est due à des anticorps anticanaux calciques présynaptiques (**syndrome de Lambert-Eaton**), à l'effet d'une toxine (botulisme) ou à un défaut congénital du cycle de l'ACh (SMC présynaptique). Ces différentes pathologies sont caractérisées par :

- des décrétements lors de la SNR à basse fréquence (fig. 5A) ;
- une nette réduction de la taille des PAGM avec un incrément de celle-ci lors de la SNR à haute fréquence (30 à 50 Hz) (fig. 5B) ou immédiatement après un effort de contraction musculaire volontaire de courte durée (10 secondes). L'incrément est provoqué par l'accumulation présynaptique de calcium qui favorise la libération de l'ACh (*facilitation synaptique*).

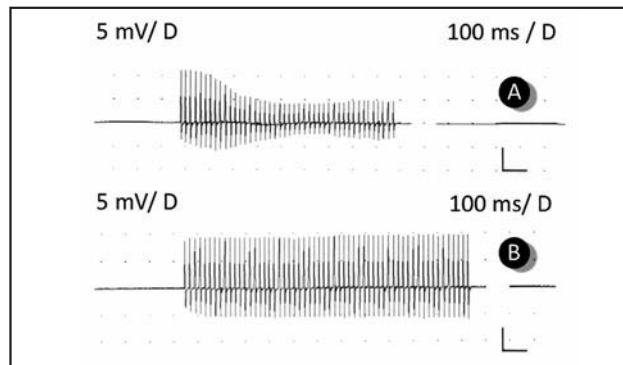


Figure 6
Stimulation nerveuse répétitive, à 10 Hz, réalisée au niveau du couple ulnaire/*abductor digiti minimi*.
 A) **Patient présentant une myotonie de Becker** : décrétement (56%) du potentiel d'action global musculaire (PAGM) ;
 B) **Sujet sain** : absence de décrétement significatif.

Stimulation nerveuse répétitive à 10 Hz

Certaines canalopathies musculaires, notamment celles du canal chlore, sont caractérisées par des myotonies cliniques et des décharges myotoniques à l'électromyogramme, lesquelles résultent de l'hyperexcitabilité des membranes musculaires. La SNR à 10 Hz induit parfois un décrétement du PAGM (myotonie de Thomsen et **myotonie de Becker**) en provoquant un état d'inexcitabilité de certaines fibres musculaires [Colding-Jørgensen *et al*] (fig. 6).

REFERENCES

- Colding-Jørgensen E. *et al*, *Muscle Nerve*, 2003, 27(4) : 449-55
 Van Dijk J.G. *et al*, *Muscle Nerve*, 1996, 19 : 1127-33
 Wang F.C. *et al*, *Neurology*, 2001, 57(5) : 897-9
 Zeevaert B. *et al*, *Rev Neurol*, 2002, 158(5) : 605-8

Diagnostic des anomalies de la jonction neuromusculaire

La stimulation nerveuse répétitive (SNR) est un outil neurophysiologique permettant de révéler certains déficits de transmission neuromusculaire et de conduction musculaire (tableau).

Stimulation nerveuse unique (non répétitive)	SNR à 2 ou 3 Hz	SNR à 10 Hz	SNR à 30-50 Hz ou 10 sec de contraction musculaire volontaire
<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la taille du PAGM - Atteintes présynaptiques* • Activité répétitive - Syndrome du canal lent (SMC postsynaptique avec anomalies cinétiques de RACH) - Intoxication aux organophosphorés - SMC avec déficit en acétylcholinestérase - Surdosage thérapeutique en anticholinestérasiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Décrétement du PAGM - Myasthénie (bloc postsynaptique partiel ou total) - Syndrome du canal lent et autres SMC - Atteintes présynaptiques* - Neuronopathies (ex : sclérose latérale amyotrophique) et axonopathies évolutives (par immaturité de la réinnervation ou involution terminale des unités motrices) 	<ul style="list-style-type: none"> • Décrétement du PAGM - Canalopathies du canal chlore musculaire (myotonie de Thomsen et myotonie de Becker) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incrément du PAGM (due à la facilitation synaptique) - Atteintes présynaptiques* (syndrome de Lambert-Eaton, toxine botulique, certaines SMC présynaptiques)

LEXIQUE

JNM : jonction neuromusculaire
 PAGM : potentiel d'action global musculaire
 RACH : récepteur de l'acétylcholine
 SMC : syndrome myasthénique congénital
 SNR : stimulation nerveuse répétitive

Dystrophies musculaires congénitales : classification et stratégie diagnostique

FRANÇOIS RIVIER *ET AL*

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont un groupe de maladies musculaires cliniquement et génétiquement très hétérogène. Les avancées génétiques ont fait évoluer le concept de DMC, montrant un chevauchement avec d'autres myopathies à début précoce (myopathies congénitales) et l'existence de formes plus tardives liées à des mutations moins délétères. Actuellement, 26 gènes responsables de DMC sont connus. La majorité de ces DMC peut être classée en collagénopathies (gènes *COL6A1*, *A2*, *A3*), dystroglycanopathies (16 gènes avec *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *ISPD*, *FKRP*, *FKTN* et *LARGE* les plus souvent impliqués) ou mérosinopathies (gène *LAMA2*). Le diagnostic génétique peut être orienté par l'identification de marqueurs cliniques, le dosage des enzymes musculaires, l'analyse par immunohistochimie et *Western-blot* de protéines musculaires ciblées (mérosine, α -dystroglycane, collagène VI) et des profils particuliers d'atteintes musculaires à l'IRM. Globalement, les formes avec augmentation marquée des enzymes musculaires ont une atteinte cérébrale (mérosinopathies, dystroglycanopathies), tandis que les formes « pures » ont des profils d'IRM musculaire spécifiques.

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent le groupe de maladies musculaires probablement le plus hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. L'incidence globale est estimée à 1/21 500 (avec une prévalence de 1/125 000) dans le nord de l'Italie et de 1/16 000 en Suède (Sparks *et al*, 2012). Classiquement les critères diagnostiques de DMC sont cliniques et histologiques. Actuellement, les données histologiques ne sont pas aussi restrictives et il existe un chevauchement avec certaines myopathies congénitales. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des DMC et les progrès de la biologie moléculaire mais aussi de l'IRM musculaire ont montré un continuum entre des DMC très précoces et des dystrophies des ceintures de l'adulte. Sur des bases cliniques, physiopathologiques et moléculaires (26 gènes connus), 9 formes de DMC sont distinguées et classées dans 6 groupes. Les DMC les plus fréquentes par ordre décroissant sont : la maladie d'Ullrich (UCMD) liée au collagène VI (3 gènes en cause) ; les dystroglycanopathies secondaires liées à un trouble de la glycosylation de l' α -dystroglycane (16 gènes connus) ; la DMC par déficit primaire en mérosine (MDC1A) due à des mutations du gène *LAMA2*. Deux autres formes de DMC complètent les principales entités mais sont moins fréquentes : le syndrome de la colonne raide ou *rigid spine syndrome* de type 1 (RSM1) par mutation du gène de la sélénoprotéine N1 (*SEPN1*) et la L-CMD liée au gène des lamines A/C (*LMNA*). Dans le vaste groupe des dystroglycanopathies, la symptomatologie ne se limite pas à un syndrome myopathique, mais comporte dans certains cas des anomalies du système

nerveux central (SNC) et de l'œil. Des signes d'atteinte du SNC peuvent aussi être présents dans la MDC1A. La transmission est autosomique récessive pour toutes les DMC, sauf dans la L-CMD et dans certaines UCMD où il existe des mutations dominantes *de novo*.

Un concept évolutif au fil des progrès

Les DMC sont des maladies touchant le muscle squelettique, mais aussi dans certains cas, le cœur et le développement du cerveau et de l'œil (Muntoni et Voit ; Sparks *et al*, 2011 ; Mercuri et Muntoni). Elles ont été définies sur des critères anatomo-cliniques comprenant des symptômes avant l'âge de la marche et un aspect dystrophique sans caractéristique morphologique spécifique à l'examen histologique du muscle. Il s'agit de maladies génétiques le plus souvent autosomiques récessives. Durant ces 2 dernières décennies, l'identification des gènes responsables, codant principalement des protéines de structure ou des glycosyltransférases, est à la base des connaissances physiopathologiques et a élargi le spectre et le concept même de DMC. Le phénotype clinique peut être extrêmement variable pour un même gène donné. Par exemple dans les mutations du gène *FKRP*, un continuum est observé entre des formes congénitales sévères, des dystrophies des ceintures jusqu'à des hyperCKémies pauci symptomatiques (Godfrey *et al*, 2011 ; Mathews *et al*). Les anomalies histologiques du muscle peuvent être très frustrées et non spécifiques voire trompeuses, d'où l'importance des analyses immunohistochimiques et en *Western-blot* complétées par la génétique moléculaire pour établir un diagnostic précis.

François Rivier Pierre Meyer

Neuropédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier, Inserm U1046, Université Montpellier 1

Ulrike Walther-Louvie

Moïse Mercier
Neuropédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier

Bernard Echenne

Neuropédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1

Susana Quijano-Roy

Service de Pédiatrie, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Raymond Poincaré, Garches

Contact

f-rivier@chu-montpellier.fr

A l'origine, les DMC dites pures (sans manifestation clinique neurologique centrale) étaient distinguées des syndromes cérébro-musculaires. Cette distinction reste encore utile en pratique clinique, mais ne répond plus à la complexité grandissante des DMC. Aujourd'hui, une classification en 6 groupes permet d'intégrer une partie des données cliniques, les aspects moléculaires et génétiques ainsi que les données physiopathologiques, en lien avec le compartiment et/ou la fonction biologique impliqués : matrice extracellulaire [MEC], sarcolemme et lame basale, glycosylation de l' α -dystroglycane, réticulum endoplasmique, enveloppe nucléaire, mitochondries.

Les DMC les plus fréquentes appartiennent aux 3 premiers groupes avec : la MDC1A par déficit primaire en mérosine liée à un seul gène (*LAMA2*) ; la maladie d'Ullrich par déficit en collagène VI liée à 3 gènes (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*) et les dystroglycanopathies secondaires par troubles de la glycosylation de l' α -dystroglycane impliquant 16 gènes identifiés (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *ISPD*, *GTDC2*, *TMEM5*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *GMPPB*, *DPM1*) [Clement *et al.*]. La démarche diagnostique dans les DMC doit être extrêmement rigoureuse. La présence ou non de signes cliniques d'atteinte du SNC, de particularités phénotypiques (hyperlaxité distale, enraidissement du rachis, tête tombante...), le taux des créatines kinases (CK) plasmatiques permet souvent une 1^{re} orientation diagnostique. Lorsqu'il existe des signes d'atteintes du

SNC et/ou des CK très élevées, l'analyse des protéines mérosine et α -dystroglycane à partir de la biopsie musculaire et la réalisation d'une IRM cérébrale sont des étapes diagnostiques déterminantes. Dans les autres cas et en fonction des données cliniques, l'IRM musculaire et l'étude de la sécrétion du collagène VI à partir d'une culture de fibroblastes, seront à discuter avant la réalisation d'une biopsie musculaire. L'étape finale reste l'enquête moléculaire la plus ciblée et approfondie possible permettant la confirmation du diagnostic et le conseil génétique.

Classification moléculaire et physiopathologique

La définition anatomoclinique stricte des DMC, basée sur l'histologie du muscle squelettique, tend à s'estomper au profit des données moléculaires. L'analyse par immunohistochimie et *Western-blot* des protéines musculaires impliquées et surtout la génétique moléculaire sont au 1^{er} plan dans leur caractérisation. La classification proposée par Muntoni complétée récemment intègre les principaux aspects cliniques avec la précision des données moléculaires toujours en développement (Muntoni et Voit ; Mercuri et Muntoni). Elle reflète l'extrême diversité des mécanismes pathologiques dans les DMC (fig. 1 et tableau 1).

La localisation subtissulaire ou subcellulaire de la protéine mutée et/ou de ses conséquences au niveau de la fibre musculaire squelettique permet de distinguer **6 groupes différents de DMC par :**

• Mutations de protéines de la MEC

Des mutations de protéines de structure localisées à la MEC caractérisent ce 1^{er} groupe comprenant 2 formes de DMC parmi les plus fréquentes connues. La DMC par déficit en mérosine ou mérosine négative (MDC1A) liée à la mutation du gène *LAMA2* de la laminine $\alpha 2$ (mérosine) est la 1^{re} individualisée sur le plan clinique et génétique. La DMC d'Ullrich (UCMD) due à une mutation d'un des 3 gènes (*COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*) du collagène VI (*COL6*) représenterait la forme de DMC la plus répandue en Europe.

• Mutations de protéines de la lame basale et du sarcolemme

Les DMC liées à des mutations des gènes de l'intégrine $\alpha 7$ (*ITGA7*) et de l'intégrine $\alpha 9$ (*ITGA9*) sont les seules connues [Hayashi *et al.*] et restent exceptionnelles. Des mutations du gène des dystroglycanes (*DAG1*), correspondant à des dystroglycanopathies primaires, pourraient être intégrées à ce groupe. A ce jour, elles n'ont été rapportées que dans des dystrophies des ceintures, mais pas dans des DMC [Hara *et al.*].

Tableau 1
Principales caractéristiques des DMC actuellement identifiées sur le plan génétique.
(CK : n = normal ; + = peu élevées ; +++ = très élevées).

Type protéine mutée	Phénotype	Abbrev.	Héréd.	Gènes(s)	Protéine(s)	Atteinte SNC	CK
Matrice extracellulaire	Déficit primaire en mérosine	MDC1A	AR	<i>LAMA2</i>	Mérosine	Leucopathie (IRM)	+++
	Syndrome d'Ullrich	UCMD1 UCMD2 UCMD3	AR/AD	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Collagène VI	Non	n / +
Lame basale et du sarcolemme	Déficit en Intégrine $\alpha 7$		AR	<i>ITGA7</i>	Intégrine $\alpha 7$		n
	Déficit en Intégrine $\alpha 9$		AR	<i>ITGA9</i>	Intégrine $\alpha 9$		n
Glycosyltransférases (Dystroglycanopathies secondaires)	DMC de Fukuyama	FCMD	AR	<i>FKTN</i>	Fukutine	Leucopathie Malformations	/++ +++
	Muscle-eye-brain disease	MEB	AR	<i>POMGnT1</i> , <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> <i>FKRP</i> , <i>LARGE</i> , <i>ISPD</i>	Glycosyltransférases	Leucopathie Malformations	+/+ +++
	Syndrome de Walker-Warburg	WWS	AR	<i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> , <i>POMGnT1</i> , <i>FKRP</i> , <i>FKTN</i> , <i>LARGE</i> , <i>GTDC2</i> , <i>GMPPB</i> , <i>B3GNT1</i> , <i>TMEM5</i> , <i>ISPD</i>	Glycosyltransférases	Leucopathie Malformations	+/+ +++
	DMC de type 1C	MDC1C	AR	<i>FKRP</i>	Fukutin related protein	Non	+++
	DMC de type 1D	MDC1D	AR	<i>LARGE</i>	Large	Oui	++
	« Continuum clinique »		AR	<i>FKRP</i> , <i>FKTN</i> , <i>POMT1</i> , <i>POMT2</i> , <i>POMGnT1</i> , <i>LARGE</i> , <i>ISPD</i> , <i>GMPPB</i> , <i>TMEM5</i> , <i>B3GALNT2</i> , <i>GMPPB</i> , <i>DPM1</i> ? <i>DPM2</i> , <i>DPM3</i>	Glycosyltransférases	Oui → Non	+/+ +++
Réticulum endoplasmique	<i>Rigid Spine syndrome 1</i>	RSM1D	AR	<i>SEPN1</i>	Sélnoprotéine N1	Non	n / +
Enveloppe nucléaire	DMC avec pouces <i>aductus</i>			<i>SYNE1</i>	Nesprine 1	Oui	++
	Laminopathie congénitale	L-CMD	AD	<i>LMNA</i>	Lamines A/C	Non	+/ +++
Membrane mitochondriale	DMC Mitochondriale	CMDmt		<i>CHKB</i>	Choline kinase β	Oui	+ / ++

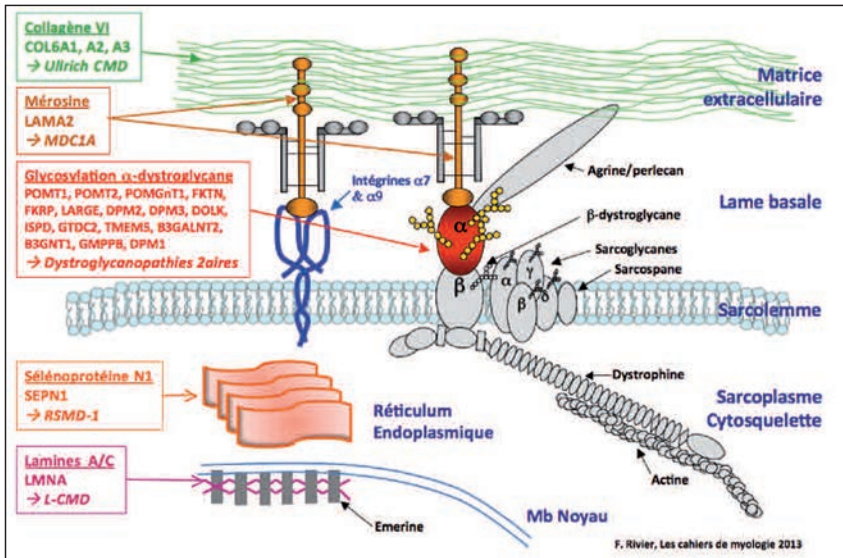


Figure 1
Représentation schématique des différentes protéines impliquées dans les 5 principales DMC, avec les gènes et pathologies correspondants.

• Mutations de glycosyltransférases de l'α-dystroglycane

Les DMC de ce groupe correspondent à des dystroglycanopathies secondaires dues à une glycosylation anormale de l'α-dystroglycane par mutation d'une protéine supposée ou démontrée être une glycosyltransférase. Sont impliqués et identifiés 16 gènes : *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *ISPD*, *GTDC2*, *TMEM5*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *GMPPB*, *DPM1*. Un certain nombre, en particulier *FKRP*, *FKTN* et *ISPD* sont en cause dans les différents phénotypes de DMC, allant d'un syndrome myopathique pratiquement pur sans atteinte cognitive ou avec déficience intellectuelle aux syndromes cérébro-musculaires, décrits il y a plusieurs décennies : DMC de Fukuyama (FCMD), *Muscle-Eye-Brain disease* (MEB) et syndrome de Walker-Warburg (WWS), le plus sévère [Godfrey *et al*, 2007 ; 2011 ; Mercuri *et al*, 2009]. Ce groupe est à rapprocher du précédent par la localisation de l'α-dystroglycane à la membrane externe du sarcolemme.

• Mutations d'une protéine du réticulum endoplasmique

Une seule entité clinico-génétique est concernée : le syndrome de la colonne raide ou *rigid spine syndrome* de type 1 (RSMD1) par mutation du gène *SEPN1* codant la sélénoprotéine N1. Cette protéine est localisée au réticulum endoplasmique, mais son rôle n'est pas totalement appréhendé. La RSMD1 se situe à la frontière entre une DMC et une myopathie congénitale avec, sur le plan histologique et structural, un aspect possible de myopathie à multiminocore [Ferreiro *et al*].

• Mutations de protéines de l'enveloppe nucléaire

Parmi les DMC, 2 types de nucléopathies sont connus. La DMC due à des mutations du gène *LMNA* des lamine A/C (L-CMD) est la plus fréquente, celle liée au gène de la nesprine 1 (*SYNE1*) paraît exceptionnelle.

• Mutations d'une protéine impliquée dans le fonctionnement des mitochondries

La DMC mégaconiale ou CMDmt a été identifiée il y a plusieurs années sur la base d'anomalies morphologiques et de répartition des mitochondries (déplétion centrale et accumulation de mitochondries de grande taille en périphérie des fibres musculaires). Elle se caractérise par un déficit de biosynthèse en phosphatidylcholine (mutation de la choline kinase β, gène *CHKB*) responsable d'une dysfonction des mitochondries avec mitophagie secondaire [Mitsuhashi *et al*].

Les cinq principales formes de DMC

• DMC « mérosine négative » (MDC1A)

La DMC par déficit primaire en mérosine [fig. 2, p. 28] est la 1^{re} à avoir été caractérisée sur le plan protéique puis génétique. Elle a été considérée

comme la principale forme par sa fréquence, affectant 30 à 40% des cas de DMC identifiés [Tome *et al*, 1994]. Les données épidémiologiques actuelles la placent en 3^e position en Europe avec une fréquence de 10%, d'après une étude récente du *Dubowitz Neuromuscular Centre* [Clement *et al*]. Elle est due à des mutations du gène *LAMA2* (en 6q22) codant la chaîne α2 de la laminine, une des chaînes formant la laminine-2 (mérosine) [Helbling-Leclerc *et al*]. La mérosine est une protéine hétérodimérique de la MEC présente dans le muscle squelettique, mais aussi dans la peau et la myéline. La transmission est autosomique récessive.

La présentation clinique varie selon le déficit total ou partiel en mérosine [Geranmayeh *et al*]. Les enfants ayant un déficit total ont toujours une forme précoce et sévère avec, dès la naissance ou dans les 1^{res} semaines de vie, une hypotonie, des troubles de la succion/déglutition, des difficultés respiratoires. L'hypotonie et la faiblesse musculaire sont globales, prédominant en axial, aux ceintures et aux racines des membres. Les acquisitions posturales sont décalées avec une autonomie maximale se limitant à la station assise stable. Il existe précocement des rétractions articulaires assez diffuses, des troubles de la statique rachidienne avec hyperlordose, scoliose et un risque important de luxation de hanche. Une insuffisance respiratoire restrictive progressive est constante au cours de la 1^{re} décennie. Des troubles de l'alimentation d'origine multifactorielle (faiblesse de la succion/ mastication, troubles de la motilité digestive, atteinte respiratoire, troubles orthodontiques) concourent aux troubles de la croissance et à l'hypotrophie avec amyotrophie présente dans la quasi totalité des cas. Lorsqu'il existe un déficit partiel en mérosine, la sévérité est d'autant plus importante que le déficit est marqué. Un continuum est observé entre la forme classique par déficit total

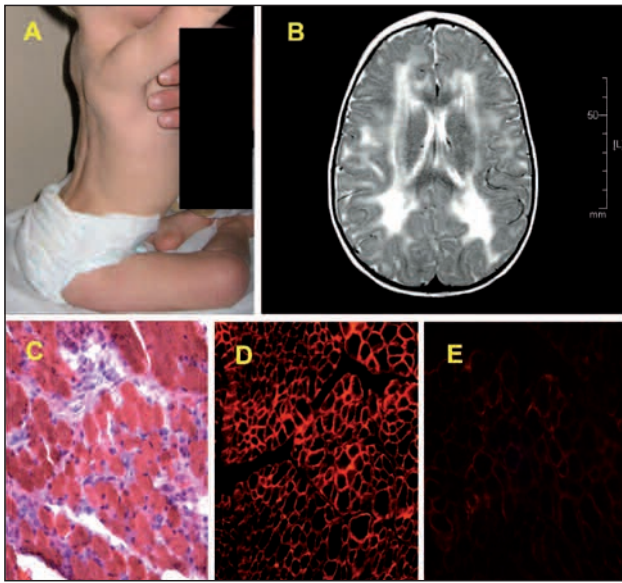


Figure 2
MDC1A.
 A- Aspects cliniques chez un enfant de 2 ans : station assise possible avec hyperlordose liée à la faiblesse des abdominaux. B- IRM cérébrale, coupe axiale T2 : hypersignal anormal de la substance blanche bi-hémisphérique jusqu'aux régions sous corticales. C- Coloration en hématoxyline éosine d'une coupe de muscle squelettique : dystrophie musculaire avec irrégularité du calibre des fibres, fibrose et adipose endo- et périmysiale. D et E- Immunohistochimie normale pour la spectrine (D) contrastant avec un déficit de détection de la mérosine (E).

un enraidissement du rachis ou une atteinte des ceintures évoquant une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss ou des ceintures. Quelle que soit l'importance du déficit en mérosine, un hypersignal diffus de la substance blanche cérébrale sus-tentorielle bien visible sur les séquences T2 et Flair en IRM (Lamer *et al*) est constant. Dans environ 5% des cas, cette « leucopathie » est associée à une polymicrogyrie/agyrie occipitale, voire une hypoplasie du tronc et/ou du cervelet. Le développement cognitif est normal, sauf dans les rares cas où il existe des anomalies morphologiques cérébrales. Par contre l'épilepsie (crises partielles complexes avec ou sans généralisation secondaire) est une complication plus fréquente, en particulier lorsqu'il existe un déficit partiel en mérosine. L'électroneuromyogramme et les potentiels évoqués retrouvent des signes d'atteinte de la myéline centrale et périphérique restant cliniquement pauci ou asymptomatiques. La mérosine présente dans la lame basale interviendrait sur la perméabilité des capillaires de la myéline. Dans de rares cas, une atteinte cardiaque a été décrite avec une hypokinésie ventriculaire gauche modérée après 10 ans.

Le diagnostic de MDC1A est suspecté sur la présentation clinique, l'élévation constante et franche des CK (N x 4) et les anomalies de signal de la substance blanche présentes à l'IRM cérébrale (évidente après 6 mois). L'étude de la biopsie musculaire retrouve des signes de dystrophie musculaire classiques et permet d'analyser la mérosine par immunohistochimie et *Western-blot* en utilisant 2 anticorps différents pour l'identification de ses 2 fragments de 80kDa et 300kDa. L'étude de la mérosine peut aussi se faire à partir d'un prélèvement de peau. Le déficit est total dans les formes sévères précoces et plus ou moins partiel dans

en mérosine et des formes atténuées dont les 1^{ers} signes peuvent être notés au cours de la 2^e décennie. En cas d'atteinte modérée, les troubles respiratoires et de l'alimentation sont absents ou atténués. La présentation peut être trompeuse avec au 1^{er} plan

les autres cas. Un déficit partiel secondaire peut être également observé dans les dystroglycanopathies. Dans tous les cas, il est donc capital de confirmer le diagnostic par l'étude du gène *LAMA2* en biologie moléculaire.

• Maladie d'Ullrich (UCMD)

Le syndrome clinique décrit par Ullrich en 1930 est la forme la plus sévère de collagénopathie du muscle squelettique (fig. 3, p. 29). C'est la forme certainement la plus répandue en Europe, sa fréquence est d'environ 20% parmi l'ensemble des DMC et la 2^e, après la DMC de Fukuyama, au Japon (Clement *et al* ; Okada *et al*). L'UCMD est lié à un déficit en collagène VI. Celui-ci est un hétérotrimère protéique indispensable aux fonctions de la MEC du muscle squelettique et de la peau, composé de 3 chaînes dépendant de 3 gènes : *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*. La myopathie de Bethlem, se révélant chez l'adulte, est une forme allélique de l'UCMD liée au collagène VI par mutation d'un de ces 3 gènes, avec un continuum clinique entre ces deux myopathies (Allamand *et al*). Les mutations des gènes *COL6* peuvent être dominantes ou récessives ce qui complique le diagnostic et le conseil génétiques (Briñas *et al*).

La présentation clinique classique peut être résumée par une hyperlaxité articulaire distale contrastant avec la présence de rétractions des articulations proximales et axiales, souvent précoces et surtout évolutives (Nadeau *et al* ; Briñas *et al*). L'hypotonie et des rétractions peuvent être présentes dès la naissance, responsables de torticolis, luxation de hanche, cyphose congénitale. Le plus souvent, il existe un décalage postural avec hypotonie apparaissant au cours de la 1^{re} année de vie. L'hyperlaxité ligamentaire touche principalement les articulations interphalangiennes et les chevilles avec protrusion calcanéenne. Elle affecte aussi la peau évoluant vers une hyperkératose associée à une folliculite superficielle et des cicatrices chéloïdes. Il n'est pas rare que l'importance de l'hyperlaxité articulaire et cutanée durant les 2 premières années oriente vers un syndrome d'Ehlers-Danlos. L'évolution est marquée par la progression inéluctable des rétractions axiales et proximales entraînant une perte progressive d'autonomie, un enraidissement du rachis avec cyphose et scoliose évolutive (très souvent chirurgicale), des troubles orthodontiques et une insuffisance respiratoire restrictive sévère évolutive, en particulier pendant la 2^e décennie, nécessitant une ventilation non invasive. Selon les capacités motrices acquises, il a été proposé de distinguer 3 groupes de gravité croissante : les patients qui ne marcheront jamais, ceux qui acquièrent tardivement la marche puis la perdront, ceux qui

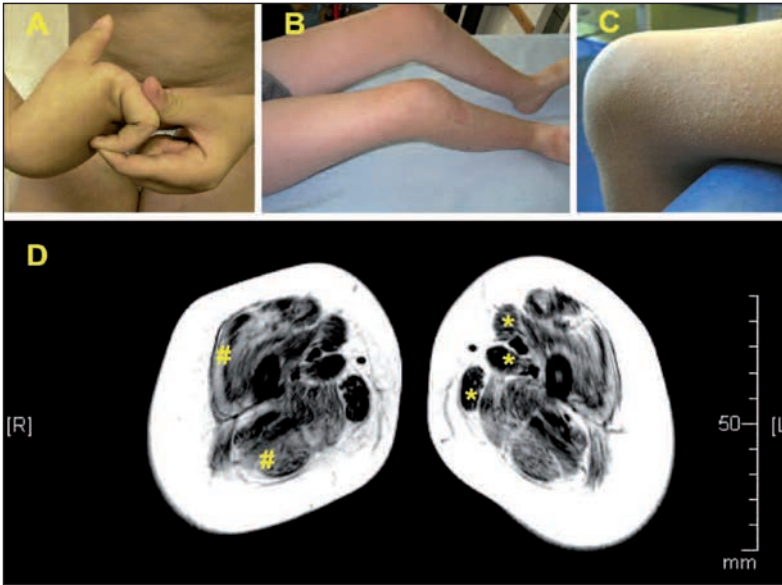


Figure 3
UCMD.

A- Hyperlaxité distale des articulations interphalangiennes, contrastant avec B.

B - Installation progressive de rétractions musculaires centrifuges du tronc puis des membres (flexions de hanches, de genoux, de coudes).

C- Tendance à l'hyperkératose cutanée avec folliculite superficielle.

D- IRM musculaire, coupe transverse T1 des cuisses : infiltration graisseuse prédominant aux loges postérieures et latérales et à la périphérie des muscles (#), avec respect relatif des loges antéro-médiales (sartorius, droits internes et antérieurs) (*).

conserveront une autonomie de la marche au-delà de 20 ans [Briñas *et al*]. Parmi les patients ayant une UCMD, une majorité acquiert la marche tardivement, mais va la perdre durant l'adolescence. Certains patients présentent un morphotype particulier : visage arrondi, oreilles décollées, affaissement des paupières inférieures. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque, ni du SNC.

Le diagnostic est souvent évoqué devant les particularités cliniques et évolutives. Contrairement à la MDC1A, les CK sont normales ou modérément élevées. L'IRM musculaire, après plusieurs années d'évolution, est un outil diagnostique intéressant pour les myopathies liées au collagène VI.

Cette exploration montre un pattern d'atteinte spécifique par les muscles affectés et le type des lésions observées [Mercuri *et al*, 2005 et 2010 ; Quijano Roy *et al*, 2012]. L'analyse de la biopsie musculaire peut montrer des signes myopathiques non spécifiques jusqu'à un pattern dystrophique évident. Une absence ou une diminution marquée du collagène VI en immunohistochimie sont des marqueurs précieux pour le diagnostic, mais inconstants. Le meilleur matériel pour analyser le collagène VI est la culture de fibroblastes permettant l'étude de la sécrétion de cette molécule, *a priori* toujours perturbée dans les myopathies liées à COL6 [Hicks *et al* ; Allamand *et al*]. Le diagnostic doit être confirmé par la génétique moléculaire. L'existence de 3 gènes impliqués, la possibilité de mutations dominantes et récessives pour chacun d'eux rendent cette étape très difficile et complexe [Briñas *et al*]. Il existe aussi une hétérogénéité génétique du syndrome d'Ullrich avec un ou plusieurs gènes impliqués autres que ceux du collagène VI.

• Dystroglycanopathies secondaires

Une grande hétérogénéité clinique et génétique caractérise ce groupe en développement depuis plus de 10 ans (fig. 4, p. 30). La fréquence relative des dystroglycanopathies en regard des autres DMC est en constante augmentation. Elles seraient la 2^e cause de DMC en Europe avec une fréquence de 15% [Clement *et al*]. La présentation clinique est un continuum allant des syndromes cérébro-musculaires à des DMC pures et au-delà avec des dystrophies des ceintures de gravité variable jusqu'à des hyperCKémies quasiment asymptomatiques [Godfrey *et al*, 2011 ; Mercuri *et al*, 2012]. La caractéristique commune de ces affections est un trouble de la glycosylation de l' α -dystroglycane. L' α - et la β -dystroglycane sont des protéines fortement glycosylées codées par un même gène. Dans le muscle squelettique, elles sont localisées respectivement à la membrane basale et au sarcolemme de la fibre musculaire. Elles jouent un rôle essentiel dans l'assemblage des protéines de la membrane cellulaire (dystrophine et sarcoglycane) et les liens avec la MEC via la mérosine [Moore et Winder ; Wells]. Les dystroglycane sont aussi exprimées dans le cerveau et l'œil où elles sont impliquées dans la morphogenèse et la migration neuronale. Le diagnostic des dystroglycanopathies secondaires repose sur la détection d'une hypoglycosylation de l' α -dystroglycane par immunohistochimie et *Western-blot*. A ce jour, 16 gènes codant des glycosyltransférases (supposées ou certaines) sont impliqués. Les 6 premières ont été identifiées entre 1998 et 2005 : la fukutine (gène *FKTN*) [Kobayashi *et al*], la O-mannose β 1,2-N-acétylglicosaminyltransférase 1 (gène *POMGnT1*) [Yoshida *et al*], la *fukutin-related protein* (gène *FKRP*) [Brockington *et al*], la O-mannosyl transférase 1 (*POMT1*) [Beltrán-Valero de Bernabé *et al*], la O-mannosyl transférase 2 (*POMT2*) [van Reeuwijk *et al*], la protéine Large (*LARGE*) [Longman *et al*]. Depuis 2009 et 2012, 10 nouveaux gènes ont été impliqués dans des formes avec malformations cérébrales, mais aussi dans des DMC sans atteinte centrale et des LGMD notamment pour le gène *ISPD* [Cirak *et al*]. Il s'agit des protéines et gènes suivants : dolichyl-phosphate mannosyltransférase 2 (*DPM2*) [Barone *et al*], dolichyl-phosphate mannosyltransférase 3 (*DPM3*) [Lefeber *et al*, 2009], dolichol kinase (*DOLK*) [Lefeber *et al*, 2011], *isoprenoid synthase domain containing* (*ISPD*) [Willer *et al* ; Roscioli *et al* ; Cirak *et al*], *glycosyltransferase-like domain containing 2* (*GTDC2*) [Manzini *et al*], *transmembrane protein 5* (*TMEM5*) [Vuillaumier-Barrot *et al*, 2012], β 1,3-N-acétylgalactosaminyl transférase (*B3GALNT2*) [Stevens *et al*], β -1,3-N-acétylglicosaminyl transférase 1 (*B3GNT1*) [Buysse *et al*], GDP-mannose pyro-

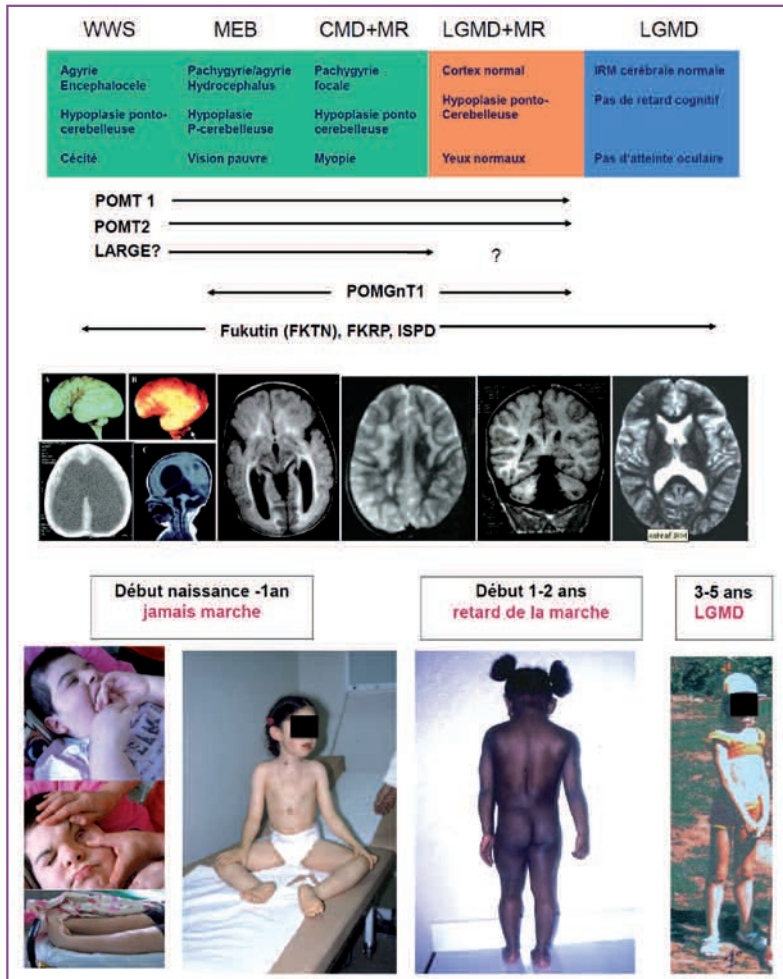


Figure 4
Dystroglycanopathies secondaires.
Continuum clinique des syndromes cérébro-musculaires (WWS, MEB), aux DMC avec ou sans déficience intellectuelle (MR), jusqu'aux LGMD.

phosphorylase B (*GMPPB*) (Carss *et al*), dolichyl-phosphate mannosyltransférase 1 (*DPM1*) (Yang *et al*). Dans les dystroglycanopathies, toutes les mutations sont transmises selon un mode autosomique récessif. **La présentation clinique** des dystroglycanopathies secondaires offre un éventail très large, le plus important pour un groupe de maladies musculaires. Il va d'une simple hyperCKémie, en passant par les dystrophies des ceintures, jusqu'aux DMC pures et aux syndromes cérébro-musculaires (FCMD, MEB, WWS). Ces dernières pathologies associées à un degré variable des troubles de la migration neuronale (notamment lissencéphalie de type 2), une hydrocéphalie, des malformations du tronc cérébral et du cervelet, des malformations oculaires et une dystrophie musculaire au 2^e plan. Les 1^{res} mutations de glycosyltransférases impliquant l' α -dystroglycane ont été identifiées à partir de ces affections extrêmement sévères. Initialement, les mutations d'un gène donné ont été rattachées à un syndrome clinique bien défini. Ainsi, ont été retrouvées des mutations du gène de la fukutine dans la DMC de Fukuyama (Kobayashi *et al*) ; de *POMT1* ou

de *POMT2* dans des WWS (Beltrán-Valero de Bernabé *et al* ; van Reeuwijk *et al*) ; de *POMGn1* dans des MEB (Yoshida *et al*) ; de *FKRP* dans la MDC1C et de *LARGE* dans la MDC1D (Brockington *et al* ; Longman *et al*). Les études réalisées ces dernières années ont montré que la majorité des 16 gènes connus pouvait être responsable de quasiment tous les phénotypes avec un continuum clinique (Godfrey *et al*, 2007 et 2011 ; Cirak *et al*). Les plus documentés sont les gènes *FKRP*, *FKTN* et *ISPD*. Ils ont pu être impliqués aussi bien dans les DMC les plus sévères avec malformations cérébrales et oculaires (WWS et MEB), des DMC avec kystes cérébelleux ou sans atteinte cérébrale que dans des dystrophies des ceintures (LGMD2I et LGMD2M), voire des hyperCKémies quasiment isolées (Godfrey *et al*, 2007 ; Vuillaumier-Barrot *et al*, 2009 ; Cirak *et al*). Les dystroglycanopathies ont en commun une atteinte musculaire prédominante en proximal aux membres avec une hypertrophie musculaire, plus ou moins marquée, pouvant être diffuse ou toucher seulement certains groupes musculaires. Les déficits moteurs sont lentement progressifs associés à des rétractions articulaires, des troubles de la statique rachidienne avec un enraidissement et une insuffisance respiratoire restrictive plus ou moins sévère. L'existence d'une cardiomyopathie n'est pas rare et doit être systématiquement recherchée au cours de l'évolution. L'âge de début des symptômes s'étend de la période anténatale à l'âge adulte, mais dans le cadre strict des DMC, c'est au cours de la 1^{re} année qu'une hypotonie, des troubles du développement moteur ou psychomoteur, voire une encéphalopathie seront notés. Le handicap généré est très variable avec dans certaines formes de syndromes cérébro-musculaires, mise en jeu du pronostic vital ou polyhandicaps sévères liés plus à l'encéphalopathie avec épilepsie qu'à l'atteinte musculaire. Certains enfants peuvent acquérir la marche et la perdre ensuite, en particulier à l'adolescence, d'autres ne marcheront jamais. Indépendamment de l'existence d'une malformation cérébrale ou de l'atteinte de la substance blanche centrale, il existe dans de nombreux cas une atteinte cognitive se manifestant par un retard psychomoteur, puis par une déficience intellectuelle plus ou moins importante associée ou non à une épilepsie.

Le diagnostic chez le nourrisson doit être évoqué devant l'association d'une hypotonie avec faiblesse musculaire proximale des membres et des fléchisseurs du cou et du tronc associée à une hypertrophie musculaire quelquefois subtile, une tendance rétractile, surtout s'il existe un décalage de l'éveil. Les CK sont élevées à très élevées. L'IRM cérébrale est incontournable si une dystroglycanopathie est suspectée.

Une classification des dystroglycanopathies en 7 groupes a été proposée par l'équipe de Muntoni en 2007 à partir de l'analyse de 92 patients (tableau 2). Elle est basée sur des critères cliniques en fonction d'une part, du phénotype myopathique (DMC débutant avant 6 mois ou LGMD à début après l'âge d'acquisition de la marche) et d'autre part, de l'importance des anomalies structurelles et fonctionnelles cérébrales associées (Godfrey *et al*, 2007). Ont été distingués : WWS et WWS-like correspondant à la DMC de type *Walker-Warburg Syndrome* avec les malformations cérébrales, cérébelleuses et oculaires les plus sévères, aucune acquisition et un décès souvent avant un an ; MEB/FCMD-like correspondant aux DMC de types *Muscle-Eye-Brain disease* et Fukuyama, partageant des malformations cérébrales, cérébelleuses et ophtalmologiques moins sévères que le groupe précédent et compatibles avec des acquisitions cliniques, certains enfants pouvant acquérir la marche de façon décalée et utiliser quelques mots ; CMD-CRB correspondant à des DMC particulières avec atteinte cérébelleuse isolée morphologiquement et déficience intellectuelle ; CMD-MR correspondant à des DMC avec déficience intellectuelle sans anomalie morphologique cérébrale, mais possible microcéphalie et/ou atteinte modérée de la substance blanche cérébrale ; CMD-no MR correspondant aux DMC sans déficience intellectuelle ; LGMD-MR regroupant les dystrophies des ceintures avec déficience intellectuelle quelquefois accompagnée d'une microcéphalie et/ou d'anomalies modérées de la substance blanche cérébrale ; LGMD-no MR correspondant aux dystrophies des ceintures sans atteinte intellectuelle et comprenant les LGMD2I et 2L. OMIM a simplifié cette classification des dystroglycanopathies secondaires en 3 principaux phénotypes : type A, DMC avec malformations cérébrales et oculaires ; type B, DMC avec ou sans retard mental ; type C, dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) avec ou sans retard mental. Le numéro de 1 à 16 suivant les lettres A, B, C, caractérise un des 16 gènes connus et complète la nomenclature de chaque entité.

Elle peut même être à l'origine du diagnostic dans les cas où les troubles du SNC sont au 1^{er} plan ou en anté-natal (Vuillaume-Barrot *et al*, 2012). Schématiquement 3 principaux types d'anomalies sont à rechercher ou doivent faire évoquer une DMC de type dystroglycanopathie : des troubles de la gyration cérébrale avec un aspect de lissencéphalie de type 2 (cortex pavimenteux), des anomalies de la substance blanche supratentorielle et des malformations de la fosse pos-

térieure (kystes cérébelleux, hypoplasie/dysplasie du pont et/ou du cervelet). Ces malformations peuvent être plus ou moins diffuses ou focalisées, isolées ou associées entre elles. Il n'y a pas de profil particulier d'atteinte décrit à l'IRM musculaire dans ces DMC. Dans tous les cas, une biopsie musculaire s'impose. Elle permet de retrouver des lésions de dystrophie musculaire variables en intensité, mais souvent importantes (variabilité du calibre avec des fibres atrophiées et hypertrophiées, internalisations nucléaires, nécrose, fibrose et adipeuse endo- et périmy-siale...). Les études en immunohistochimie et *Western blot* permettent d'évaluer avec une quantification relative le déficit en α -dystroglycane par trouble de sa glycosylation. Il peut s'agir d'un déficit partiel difficile à analyser en immunohistochimie, le *Western blot* est plus performant car il permet d'évaluer la quantité et la taille de la protéine. Un déficit secondaire en mérosine plus ou moins important peut aussi être observé. Ces données, à partir de la biopsie musculaire, corrélées aux éléments cliniques et à l'IRM cérébrale vont permettre de poser le diagnostic de dystroglycanopathie. Restent la confirmation et la précision diagnostiques par la mise en évidence d'une mutation sur chaque allèle d'un des 16 gènes impliqués. Selon les études les plus récentes, les gènes les plus fréquents à étudier en priorité sont : *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP* et *ISPD* (Mercuri *et al*, 2009 ; Carss *et al*, 2013) ainsi que *FKTN* chez les patients d'origine japonaise ou asiatique (Okada *et al*, 2007). L'existence ou non et le type de malformations cérébrales peuvent également permettre de cibler le ou les gènes les plus opportuns à analyser en 1^{er} lieu (Godfrey *et al*, 2007 ;

Mercuri *et al*, 2009). Jusqu'à ces dernières années, un diagnostic en génétique moléculaire n'était possible que dans environ 50% des cas de dystroglycanopathie (après analyse des 6 gènes alors connus). L'identification de 10 nouveaux gènes devrait améliorer le rendement de cette étape diagnostique.

• **DMC avec colonne raide de type 1 (RSM1)**

La DMC avec *rigid spine* est une entité clinique et génétique bien définie (fig. 5, p. 32). Elle se caractérise par un déficit en séléno-protéine N1 due à des mutations du gène, *SEPN1* (Fereiro *et al*). La sélénoprotéine 1 est une protéine localisée au niveau du réticulum endoplasmique dont les fonctions exactes ne sont pas clairement connues. Elle jouerait un rôle dans la protection de la cellule contre le stress oxydant. Contrairement au tableau clinique très spécifique, les données histomorphologiques musculaires peuvent être très diverses et rapprochent ce groupe de DMC

Tableau 2

Classification clinique et principales caractéristiques des dystroglycanopathies secondaires.

Classification Godfrey <i>et al</i> , 2007	Classification OMIM	Malformations Cérébrales	Malformations cérébelleuses	Atteinte ophtalmologique	Déficience intellectuelle	Type de myopathie
WWS et WWS-like	Type A	Très sévères : - Lissencéphalie - Hydrocéphalie - Corps calleux	Très sévères : - Hypoplasie - Dysplasie + tronc cérébral	Sévères : - Cataracte congénitale - Microphthalmie - Buphtalmie	Profonde	DMC
MEB/FCMD-like		Sévères : - Pachygyrie (fronto-pariétale) - Polymicrogyrie	Sévères : - Hypoplasie - Dysplasie +/- tronc cérébral	Sévères à modérées : - Glaucome congénital - Myopie progressive - Atrophie rétinienne - Cataractes juvéniles	Sévère	DMC
CMD-CRB	Type B	Non	Sévères à modérés : - Kystes cérébelleux - Hypoplasie - Dysplasie	Non	Sévère à modérée	DMC
CMD-MR		Non +/- atteinte modérée de la substance blanche	Non	Non	Sévère à modérée +/- microcéphalie	DMC
CMD-no MR		Non	Non	Non	Non	DMC
LGMD-MR	Type C	Non +/- atteinte modérée de la substance blanche	Non	Non	Sévère à modérée +/- microcéphalie	LGMD
LGMD-no MR		Non	Non	Non	Non	LGMD

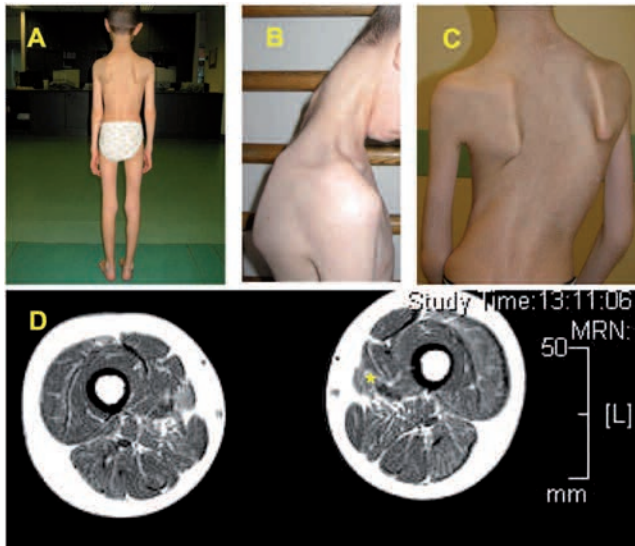


Figure 5
RSMD1.

A- Aspect global très gracile contrastant avec la conservation d'une relative bonne autonomie motrice.
B - Enraidissement progressif du rachis cervico-thoracique caractéristique.
C- scoliose latérale s'installant rapidement.
D- IRM musculaire, coupe transverse T1, montrant une atteinte sélective des *sartorius* (*).

morphologiques en lien avec des mutations du gène *SEPN1* partageant un même phénotype clinique. Le mode de transmission est autosomique récessif.

La présentation clinique est très stéréotypée avec un enraidissement sélectif et progressif de la colonne cervico-dorsale et une atteinte respiratoire caractéristique durant la 1^{re} décennie [Schara *et al* ; Scoto *et al*]. Une hypotonie et une faiblesse musculaire essentiellement axiales, cervico-dorsales, sont présentes dès la 1^{re} année de vie, mais n'empêchent pas des acquisitions motrices normales ou légèrement décalées. Il n'y a pas de contractures articulaires à ce stade. L'instabilité et la faiblesse marquées du cou et de la colonne cervico-dorsale persistent les 1^{res} années, puis se transforment, entre 3 et 12 ans, en un enraidissement sévère par rétraction des muscles extenseurs paraspinaux. Les patients deviennent incapables de fléchir le cou sur la poitrine, la tête étant fixée en extension. Il s'y associe une hyperlordose lombaire avec scoliose latérale et une bascule du bassin. Dans la même période en léger décalage par rapport à l'enraidissement du rachis, s'installe une atteinte respiratoire particulière et inattendue chez ces patients ayant une marche préservée. Elle est liée à un thorax cylindrique et hypotrophique, mais est surtout caractérisée par une faiblesse diaphragmatique et une hypoventilation centrale nocturne. En l'absence d'une ventilation nocturne, la survenue d'une hypercapnie diurne peut entraîner des céphalées, des troubles cognitifs, une défaillance cardiaque secondaire et le décès. Une amyotrophie diffuse s'instaure pendant la 1^{re} décennie, contrastant avec une force musculaire des membres relativement préservée, surtout au niveau distal. Néanmoins il existe un schéma sélectif de faiblesse et d'amyotrophie, touchant les muscles les plus axiaux (ceintures), les adducteurs des cuisses et le muscle

de celui des myopathies congénitales. Un aspect de myopathie à multimini-cores est classique [Fereiro *et al*]. Le terme « séléno- pathies » est souvent utilisé pour rassembler ces différentes formes histo-

couturier, se traduisant par un cou grêle très long et un aspect de la loge interne des cuisses « en parenthèse ». Une légère faiblesse faciale et une voix nasonnée sont aussi classiques.

Le diagnostic peut être suspecté sur la présentation clinique très singulière après quelques années d'évolution : enraidissement marqué du rachis cervico-dorsal, atteinte respiratoire restrictive sévère impliquant le diaphragme, amyotrophie diffuse, le tout contrastant avec une assez bonne autonomie motrice [Schara *et al* ; Scoto *et al*]. Le syndrome de la colonne raide est une entité clinique hétérogène rapportée dans différentes maladies musculaires (DMC, myopathies congénitales, dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, laminopathies...). Cependant, la DMC avec *rigid spine* de type 1 présente une atteinte cervico-axiale sélective sans contracture significative des membres bien caractéristique. Il n'y a pas d'atteinte centrale ni de cardiomyopathie primitive dans la RSMD1. Par contre, une atteinte cardiaque peut compliquer l'insuffisance respiratoire. Les CK sont normales ou légèrement élevées. L'IRM musculaire retrouve un pattern spécifique, à l'inverse de ce qui est observé dans l'UCMD : les muscles postéro-latéraux des cuisses sont peu ou pas affectés, tandis que le *sartorius*, toujours épargné dans l'UCMD, est précocement anormal (fig. 5) [Mercuri *et al*, 2007]. La technique d'IRM corps entier montre une atrophie sélective des muscles sterno-cléido-mastoïdiens [Quijano-Roy *et al*, 2012]. L'étude de la biopsie musculaire n'est pas toujours en faveur d'une dystrophie musculaire, en particulier les 1^{res} années et peut montrer des altérations peu ou pas spécifiques. Des lésions dystrophiques avec fibrose endo- et périnysiale très marquée, surtout des muscles paraspinaux, peuvent être observées. L'aspect peut être celui d'une myopathie congénitale de type multi minicores, mais aussi d'une myopathie avec disproportion congénitale du calibre des fibres, myopathie avec corps de Mallory. Ces différents aspects histologiques sont des variantes alléliques du gène *SEPN1* avec un phénotype clinique univoque. Il n'existe pas de marqueur immunohistochimique spécifique. La confirmation diagnostique repose totalement sur les analyses du gène *SEPN1* avec identification d'une mutation pathogène sur chaque allèle.

• DMC par mutation du gène *LMNA* (L-CMD)

Individualisée en 2008, cette forme particulière de DMC (fig. 6) appartenant au groupe des laminopathies, est liée à des mutations du gène *LMNA* codant les lamines A/C [Quijano-Roy *et al*, 2008]. Celles-ci sont des protéines jouant un rôle important dans l'architecture de l'enveloppe nucléaire par leur structure tridimensionnelle, mais aussi dans l'organisation de la

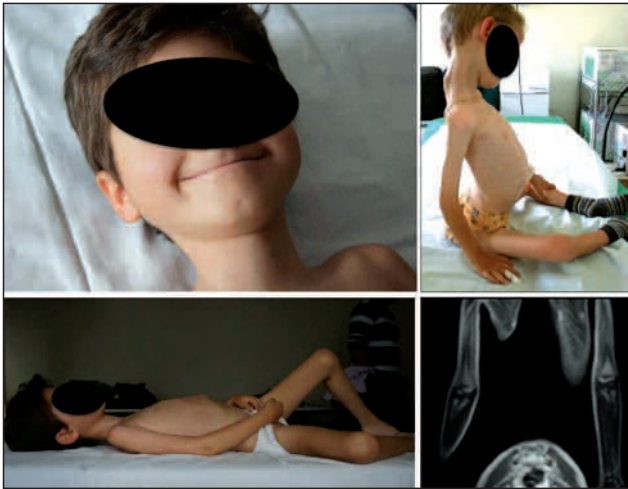


Figure 6
L-CMD.
DMC par mutation du gène *LMNA*. Notez la « tête tombante », l'hyperlordose, l'aplatissement du thorax.

de façon isolée ou associée [EDMD2 et EDMD3, LGMD1B, CMD1A, CMT2B1, syndromes lipodystrophiques, syndromes de vieillissement accéléré] (Ben Yaou *et al* ; Bonne *et al*). La DMC liée aux lamines A/C représente la forme la plus sévère du spectre clinique des laminopathies du muscle squelettique. Toutes les L-CMD rapportées à ce jour sont liées à des mutations dominantes *de novo* du gène *LMNA*.

La présentation clinique est caractérisée par deux tableaux de gravité différente [Quijano-Roy *et al*, 2008 ; Ben Yaou *et al* ; Bonne *et al*]. Dans la forme la plus sévère, les enfants sont symptomatiques dès la naissance avec très peu de mouvements spontanés et des acquisitions posturales et motrices très limitées. Chez d'autres, la maladie ne débute que durant la 1^{re} ou 2^e année de vie. Initialement, les acquisitions posturales et motrices sont quasi normales : tenue de tête, station assise et même dans certains cas marche autonome. Au cours des 2 premières années, ils développent une faiblesse progressive et surprenante du cou entraînant une « tête tombante ». Ils sont incapables de maintenir la tête droite et de ramper, mais ils peuvent s'asseoir et marcher. L'évolution est lentement progressive pendant la 1^{re} décennie. Elle est marquée par l'extension de la faiblesse axiale avec une hyperlordose dorsale et lombaire, une faiblesse proximale des membres supérieurs et distale des membres inférieurs. Un enraidissement du rachis s'installe, accompagné de rétractions tendineuses essentiellement des membres inférieurs, en particulier des tendons d'Achille. Contrairement à l'EDMD « classique », les coudes sont épargnés dans la L-CMD. Dans tous les cas, il existe une insuffisance respiratoire restrictive progressive avec un thorax plat. Une ventilation assistée continue est nécessaire dès la 2^e année dans les formes néonatales les plus sévères et au cours des 2 premières décades dans le phénotype plus tardif de type « tête tombante ». Une atteinte cardiaque est rare,

mais possible dès les 1^{res} années dans les formes sévères. Il s'agit principalement de troubles du rythme et des cas de mort subite ont été rapportés chez de jeunes enfants. Comme dans toutes les laminopathies musculaires, il existe un risque quasi certain de manifestations cardiaques au cours de l'évolution dans les 1^{res} décades (troubles du rythme et de la conduction, cardiomyopathie) justifiant une surveillance régulière. Il est fréquent d'observer chez les patients L-CMD une absence diffuse de tissu sous cutané, visible à l'IRM, en faveur d'une lipoatrophie. Aucune atteinte clinique du SNC n'a été rapportée. Un cas avec un hypersignal focal de la substance blanche cérébrale « apparemment non spécifique » à l'IRM et cliniquement asymptomatique a été décrit [Hattori *et al*].

Le diagnostic peut être cliniquement suspecté tant le phénotype est particulier : forme quasi akinétique néonatale ou syndrome de la tête tombante durant les 2 premières années. L'augmentation des CK est variable, mais en général autour de 3 à 4 fois la normale voire plus [Quijano-Roy *et al*, 2008]. L'IRM musculaire corps entier, réalisée chez de jeunes patients atteints d'une forme de L-CMD sévère, montre une infiltration adipeuse et une atrophie diffuse épargnant sélectivement les psoas, les muscles de l'avant-bras, du cou et de la tête. Dans les formes moins sévères, le profil d'atteinte des membres inférieurs spécifique des laminopathies, touchant les vastes latéraux, les soléaires et les gastrocnémiens médians est retrouvé [Mercuri *et al*, 2010 ; Quijano-Roy *et al*, 2012]. L'analyse histopathologique montre, dans environ 50% des cas, un aspect dystrophique sinon des modifications minimales et non spécifiques. L'immunohistochimie des lamines A/C n'est pas contributive. L'immunodétection de la mérosine et du collagène VI est normal par contre, il peut être observé un marquage irrégulier de l' α -dystroglycane et des bandes anormales de calpaïne-3. Récemment, a été rapportée une famille avec deux enfants atteints d'une L-CMD liée à une mutation dominante transmise par mosaïcisme germinale. La récurrence dans une même fratrie avec des parents indemnes, associée à une consanguinité familiale, orientait à tort vers une transmission récessive [Makri *et al*]. Le diagnostic doit être confirmé par l'identification d'une mutation pathogène dans le gène *LMNA*.

Stratégie diagnostique
La complexité des DMC et leur diversité imposent une démarche diagnostique rigoureuse (fig. 7, p. 34). La connaissance des signes d'appel et des particularités cliniques de certaines formes de DMC est incontournable pour orienter les explorations pertinentes permettant de confirmer, non seulement le diagnostic de DMC mais aussi d'en préciser le type et l'origine

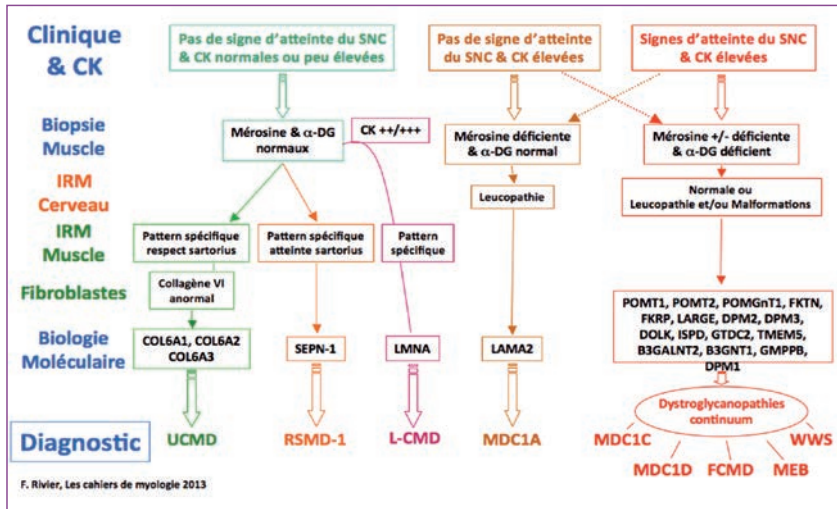


Figure 7
Arbre décisionnel diagnostique dans les DMC.
Les couleurs correspondent à celles de la figure 1 (p. 27) concernant les protéines impliquées.

moléculaire. Les données évolutives sont importantes à connaître et à rechercher. Certains éléments cliniques ou issus des explorations (IRM et biopsie musculaires) peuvent apparaître ou évoluer au cours des années et ne devenir informatifs qu'avec le temps. Les signes d'appel d'une DMC (hypotonie, retard postural et moteur, troubles de la succion/déglutition et respiratoires, troubles orthopédiques...) sont communs à d'autres maladies neuromusculaires s'avérant être des diagnostics différentiels à évoquer : maladie de Steinert congénitale, amyotrophies spinales infantiles, syndromes myasthéniques congénitaux, maladie de Pompe, myopathies congénitales où il existe un chevauchement avec les DMC. Des CK élevées sont souvent synonymes de DMC, mais sont aussi retrouvées dans la maladie de Pompe et quelquefois dans les amyotrophies spinales (inférieures à 1000 UI/l). Pour le diagnostic d'une DMC, trois grandes situations peuvent être schématiquement définies en fonction de deux paramètres simples, à savoir l'existence ou non de signes cliniques d'atteinte du système nerveux central et le taux des CK.

• Absence de signe clinique d'atteinte centrale et CK normales ou peu élevées

Deux principaux diagnostics sont à envisager : l'UCMD et la RSMD1 dans lesquelles un enraidissement du rachis survient au cours de l'évolution. Une hypertaxité distale contrastant avec des rétractions progressives d'évolution centrifuge des principales articulations des membres oriente vers une UCMD. L'atteinte prédominante du rachis cervico-thoracique est caractéristique du RSMD1. La possibilité d'une L-CMD doit aussi être envisagée, mais en général les CK sont nettement élevées. L'IRM musculaire est particulièrement intéressante, car elle montre un profil d'atteinte différent en fonction des trois diagnostics évoqués, mais elle n'est pas toujours précocement informative. Il semble pré-

férable de la réaliser avant une éventuelle biopsie, l'analyse histologique musculaire étant souvent peu spécifique, contrairement à l'IRM musculaire. La nécessité d'une biopsie musculaire et/ou d'une biopsie de peau sera discutée avant de cibler l'enquête moléculaire. Devant un tableau clinique et *a fortiori* d'IRM musculaire compatible avec une UCMD, il est préférable d'effectuer une biopsie de peau pour analyser le collagène VI à partir d'une culture de fibroblastes. La diminution de sécrétion du collagène VI est plus facile à évaluer à partir de ce matériel cellulaire que de la biopsie musculaire. C'est une étape incontournable compte tenu de la difficulté d'analyse et d'interprétation des 3 gènes *COL6* actuellement connus (Briñas *et al*, 2010). Si la présentation clinique est caractéristique d'un RSMD1 ou d'une L-CMD, l'analyse en

biologie moléculaire des gènes *SEPN1* et *LMNA* peut être réalisée sans passer nécessairement par la biopsie musculaire, surtout si l'IRM musculaire confirme les données cliniques.

• Absence de signe clinique d'atteinte centrale et CK nettement élevées

Le 1^{er} diagnostic à évoquer est une MDC1A. Une dystroglycanopathie est aussi possible ainsi qu'une laminopathie. L'existence d'une amyotrophie très précoce est constante dans la MDC1A. Au contraire, il est souvent observé une hypertrophie musculaire relative, notamment des mollets, dans les dystroglycanopathies. L'atteinte très précoce avec akinésie ou plus tardive avec tête tombante est caractéristique d'une L-CMD. La biopsie musculaire est indispensable pour analyser la mérosine et l' α -dystroglycane. L'enquête moléculaire ciblée se poursuivra selon ce résultat. L'IRM cérébrale est le plus souvent nécessaire, malgré l'absence de signe clinique d'atteinte centrale, à la recherche d'une leucopathie et/ou de malformations (corticales ou cérébelleuses) pouvant être asymptomatiques, en particulier chez le nourrisson. L'IRM musculaire est importante si l'on suspecte une laminopathie (L-CMD) dont la sémiologie est caractéristique dans les formes précoces très sévères.

• Présence de signes cliniques d'atteinte centrale et CK nettement élevées

Le diagnostic le plus vraisemblable est une dystroglycanopathie. Certains cas de MDC1A peuvent aussi présenter des signes cliniques d'atteinte centrale (troubles cognitifs, épilepsie). L'analyse de la mérosine et surtout de l' α -dystroglycane à partir de la biopsie musculaire est déterminante. L'IRM cérébrale est aussi importante. Si l'analyse de la biopsie musculaire oriente vers une dystroglycanopathie, il faut envisager l'étude successive des gènes impliqués dans le groupe des dystroglycanopathies secondaires.

Cette démarche ne permet pas d'établir un diagnostic moléculaire précis dans tous les cas. Malgré une enquête rigoureuse et des investigations optimales, pas moins de 50% des DMC resteraient sans diagnostic précis. Les progrès en biologie moléculaire, avec les nouvelles générations de séquenceurs, devraient améliorer le rendement du diagnostic dans les DMC (Lim *et al.*).

La réalisation d'un bilan cardiologique et respiratoire doit être systématique dans une DMC, non seulement dans le cadre de l'évaluation et du suivi, mais aussi à titre diagnostique. L'existence d'une cardiomyopathie oriente vers une dystroglycanopathie ou une laminopathie (L-CMD). La présence de troubles du rythme et/ou de la conduction, le plus souvent décalés par

rapport aux 1^{ers} signes, est caractéristique des laminopathies. Ces troubles seront à surveiller régulièrement tout au long de l'évolution d'une L-CMD. Dans la RSMD1, il existe une atteinte respiratoire sévère et particulière avec une faiblesse diaphragmatique et des apnées centrales.

Résumé

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) représentent un vaste groupe de maladies musculaires génétiquement déterminées, définies initialement par un début précoce avant l'âge de la marche et un aspect dystrophique à l'examen myopathologique. Actuellement, leur définition est moins restrictive. Il existe un continuum clinique avec des dystrophies des ceintures de début plus tardif et des aspects histomorphologiques les rapprochant des myopathies congénitales. On distingue 9 formes de DMC, classées dans 6 groupes distincts selon la localisation et/ou la fonction de la protéine impliquée, dépendant de 26 gènes différents. La maladie d'Ullrich ou UCMD (collagénopathie liée à 3 gènes : COL6A1, COL6A2, COL6A3), les dystroglycanopathies secondaires (par trouble de la glycosylation de l' α -dystroglycane impliquant 16 gènes) et la DMC mérosine négative ou MDC1A (mérosinopathie due à des mutations d'un seul gène, LAMA2) sont les plus courantes. Le syndrome de la colonne raide ou *rigid spine syndrome* de type 1 ou RSMD1 (sélénoopathie par mutation du gène SEPNI) et la L-CMD (laminopathie impliquant le gène LMNA) font aussi partie des formes classiques. Des particularités cliniques, l'élévation ou non des CK plasmatiques et la présence ou non de signes d'atteinte clinique du SNC, permettent un premier niveau d'orientation diagnostique. En fonction de ces éléments, une IRM musculaire et/ou cérébrale, une biopsie de muscle et/ou de peau seront à discuter pour orienter l'enquête moléculaire permettant un diagnostic précis.

Mots Clés : dystrophies musculaires congénitales (DMC) - collagénopathies - dystroglycanopathies - mérosinopathies - sélénoopathies - laminopathies

REFERENCES

Allamand V. et al, *Skelet Muscle*, 2011, 1 : 30
 Barone R. et al, *Ann Neurol*, 2012, 72 : 550-58
 Beltrán-Valero de Bernabé D. et al, *Am J Hum Genet*, 2002, 71 : 1033-43
 Ben Yaou R. et al, *Les Cahiers de Myologie*, 2010, 3 : 24-33
 Bonne G. et al, *Handb Clin Neurol*, 2013, 113 : 1367-76
 Briñas L. et al, *Ann Neurol*, 2010, 68 : 511-20
 Brockington M. et al, *Am J Hum Genet*, 2001, 69 : 1198-1209
 Buysse K. et al, *Hum Mol Genet*, 2013, 22 : 1746-54
 Carss J.K. et al, *Am J Hum Genet*, 2013, 93 : 29-41
 Cirak S. et al, *Brain*, 2013, 136 : 269-81
 Clement E.M. et al, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 522-27
 Ferreiro A. et al, *Am J Hum Genet*, 2002, 71 : 739-49
 Geranmayeh F. et al, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 : 241-50
 Godfrey C. et al, *Brain*, 2007, 130 : 2725-35
 Godfrey C. et al, *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21 : 278-85
 Hara Y. et al, *N Engl J Med*, 2011, 364 : 939-46
 Hattori A. et al, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 149-51
 Hayashi Y.K. et al, *Nat Genet*, 1998, 19 : 94-97
 Helbling-Leclerc A. et al, *Nat Genet*, 1995, 11 : 216-18
 Hicks et al, *Neurology*, 2008, 70 : 1192-99
 Kobayashi K. et al, *Nature*, 1998, 394 : 388-92
 Lamer S. et al, *Radiology*, 1998, 206 : 811-16
 Lefeber D.J. et al, *PLoS Genet*, 2011, 7 : e1002427
 Lefeber D.J. et al, *Am J Hum Genet*, 2009, 85 : 76-86
 Lim B.C. et al, *Neuromuscul Disord*, 2013, 23 : 337-44
 Longman C. et al, *Hum Mol Genet*, 2003, 12 : 2853-61

Abstract

Congenital muscular dystrophies (CMD) are a large group of genetically determined muscular diseases, initially defined by an early onset before the age of walking and dystrophic changes on myopathologic analyses. Currently, their definition is less restrictive with, a clinical continuum with limb-girdle muscular dystrophies, and closer histomorphological aspects with congenital myopathies. We distinguish 9 different forms of DMC, classified in 6 different groups depending on the location and / or function of the protein involved, on the control of 26 different genes. Ullrich's disease, UCMD, [collagenopathy involving three different genes : COL6A1, COL6A2, COL6A3] ; secondary dystroglycanopathies (by abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan involving 16 different genes) ; and DMC merosin negative, MDC1A, [merosinopathy secondary to mutations in a unique gene, LAMA2] ; represent the three most common forms. Rigid spine syndrome type 1, RSMD1, [selenopathy secondary to SEPNI gene mutation] and L-CMD [laminopathy involving LMNA gene] are also part of the most current forms. Clinical features, plasmatic creatine kinase elevation or not, the presence or absence of clinical signs of central nervous system involvement, allow a first level of diagnostic pathway. According to these elements, muscle and/or cerebral MRI, muscle and/or skin biopsy, will be discussed to guide the molecular investigations that will allow accurate diagnosis.

Keywords : congenital muscular dystrophies (CMD) - collagenopathies - dystroglycanopathies - merosinopathies - selenopathies - laminopathies

Makri S. et al, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19 : 26-8
 Manzini M.C. et al, *Am J Hum Genet*, 2012, 91 : 541-47
 Mathews et al., *Neurology*, 2011, 76 : 194-95
 Mercuri E. et Muntoni F., *Ann Neurol*, 2012, 72 : 9-17
 Mercuri E. et al, *Ann Neurol*, 2010, 67 : 201-8
 Mercuri E. et al, *J Magnet Res Imag*, 2007, 25 : 433-40
 Mercuri E. et al, *Neurology*, 2009, 72 : 1802-9
 Mercuri E. et al, *Neuromuscul Disord*, 2005, 15 : 303-10
 Mitsuhashi S. et al, *Am J Hum Genet*, 2011, 88 : 845-51
 Moore C.J. et Winder S.J., *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : 959-65
 Muntoni F. et Voit T., *Neuromuscul Disord*, 2004, 14 : 635-49
 Nadeau A. et al, *Neurology*, 2009, 73 : 25-31
 Okada M. et al, *Neurology*, 2007, 69 : 1035-42
 Quijano-Roy S. et al, *Ann Neurol*, 2008, 64 : 177-86
 Quijano-Roy S. et al, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 : S68-84
 Roscioli T. et al, *Nat Genet*, 2012, 44 : 581-85
 Schara U. et al, *J Paediatr Neurol*, 2008, 12 : 224-30
 Scoto M. et al, *Neurology*, 2011, 76 : 2073-8
 Sparks S. et al, *Gene Reviews*, 1993-2001, updated 2012 [Internet]
 Stevens E. et al, *Am J Hum Genet*, 2013, 92 : 354-65
 Tomé F.M. et al, *C R Acad Sci III*, 1994, 317 : 351-57
 van Reeuwijk J. et al, *J Med Genet*, 2005, 42 : 907-12
 Vuillaumier-Barrot S. et al, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19 : 182-8
 Vuillaumier-Barrot S. et al, *Am J Hum Genet*, 2012, 91 : 1135-43
 Wells L., *J Biol Chem*, 2013, 288 : 6930-35
 Willer T. et al, *Nat Genet*, 2012, 44 : 575-80
 Yang A.C. et al, *Mol Genet Metab*, 2013, In Press
 Yoshida A. et al, *Dev Cell*, 2001, 1 : 717-24

DMC et α -dystroglycanopathie : un nouveau gène identifié

TUY NGA BRIGNOL

COMMENTAIRE

Les défauts de glycosylation de l' α -dystroglycane (α -DG), une composante du complexe de la dystrophine et des protéines associées, sont liés à de nombreuses mutations (déjà identifiées ou supposées) dans plusieurs glycosyltransférases. Une collaboration internationale a mis en évidence le rôle de la β -1,3-N-acétylgalactosaminyltransférase 2 (B3GALNT2) dans la glycosylation des α -DG. Les chercheurs ont montré que les mutations de *B3GALNT2* peuvent causer des dystrophies musculaires congénitales (DMC) avec atteinte cérébrale. Chez deux patients présentant une dystroglycanopathie avec lésions cérébrales, des mutations dans le gène *B3GALNT2* ont été identifiées par séquençage de l'exome. Une étude ultérieure d'une cohorte de patients atteints de dystroglycanopathies avec implication structurale du cerveau a pu mettre en évidence les mêmes mutations dans quatre cas supplémentaires. Par cytométrie de flux et immunocytochimie, les auteurs ont démontré que la fonction de glycosylation de la dystroglycane chez ces personnes est réduite dans les fibroblastes et les muscles (si disponibles). La transférase B3GALNT2 se trouve dans le réticulum endoplasmique et cette localisation est perturbée en présence de certaines mutations faux sens. Afin de confirmer le rôle du gène *B3GALNT2*, les auteurs ont inhibé ce gène (*knockdown*) chez le poisson-zèbre. Ils ont pu induire une réduction de la glycosylation de l' α -DG, le même phénotype de DMC avec motilité réduite ainsi que des anomalies cérébrales et musculaires.

Stevens E, Carss KJ, Cirak S, Foley AR, Torelli S, Willer T, Tambunan DE, Yau S, Brodd L, Sewry CA, Feng L, Haliloglu G, Orhan D, Dobyns WB, Enns GM, Manning M, Krause A, Salih MA, Walsh CA, Hurles M, Campbell KP, Manzini MC, UK10K Consortium, Stemple D, Lin YY, Muntoni F, *Mutations in B3GALNT2 Cause Congenital Muscular Dystrophy and Hypoglycosylation of α -Dystroglycan*, *Am J Hum Genet*, 2013, 92(3) : 354-65

L'hypoglycosylation réduit la capacité des α -DG à lier la laminine et d'autres ligands de la matrice extracellulaire. Elle est responsable de la pathogenèse d'un sous-ensemble des dystrophies musculaires génétiques connues sous le nom de dystroglycanopathies. Ce 13^e gène, B3GALNT2, impliqué dans les dystroglycanopathies illustre un des succès du séquençage de l'exome avec analyse fonctionnelle pour identifier de nouvelles mutations. Les dystroglycanopathies des six familles porteuses de mutations *B3GALNT2* sont caractérisées par une atteinte constante de la structure du cerveau avec dans certains cas plus graves, une atteinte oculaire. Ce gène code une enzyme, la B3GALNT2 qui participe à une étape de la glycosylation de l' α -DG (transfert de la N-acétyl-galactosamine à la N-acétylglucosamine). Le spectre de gravité chez les personnes porteuses de mutations *B3GALNT2* varie, allant du syndrome sévère de Walker-Warburg aux cas plus bénins des syndromes MEB-like (*Muscle-Eye-Brain*) et FCMD-like (*Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy*). En terme de corrélation génotype/phénotype, les mutations avec perte de fonction bi-alléliques sont associées à des formes plus sévères. Cette nouvelle identification génétique permet de mieux comprendre la complexité de la glycosylation de l' α -DG ainsi que les mécanismes pathologiques qui sous-tendent les phénotypes impliquant muscle et cerveau dans les dystroglycanopathies. Il y a sans doute d'autres gènes candidats impliqués dans cette voie métabolique car près de 50% des alphadystroglycanopathies sont orphelines de gènes.

Tuy Nga Brignol
AFM-Téléthon, Evry
tnbrignol@afm.genethon.fr

SMC : identification de deux nouveaux gènes *ALG2* et *ALG14*

TUY NGA BRIGNOL

COMMENTAIRE

A ce jour, au moins 16 gènes, dont les mutations peuvent entraîner un syndrome myasthénique congénital (SMC), ont été identifiés. Il existe encore de nombreux cas (près de 50%) pour lesquels la cause génétique reste inconnue, plus particulièrement ceux qui présentent une faiblesse musculaire proximale de type « ceintures ». Une collaboration internationale a permis d'identifier, par analyse de liaison et séquençage de l'exome et du génome entiers, deux nouveaux gènes en cause dans les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) de type « ceintures » : les gènes *ALG2* et *ALG14*, tous deux impliqués dans la voie de la glycolysation de protéines liées à l'asparagine. Le gène *ALG14* code la protéine ALG14. Par analogie avec la levure, ALG14 formerait avec les protéines ALG13 et DPAGT1 un complexe multi-glycosyltransférase intervenant dans les premières étapes de la N-glycosylation. DPAGT1 est une autre protéine en

L'implication des gènes *DPAGT1*, *ALG14* et *ALG2* dans les SMC confirme l'importance de la glycosylation des protéines liées à l'asparagine pour un bon fonctionnement de la jonction neuromusculaire. De nombreuses liaisons ou protéines membranaires sont modifiées par l'ajout de glycanes, ceci pouvant être un élément crucial dans le pliage, le transport intracellulaire ainsi que dans la stabilité même de ces protéines. L'erreur diagnostique dans les SMC est de nouveau illustrée par le cas des sœurs chez qui les mutations *ALG14* ont été identifiées. Considérées initialement comme atteintes de myasthénie auto-immune séronégative, elles avaient été traitées inutilement par corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérese et thymectomie.

LU POUR VOUS

cause dans les SMC, catalysant les deux premières étapes de la N-glycosylation des protéines liées à l'asparagine. Les chercheurs ont montré que ALG14 est présente majoritairement dans les plaques motrices des muscles. En inhibant le gène ALG14 avec des siARN, ils ont observé une réduction de l'expression des récepteurs musculaires de l'acétylcholine dans les membranes des cellules humaines embryonnaires en culture. Le gène ALG2, quant à lui, code la protéine ALG2, une protéine transmembranaire dont le site actif est situé dans le cytoplasme. ALG2 est une transférase catalysant aussi les premières étapes de la voie de glycosylation liée à l'asparagine. Des mutations dans le gène ALG2 ont été identifiées dans deux familles avec une nette diminution de l'expression d'ALG2, à la fois dans le muscle des patients et dans des cultures cellulaires.

Cossins J, Belaya K, Hicks D, Salih MA, Finlayson S, Carboni N, Liu WW, Maxwell S, Zoltowska K, Farsani GT, Laval S, Seidhamed MZ; WGS500 consortium, Donnelly P, Bentley D, McGowan SJ, Müller J, Palace J, Lochmüller H, Beeson D, Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14, Brain, 2013, 136(Pt 3) : 944-56

Tuy Nga Brignol
AFM-Téléthon, Evry
tnbrignol@afm.genethon.fr

De plus en plus d'arguments laissent penser qu'une partie des SMC s'intègrent dans un éventail plus large de maladies en rapport avec un défaut de la glycosylation (CDG pour *congenital disorders of glycosylation*). Ce groupe de maladies touche volontiers différents organes avec très fréquemment une hypotonie au premier plan. Il est probable que d'autres gènes codant des composants de la voie de la N-glycosylation liée à l'asparagine seront associés à des SMC ou à un défaut de transmission neuromusculaire dans le cadre des syndromes systémiques des CDG. Ces résultats suggèrent également que le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase pourrait améliorer la fonction musculaire dans les maladies congénitales de la glycosylation. Cette découverte confirme la puissance actuelle des approches génétiques par séquençage à haut débit.

Préclinique

DMD : création d'un modèle animal porcin

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Un modèle porcin a été obtenu par ablation de l'exon 52 du gène de la dystrophine comme modèle animal de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Les premiers animaux obtenus présentent dès la naissance de forts taux de créatine kinase, une mobilité réduite et développent des signes dystrophiques de manière accélérée jusqu'aux environs de trois mois. A ce stade, ils souffrent prématurément d'insuffisance respiratoire fatale. Chez certains animaux, en corrélation avec leur poids de naissance, l'atteinte est particulièrement précoce avec décès en période périnatale. Conséquence de la délétion de l'exon 52, de l'introduction d'un décalage du cadre de lecture et de plusieurs codons stop, la dystrophine est absente des muscles squelettiques et les protéines associées sont réduites. L'atteinte pathologique est semblable à celle observée chez l'Homme, avec prédominance aux muscles diaphragmatique, intercostaux, laryngés et tricipitaux. Les muscles sont pâles et décolorés. Des variations dans la taille, la structure et la répartition des fibres sont observées : grosses fibres rondes hypertrophiques, fibres branchées, amas de fibres nécrotiques, fibres hypercontractées, groupes de petites fibres en régénération, fibres centronucléées. Une fibrose interstitielle et des infiltrations inflammatoires sont également présentes. L'utrophine est davantage exprimée à trois mois qu'à la naissance. La mobilité des animaux est restreinte dans tous les rythmes de déplacement [pas, trot, galop]. La démarche est raide et la faiblesse se traduit par une incapacité à escalader une petite plateforme. Les comparaisons transcriptomiques entre les profils humain et porcin mettent en évidence des ressemblances avec les animaux de trois mois, mais des différences avec les animaux nouveau-nés.

Klymiuk N, Blutke A, Graf A, Krause S, Burkhardt K, Wuensch A et al, Dystrophin-deficient pigs provide new insights into the hierarchy of physiological derangements of dystrophic muscle, Hum Mol Genet, 2013 [Epub ahead of print]

Le porc est un modèle animal de choix pour la recherche biomédicale car il présente avec l'Homme des ressemblances quant à la taille, la physiologie et le régime alimentaire. Sur le plan immunologique animal/Homme, il est plus proche de l'Homme que la Souris ou le Chien. Les animaux obtenus présentent un phénotype et des caractéristiques fonctionnelles « DMD-like », mais en mode accéléré, ce qui pourrait constituer un avantage pour des évaluations thérapeutiques. La mutation utilisée est d'ailleurs accessible aux stratégies de saut d'exon. Le schéma d'expression de l'utrophine est comparable à celui des patients ; son absence en période périnatale pourrait expliquer la gravité de la pathologie développée par les animaux de plus gros poids. La croissance et la mobilité des porcs sont très accélérées par rapport à celles des enfants nouveau-nés et ces différences peuvent accentuer la vulnérabilité des fibres aux dommages précoces. Le porc, cependant, reste un modèle quadrupède et utilise ses groupes musculaires différemment de l'Homme. Dans cette première étude, tous les muscles n'ont pas encore été étudiés. De manière surprenante, le muscle cardiaque semble être épargné par la maladie, peut-être du fait de la rapidité d'évolution. La colonie d'animaux est encore petite, mais ce modèle pourrait constituer une alternative aux modèles de chiens dystrophiques, du fait d'une plus grande proximité physiologique avec l'être humain.

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

Correction du gène de la dystrophine par des nucléases TALENs

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Une nouvelle catégorie de nucléases, les TALENs (*Transcription Activator-Like Effector Nucleases*), permet de rétablir le cadre de lecture d'un gène muté de la dystrophine *in vitro* et d'obtenir l'expression d'une protéine tronquée. Les TALENs sont des protéines artificielles induisant une altération ciblée des gènes dans une grande variété de types cellulaires et d'organismes. Ces protéines comportent une partie de liaison à l'ADN (pouvant être conçue efficacement de manière assez rapide et codifiée) et une nucléase non spécifique d'origine bactérienne capable de couper le double brin d'ADN. Un couple de TALENs détermine une section génique ; les nucléases se dimérisent et provoquent une coupure dont la réparation naturelle est exploitée dans ce travail. Le mécanisme de jonction des extrémités non homologues (NHEJ) entraîne des micro-insertions ou des micro-délétions stochastiques qui décalent le cadre de lecture, pouvant ainsi remettre en phase un cadre altéré par une mutation. Les auteurs ont conçu et validé un couple de TALENs, ciblant le gène de la dystrophine en amont d'une mutation située sur l'exon 51 laquelle introduit des codons stop. Ils l'ont transfecté sous forme de plasmide dans les myoblastes en culture d'un patient. Ces TALENs entraînent des modifications spécifiques (essentiellement des délétions décalant le cadre de lecture) avec restauration de l'expression de la dystrophine. L'approche est efficace dans d'autres types de cellules (fibroblastes) susceptibles d'être convertis vers la myogénèse *in vitro*. Aucune cytotoxicité n'a été mise en évidence, que ce soit par analyses *in silico* comme par séquençage des exomes.

Ousterout DG, Perez-Pinera P, Thakore PI, Kadi AM, Brown MT, Qin X, et al, Reading frame correction by targeted genome editing restores dystrophin expression in cells from Duchenne muscular dystrophy patients, Mol Ther, 2013, 21(9) : 1718-26

Ce nouveau système de nucléases par son efficacité, sa relative facilité de conception et d'utilisation (donc par sa vulgarisation) ouvre des perspectives à de nombreux laboratoires. Il ne nécessite pas forcément de matériel génétique complémentaire. Il est efficace à tous les stades du cycle cellulaire et permet une intervention « robuste » et permanente. Les mécanismes de réparation sont nombreux, en dehors de la NHEJ utilisée dans ce travail. Diverses applications sont en développement : création de modèles animaux ou végétaux, création de modèles cellulaires de pathologies, conception de facteurs de transcription artificiels, inactivation de gènes morbides, utilisation thérapeutique directe ou en combinaison avec des approches cellulaires autologues... Lorsque des protéines tronquées se révèlent fonctionnelles, il n'est pas obligatoirement nécessaire de reconstituer un gène complet pour obtenir une correction thérapeutique, comme l'a illustré le succès de la stratégie de saut d'exon. Cet article rapporte le premier exemple de restauration de l'expression d'une protéine à partir d'un gène endogène muté, en utilisant un mécanisme de réparation naturel sans addition de matériel génétique complémentaire. Naturellement des questions récurrentes se posent : quelle sera l'immunogénicité de ces protéines artificielles si elles doivent être utilisées à l'échelle d'un organisme ? Comment introduire ces protéines ou des systèmes les codant (ADNc, ARN) dans des cellules, à grande échelle ? Comment garantir leur action transitoire, une fois le gène ciblé modifié ? Cependant, la simplicité de conception et la « robustesse » de fonctionnement des TALENs devraient rapidement améliorer tous les types de manipulations géniques.

Clinique

Rôle de l'exercice dans les maladies neuromusculaires

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

Après un bref rappel sur les bénéfices d'un exercice musculaire chez les sujets sains et les risques éventuels encourus par les patients atteints d'une maladie neuromusculaire (MNM), cet article expose les diverses barrières à l'exercice chez ces patients : « cercle vicieux » du déconditionnement physique (inactivité physique, prise de poids, déficit musculaire des muscles de la statique), limitation des possibilités physiques fréquemment associée à une atteinte cardio-respiratoire, douleurs prédominantes au niveau des muscles les plus souvent sollicités au cours de l'exercice (rachis, membres inférieurs,

Le mérite de cette revue, bien étayée par une riche bibliographie, est d'attirer l'attention sur une prise en charge controversée dans les MNM, à savoir l'exercice physique. Les auteurs soulignent la difficulté à évaluer les études, leurs résultats contradictoires du fait des grandes variations du type d'exercices proposés (force, endurance, résistance...), de leur fréquence et de leur intensité, même si les durées d'étude sont identiques. De plus, la rareté des MNM et leur grande hétérogénéité rendent difficile l'obtention d'une cohorte

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

LU POUR VOUS

épaules), fatigue généralisée ainsi que musculaire. Les auteurs passent ensuite en revue les données de la littérature dans différentes pathologies : maladies du motoneurone (essentiellement la sclérose latérale amyotrophique SLA, mais aussi amyotrophie spinale et poliomyélite), maladie de Charcot-Marie-Tooth, myasthénie, dystrophie musculaire de Duchenne, dystrophie myotonique de Steinert, myopathie des ceintures liée au déficit en FKRP, dystrophie facio-scapulo-humérale, myosites inflammatoires et myopathies métaboliques. La dernière partie de cette revue présente les nouvelles approches (exercices ciblés et d'équilibre, massages, balnéothérapie, stimulations électriques, suppléments...). L'article se termine par des recommandations sur les modalités de l'exercice physique (visant à accroître progressivement à la fois l'intensité et la fréquence de l'exercice dans le temps) et sur des conseils pour les études à venir.

Yaacov Anziska et Alex Sternberg, Exercise in neuromuscular disease, Muscle Nerve, 2013, 48(1) : 3-20

suffisante. Certains investigateurs ont regroupé des myopathies différentes : il semble pourtant bien difficile de comparer l'évolution d'une dystrophinopathie et d'une pathologie métabolique. Parmi les études présentées pour les différentes pathologies, certaines sont encore en cours (SLA, poliomyélite, myasthénie, FSH...), d'autres portent sur l'Homme ou sur l'animal et intéressent l'entraînement des muscles périphériques ou respiratoires. Cette grande diversité empêchant toute comparaison entre les travaux doit inciter les futurs investigateurs à suivre quelques règles bien évidentes rappelées en fin d'article : étude de populations homogènes, randomisée ne comportant pas de sujets sains, études longitudinales, critères d'évaluation standardisés et protocoles d'entraînement uniformisés. En conclusion, l'exercice est bénéfique, mais avec une adaptation à chaque pathologie et sous surveillance.

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

Déficit en dystrophine et atteinte du système nerveux central

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Cette publication, revue de la littérature, a pour objectif de fournir une analyse critique et détaillée sur le fonctionnement cognitif, comportemental et psychosocial des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Concernant le fonctionnement intellectuel général, les résultats des études concordent depuis de nombreuses années. Elles mettent en évidence l'existence d'une déviation standard en dessous de la moyenne (Quotient Intellectuel autour de 85). Celle-ci n'est pas associée à des facteurs socio-économiques, pas plus qu'à la sévérité ou à l'évolution de la maladie. Ce déficit atteint particulièrement les performances verbales, vulnérabilité touchant l'ensemble de la population quel que soit le niveau intellectuel. Plus précisément les fonctions exécutives, l'attention, la mémoire de travail (empan verbal) et le rappel d'une histoire sont affectés indépendamment du fonctionnement intellectuel général, alors que la mémoire iconique et la mémoire non-verbale ne sont pas touchées. Le traitement des informations visuo-spatiales est en général préservé mais demanderait des études complémentaires. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que le profil neurocomportemental dans la DMD comporte des déficiences dans les interactions sociales. Certaines études ont mis en évidence l'existence d'une association entre la DMD et des troubles du spectre autistique.

Snowa WM, Andersonb JE, Jakobson LS, Neuropsychological and neuro-behavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy : a review, Neurosci Biobehav Re, 2013, 37(5): 743-52

Cette revue est la plus importante depuis la méta-analyse réalisée en 2005 (Cotton S. *et al, Dev Med Child Neurol*, 2005, 47: 257-6). Elle confirme les principaux domaines de difficultés (verbales) et de zones préservées (non verbales). La majorité des études indiquent toutefois une préservation du langage expressif et réceptif, ainsi que du traitement de l'information visuelle et spatiale. Plusieurs profils d'atteinte cognitive ont été précisés (Desguerre I. *et al, PLoS One*, 2009, 4(2) : e4347). Identifiables à partir de bilan neuropsychologique, ils servent de base à une prise en charge devant être précoce et adaptée (Desguerre I. *et al, Les Cahiers de Myologie*, 2012, 7 : 18-20). Par ailleurs, cette dernière revue tend à souligner l'existence d'un déficit primaire du langage verbal pesant défavorablement sur l'exercice des fonctions exécutives (mémoire de travail, planification de l'action, attention-inhibition, flexibilité). Si certaines incohérences entre les résultats sont signalées, elles découlent probablement du fait que, selon les études, les outils d'évaluation ainsi que les groupes contrôles sont différents (groupes atteints de SMA ou d'arthrite rhumatoïde juvénile...). Enfin, cette revue de la littérature confirme l'atteinte primaire du système nerveux central lors d'un déficit en dystrophine. Celle-ci est présente dans des zones cérébrales ayant un rôle dans les apprentissages et la mémoire (région temporale, hippocampe, cellules de Purkinje du cervelet). Ceci défie notre perception de la maladie comme étant strictement neuromusculaire.

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

DMD : A6MCT, outil de mesure chez les enfants non ambulants

TUY NGA BRIGNOL

COMMENTAIRE

Les essais thérapeutiques récemment développés dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) font appel à des critères d'évaluation explorant essentiellement les membres inférieurs comme le test de marche de six minutes. Des cliniciens néerlandais rapportent la mise au point d'un test d'endurance destiné aux enfants et adolescents atteints de DMD ayant perdu la marche ou sur le point de la perdre. Ce test de pédalage assisté sur bicyclette ergométrique de six minutes (A6MCT) est applicable tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Un système d'asservissement facilite l'utilisation chez des sujets disposant de peu de force musculaire résiduelle. Le A6MCT a été testé chez trente patients atteints de DMD dont douze en fauteuil roulant et chez 99 garçons sains (groupe contrôle). Dans ce dernier groupe, 23 garçons ont réalisé deux fois le A6MCT en l'espace de deux semaines et 70 ont en plus effectué le test de marche de six minutes (6MWT). Chez les garçons atteints de DMD, la Mesure de la Fonction Motrice (MFM) a aussi été effectuée. Il en résulte que le A6MCT est réalisable chez plus de 90% de tous les sujets testés. Chez les sujets contrôles, il s'avère reproductible et être corrélé au 6MWT. Chez les patients DMD, il est corrélé au degré de sévérité de la maladie. Le A6MCT est un outil de mesure intéressant pour le suivi des enfants atteints de maladies neuromusculaires ayant perdu la marche. Il pourrait trouver sa place dans les futurs essais thérapeutiques.

Actuellement, il n'existe pas de tests d'endurance appropriés disponibles pour les enfants atteints de maladies neuromusculaires (MNM) et ayant perdu la marche avant ou après l'âge de 3 ans. Dans cette étude, les auteurs ont montré que le test A6MCT permet d'évaluer au niveau des jambes et des bras, de façon fiable et reproductible, l'endurance chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans. C'est aussi le premier test à l'ergomètre qui peut être effectué chez les jeunes patients atteints de MNM en fauteuil roulant. L'assistance par un moteur permet à ceux atteints de faiblesse musculaire sévère (liée à la gravité de leur maladie) d'effectuer un test d'endurance sub-maximal. Ce test autorise la réalisation d'exercices d'endurance comparables à ceux exécutés par des garçons en bonne santé. Le A6MCT pour les bras est réalisable chez tous les enfants sains et malades sans exception. Le test pour les jambes a pu être pratiqué chez 99% de garçons sains et chez 97% de patients DMD. Les résultats préliminaires suggèrent que la valeur du seuil permettant de réaliser ce test pour les jambes chez les garçons atteints de DMD est un score total de MFM égal à environ 50%. D'après cette première étude de validation, le A6MCT est un outil de mesure prometteur pour surveiller la progression de la maladie et évaluer l'efficacité des traitements dans les essais cliniques chez les enfants atteints de faiblesse musculaire sévère ayant conservé une marche limitée ou en fauteuil roulant.

Tuy Nga Brignol
AFM-Téléthon, Evry
tnbrignol@afr.genethon.fr

Jansen M, de Jong M, Coes HM, Eggermont F, Van Alfen N, De Groot IJ, The assisted 6-minute cycling test to assess endurance in children with a neuromuscular disorder, Muscle Nerve, 2012, 46(4) : 520-30



© AFM/Luc Morvan

Margaret Buckingham : Médaille d'or 2013 du CNRS

La Médaille d'or 2013 du CNRS vient d'être attribuée à Margaret Buckingham pour ses travaux de biologie du développement. Ceux-ci, on le sait bien ici, ont porté particulièrement sur le développement embryonnaire des tissus musculaire et cardiaque et sur les mécanismes moléculaires et géniques de la différenciation myogénique.

Diplômée d'Oxford, elle avait sollicité en 1971 de François Gros l'autorisation de faire son stage post-doctoral chez lui, à l'Institut Pasteur. Entrée au CNRS en 1975, elle deviendra Directrice de recherche en 1981, Professeur à l'Institut Pasteur en 1992 et Membre de l'Académie des Sciences en 2005.

La Myologie, notre myologie, lui doit beaucoup non seulement pour ses résultats, mais aussi pour son enseignement et la formation de nombre d'entre nous.

Au-delà de notre amitié pour elle, cette récompense prestigieuse nous comble de joie, car elle honore une grande scientifique qui s'est impliquée profondément et depuis longtemps dans l'aventure scientifique de l'AFM.

Pr Michel Fardeau

Maladies neuromusculaires en Belgique : une déjà longue histoire...

PHILIPPE SOUDON, MICHEL TOUSSAINT

Loin des idéologies et des théories, la Belgique a souvent été, petite taille et complexité culturelle obligeant, un pays au sens pratique bien développé. Celui-ci se perçoit dans la prise en charge des malades neuromusculaires. Dès 1989, une première convention est signée avec les autorités sanitaires belges. Les pouvoirs publics prennent en charge les frais liés à la ventilation assistée. Dix ans plus tard, une nouvelle convention permet à tout patient atteint d'une maladie neuromusculaire de bénéficier non seulement de soins médicaux, mais aussi d'un éventail thérapeutique élargi.

En Belgique jusque dans les années 1980, la prise en charge des malades neuromusculaires a

Le programme « chirurgie-ventilation », une étape d'importance

Dès 1984, la situation change profondément. Le programme « chirurgie-ventilation » mis au point par les équipes d'Yves Rideau à Poitiers et de Bernard Glorion à Tours est mis en route dans un hôpital spécialisé du centre du pays. La chirurgie précoce de la scoliose (adaptée de Luque) y est développée. Cette même année, un dépistage préclinique de l'insuffisance respiratoire nocturne par monitoring O₂-CO₂ transcutané est lancé. Une assistance ventilatoire par respirateur volumétrique est systématiquement proposée, par trachéotomie, aux patients présentant une hypercapnie diurne. Dès l'année suivante, cette ventilation assistée est proposée, par voie nasale, aux patients atteints seulement d'une hypercapnie nocturne. Les respirateurs utilisés sont alors le Monnal-d® et le PLV-100®. Le programme « chirurgie-ventilation » répond manifestement à un besoin, les patients souhaitant en bénéficier sont nombreux. Un seul problème, mais d'importance : si la prise en charge de la scoliose est depuis longtemps couverte par l'assurance maladie (sécurité sociale), une absence totale de financements réservés à l'équipement en respirateurs est constatée. Il faut donc se diriger vers du sponsoring privé. Un grand journal du soir bruxellois y contribuera largement durant quelques années.

Une première convention impliquant les pouvoirs publics

L'annonce, au congrès de Tours en 1986, de l'identification par l'équipe de Kunkel du gène responsable de la maladie de Duchenne, le lancement du premier Téléthon français, en 1987, par Bernard Barataud et l'introduction, en 1988, de nouvelles techniques d'aide respiratoire (comme la percussion intrapulmonaire) auront une répercussion impor-



été certes « bienveillante », mais malheureusement assez limitée et fort peu structurée. S'étaient développées dans le pays, au hasard des soins prodigués aux patients atteints de

spina bifida et de poliomyélite, quelques consultations, surtout orthopédiques, acceptant les malades myopathes. L'implication d'autres spécialités médicales était alors très faible. L'accent était mis sur l'alignement correct des segments articulaires (appareillage de soutien, parfois chirurgie inspirée de celle du *spina bifida*), la prescription d'une chaise roulante et l'espoir d'entretien de la tonicité musculaire par la kinésithérapie. Avec un coût social élevé, un petit nombre de centres basait leur action sur les théories de Jean Demos relatives à l'intérêt de l'hydrothérapie chaude, itérative et précoce. Comme en France, certaines écoles adaptées aux enfants handicapés s'étaient équipées en ce sens.

Quelques très rares cas d'aide plus technique étaient rapportés, initiés le plus souvent par la rencontre fortuite entre un malade et un médecin, tous deux souvent membres d'une même famille. Sans analyses ADN, les « armes » du conseil génétique étaient encore imprécises.

© D.R.
L'équipe soignante d'un Centre de Référence neuromusculaire est largement pluridisciplinaire.

Philippe Soudon

MD, Spécialiste en Pédiatrie et en Réadaptation

Michel Toussaint

PT, PhD, Spécialiste en Thérapies Respiratoires, Centre de Référence Neuromusculaire, ZH Inkendaal, Bruxelles, Belgique
Michel.Toussaint@inkendaal.be

tante en Belgique. Les pouvoirs publics commencent à découvrir les malades neuromusculaires, les besoins quotidiens des patients et les possibilités de prise en charge. Les discussions entre les quelques responsables médicaux actifs dans le domaine et les autorités sanitaires belges aboutissent, en 1989, à la signature d'une première convention. Celle-ci établit que les pouvoirs publics prennent en charge les frais liés à la ventilation assistée. Par ailleurs, elle définit des critères médicaux très stricts de sélection des patients bénéficiaires et les conditions précises d'utilisation de la ventilation (modalités, durée). Elle prévoit des conditions strictes auxquelles devront répondre les centres hospitaliers habilités à mettre en oeuvre ces techniques, y compris un nombre minimal de patients, ainsi qu'une obligation de formation des familles et des professionnels. Cette convention a permis d'apporter une assistance aux malades, en évitant le recours excessif au secteur privé et ainsi, le risque d'un surcoût financier.

L'installation de la ventilation non invasive

Initialement, toute ventilation assistée était proposée par trachéotomie. La mise au point du masque nasal CPAP par l'Australien Colin Sullivan et son adaptation à la ventilation, par l'équipe Rideau-Delaubier-Bach à Poitiers, par Robert et Léger à la Croix Rousse de Lyon, vont changer rapidement la donne. Dès 1985, deux centres belges proposent d'administrer la ventilation nocturne par masque nasal, en réservant la trachéotomie aux patients également ventilés durant la journée. En 1993, une nouvelle étape est franchie par une équipe belge qui choisit d'installer les ventilations continues par voie non invasive, l'interface diurne utilisée étant une pipette buccale. Il n'est fait recours à la trachéotomie que dans quelques indications résiduelles bien décrites.

Cette proposition de ventilation continue « non invasive par défaut » n'est pas acceptée partout, mais elle progresse en Europe depuis vingt ans.

Dans un pays où la dignité de la fin de vie peut être soutenue par la loi, l'utilisation de techniques non invasives, plus facilement réversibles, est un élément *a priori* non négligeable. Il faut cependant relativiser cette question : sur les 104 123 décès enregistrés en Belgique en 2011, seulement 1 133 (1,1%) dont deux patients neuromusculaires l'ont été dans le cadre de la loi sur l'euthanasie.

Une nouvelle convention neuromusculaire globale

L'année 1999 voit la signature d'une convention neuromusculaire globale avec les autorités fédérales de santé. Cette nouvelle convention permet à tout

patient atteint d'une maladie neuromusculaire (MNM) de bénéficier, non seulement de soins médicaux (y compris kinésithérapie, appareillage dont le *Cough Assist*[®]), mais aussi d'un éventail thérapeutique élargi incluant la prise en charge par un(e) psychologue, un(e) assistant(e) social(e), un(e) ergothérapeute, un(e) diététicien(ne)... Les centres neuromusculaires doivent proposer aux patients un éventail complet de soins. Pour être agréés, ils doivent prouver qu'ils accueillent annuellement un nombre minimal de patients. Une collaboration systématique avec les centres de génétique est encouragée. Ce système, mis en place par concertation directe entre les autorités, les médecins responsables et les organisations de patients, fonctionne maintenant depuis quatorze ans à la satisfaction globale de l'ensemble du secteur.

Un avenir tracé dans deux directions principales

Depuis plus de quarante ans, la Belgique est un état fédéral dans lequel la recherche et la prise en charge des personnes en situation de handicap sont des domaines gérés par les entités fédérées. Le secteur neuromusculaire n'a donc pas beaucoup à redouter d'éventuels changements structurels liés à l'instabilité politique actuelle du pays. L'avenir s'y trace dans deux directions principales. La première est d'amplifier la recherche génétique et fondamentale dans laquelle plusieurs équipes s'illustrent depuis de nombreuses années. Cette recherche est soutenue par le « Téléthon Belgique » apportant chaque année un support financier notable à une dizaine de projets filtrés par un conseil scientifique de haut niveau. La seconde orientation consiste à développer la prise en charge des malades et l'équipement au domicile des familles (*Cough Assist*[®] et saturomètre) afin d'anticiper au mieux le recours à l'hospitalisation. Ceci passe par une meilleure formation spécifique à la fois des équipes sur le terrain (médecin généraliste, kinésithérapeute et infirmier(ère) libéraux) et des patients et de leurs familles. Comme il y a environ dix fois plus de médecins que de malades atteints de MNM, il est probable que les actions d'information et d'éducation ciblant directement les patients et leurs familles soient plus faciles à mettre en place. La réalisation de ces objectifs implique une collaboration accrue entre les trois pôles-ressources de l'action médico-sociale en Belgique : les professionnels, les associations de malades à savoir ABMM (Association Belge contre les Maladies neuroMusculaires : www.abmm.be) et NEMA (Vlaamse vereniging neuromusculaire aandoeningen vzw : www.nema.be) et les autorités en finançant la part essentielle.

PARTENARIATS

Le premier fonds d'amorçage dédié aux biothérapies innovantes et aux maladies rares

EDWIGE BIARD

L'AFM-Téléthon et le Fonds National d'Amorçage se sont associés pour soutenir l'émergence de biothérapies et permettre aux patients atteints de maladies rares d'accéder à de nouveaux traitements. Ils ont ainsi créé le premier fonds d'amorçage consacré aux biothérapies innovantes et aux maladies rares. Ce fonds de 50 millions d'euros, géré par CDC Entreprises, a été lancé le 21 mai dernier.



© AFM/Dyrille Bernard

De gauche à droite :

Pascal Werner

Directeur Financements, Investissements et Amorçage au Commissariat Général à l'Investissement

Laurence Tiennot-Herment

Présidente de l'AFM-Téléthon

Nicolas Dufourcq

Directeur Général de Bpifrance

Laurent Arthaud

Directeur délégué de CDC Entreprises en charge des investissements Sciences de la vie.

Les thérapies innovantes atteignent désormais un degré de maturité compatible avec la logique d'un fonds de capital investissement, car de nombreux programmes de recherche sont proches des validations et des autorisations de mise sur le marché. C'est dans ce contexte que l'AFM-Téléthon et le Fonds National d'Amorçage (FNA), dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir, se sont associés pour constituer le premier fonds d'amorçage dédié aux biothérapies innovantes et aux maladies rares. La gestion de ce fonds a été confiée à CDC entreprises, filiale de la Caisse des Dépôts et future entité de Bpifrance (Banque Publique d'Investissement), ayant en charge pour le compte de l'Etat, la gestion du FNA.

Une initiative unique en Europe

Le premier fonds d'amorçage dédié aux biothérapies innovantes et aux maladies rares a, au travers de ses investissements, un double objectif :

- favoriser les projets thérapeutiques visant à offrir aux patients atteints de maladies rares l'accès à des traitements innovants ;
- permettre l'émergence de traitements pour des pathologies fréquentes à partir des innovations thérapeutiques développées pour ces maladies.

Il est initialement doté de 50 millions d'euros (20 millions du FNA et 30 millions de l'AFM-Téléthon) pour un objectif final de 120 millions d'euros. Le projet est la constitution d'un portefeuille de 12 à 15 participations dans des sociétés de biotechnologies émergentes, le montant investi étant compris entre 3 à 10 millions d'euros par entreprise.

Ce fonds cible en priorité des entreprises travaillant sur les thérapies innovantes pour les maladies rares. Il inclut les nouvelles approches thérapeutiques dont certaines arrivent à un stade compatible avec le développement industriel : thérapie génique, thérapie cellulaire, modulation pharmacologique de l'expression de gènes, anticorps monoclonaux, protéines thérapeutiques et immunothérapies. Il pourra accessoirement investir dans des entreprises apportant des innovations pour le diagnostic, les biomarqueurs et les dispositifs médicaux (toujours pour les maladies rares).

La sélection des dossiers se réfère principalement, mais non exclusivement, aux projets amenés à maturité issus des programmes de recherche de l'AFM-Téléthon et de ses partenaires.

De plus pour être éligibles, ces PME innovantes, ayant un fort potentiel de développement, doivent avoir été créées moins de 8 ans avant la date à laquelle un investissement est envisagé. Les investissements du fonds concernent essentiellement la France, mais seront également possible en Europe.

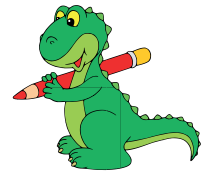
Des thérapies à « prix juste et maîtrisé »

Le premier fonds d'amorçage dédié aux biothérapies innovantes et aux maladies rares s'inscrit dans une démarche « Environnementale, Sociale et de Gouvernance (ESG) ». De ce fait, il s'agit de veiller à ce que les entreprises développent leurs activités dans la perspective d'une mise à disposition de thérapies innovantes certes, mais accessibles aux patients, à savoir à un « prix juste et maîtrisé ».

Edwige Biard

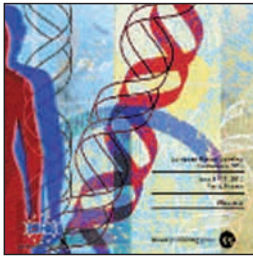
AFM-Téléthon, Evry
ebiard@afm.genethon.fr

Échos du congrès « ESHG 2013 » à l'usage des myologues



JEAN-CLAUDE KAPLAN

De la difficulté de rendre compte d'un congrès auquel on n'a pas assisté



La Société Européenne de Génétique^[1] a rassemblé à Paris, du 8 au 11 juin 2013, plus de 2 000 participants sous la houlette bienveillante et efficace de Stanislas Lyonnet. Comment couvrir en l'espace d'un « clin d'œil » l'essentiel des quelques 2 000 communications couvrant tous les progrès de la génétique humaine ? La tâche est d'autant plus difficile que je n'y ai pas moi-même participé. Je me suis aidé de préceptes tirés de la littérature^[2], et surtout des documents sur internet où l'on trouve le programme^[3], les résumés et les indexes rassemblés dans un numéro spécial de la revue EJHG^[4]. Nanti du fichier pdf, j'ai pu évaluer les mérites et les inconvénients de la « e-lecture » d'un document de 640 pages. Force est de reconnaître que, pour se faire une idée d'ensemble, le feuilletage électronique ne remplace pas le feuilletage papier. Mais les outils de traitement de texte permettent de « browser, screener, scanner », voire même à procéder à une analyse comparative de l'occurrence de certains mots-clés.

Une vue d'avion

L'élément qui a dominé au Congrès ESHG 2013 a été la démonstration que le séquençage génomique à des fins médicales n'est plus un vœu pieux ni un slogan mercantile. Les prouesses technologiques et l'effondrement des coûts ont enfin fait sauter le double verrou du temps et de l'argent. Qu'il s'agisse de recherche très en amont [découverte du gène « coupable »]^[5], d'applications diagnostiques, de déchiffrement de la physiopathologie avec ses retombées thérapeutiques, nous sommes désormais entrés de plein pied dans l'ère de la **médecine génomique**. C'est l'oncologie qui en tire les premiers bénéfices, véritablement spectaculaires, mais qui sortent du champ de cette revue. En matière de **maladies rares**, dont font partie les maladies neuromusculaires d'origine génétique, c'est l'exploration de l'**exome** qui pour le moment a fait ses preuves. Ce séquençage « à l'économie » peut être effectué sur l'ensemble des exons, sans idée préconçue, ou de manière ciblée en explorant une panoplie de « gènes candidats », c'est-à-dire connus comme étant en rapport avec une pathologie spécifique d'un appareil ou d'une voie métabolique.

En revanche, en ce qui concerne le séquençage exhaustif du génome total (3 Gb) à des fins médicales, on est encore à un stade de développement très préliminaire. Ici

l'obstacle n'est pas technique mais cognitif : comment détecter une anomalie alors que l'on ignore encore la fonctionnalité du génome non codant (99 % de la séquence totale) et la signification de ce qu'on appelle le *variome*, c'est-à-dire le monde encore inconnu des innombrables variations de séquence individuelles. Le Congrès a reflété les immenses efforts appliqués collectivement par la communauté scientifique pour accumuler les données de séquences.

Zoom sur les maladies neuromusculaires

Parmi les communications ayant trait aux maladies neuromusculaires, j'ai retenu :

- l'identification de **8 nouveaux gènes**, soit situés au niveau de *loci* orphelins (*TNPO3* pour LGMD1F ; *B4GALNT1* pour SPG26 ; *TPP1* pour SCAR7), soit non encore localisés (*DPM1* pour une dystrophie congénitale avec défaut de glycosylation, *EXOSC3* pour une amyotrophie spinale avec hypoplasie ponto-cérébelleuse ; *GSN* pour une ataxie spastique cérébelleuse ; *VRK1* pour une neuropathie périphérique ; *SMCHD1* pour le locus FSHD2). Ces résultats ont tous été obtenus par séquençage exomique.
- l'approche facilitée du **diagnostic moléculaire** des affections génétiquement très hétérogènes où les nombreux gènes déjà répertoriés peuvent désormais être explorés simultanément par analyse exomique. De nombreuses communications ont illustré cette avancée (LGMD, myopathies myofibrillaires, myopathies à némaline, anomalies de la glycosylation,...).
- le développement des stratégies thérapeutiques fondées sur une approche physiopathologique, avec la recherche de molécules diffusibles impactant des cibles situées en aval du défaut primaire. Par opposition au concept d'« ADN-médicament », et par analogie avec la pharmacocochimie, on est arrivé au concept de « molécules-médicaments » ciblant tel ou tel niveau de la cascade pathogénique. L'effet bénéfique du Losartan sur les maladies du tissu conjonctif d'origine génétique en est un exemple.

Les aspects éthiques et déontologiques

L'accès facilité au génome de chaque individu, malade ou non, suscite de très nombreuses interrogations d'ordre éthique et professionnel. Il est réconfortant de constater qu'elles ont été abordées et creusées en profondeur à l'occasion du Congrès ESHG. J'y ferai écho dans un prochain « Clin d'œil ».

NOTES

- (1) En anglais *European Society of Human Genetics* (ESHG)
- (2) Voir « Comment parler des livres que l'on n'a pas lus ? » de Pierre Bayard [Editions de Minuit]
- (3) Libre accès sur le site : <https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/conferences/2013/ESHG2013AbstractsWebsite.pdf>

- (4) *European Journal of Human Genetics* (Juin 2013, suppl 2), accessible sur <http://biblioinserm.inist.fr>
- (5) Immédiatement causal dans les maladies monogéniques, ou secondairement affecté dans les processus oncogéniques.

Le Centre de Référence Grand Sud-Ouest : un défi interrégional

GUILHEM SOLÉ ET AL

Créé en 2007, le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires du Grand Sud-Ouest a réussi le renouvellement de sa labellisation en 2012. Il a permis la création de collaborations à l'échelle interrégionale. Son territoire étendu regroupe trois régions incluant les CHU de Bordeaux, Montpellier, Nîmes et Toulouse.

Le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires (MNM) du Grand Sud-Ouest regroupe les équipes des services de neurologie et de neuropédiatrie des CHU de Bordeaux, Montpellier, Nîmes et Toulouse, sur la plus vaste interrégion de France. Cette structuration



L'équipe du Centre de Référence Grand Sud-Ouest

a permis d'harmoniser la prise en charge et le suivi des enfants et des adultes souffrant de MNM sur ces différents sites par le biais de consultations spécialisées, de consultations multidisciplinaires mais aussi d'hospitalisations traditionnelles ou de jour. Plus de 3 500 patients sont reçus chaque année. Ils peuvent rencontrer selon leurs besoins des médecins (neurologue, pédiatre, rééducateur, généticien, cardiologue, pneumologue, orthopédiste,...) ou des membres de l'équipe paramédicale (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, infirmière, puéricultrice, psychologue, diététicienne ou assistante sociale). Les explorations diagnostiques sont assurées par des équipes et des laboratoires spécialisés : neurophysiologie, anatomie pathologique, imagerie musculaire et génétique. L'ensemble des MNM, qu'elles soient génétiques ou acquises, sont prises en charges : myopathies, syndromes myasthéniques, neuropathies périphériques, amyotrophies spinales. Seule la sclérose latérale amyotrophique est prise en charge par des centres spécifiques.

Une labellisation en 2007 renouvelée en 2012

La labellisation du Centre Grand Sud-Ouest en 2007 a permis d'initier une collaboration entre les divers sites lesquels n'étaient pas toujours habitués à travailler ensemble. Des efforts notables ont été entrepris pour

harmoniser les pratiques et les procédures, dans le cadre de l'annonce diagnostique par exemple. Certains moyens diagnostiques ont été mutualisés, notamment pour les mitochondriopathies, afin d'optimiser des ressources pas toujours extensibles. Cette collaboration s'est traduite aussi sur le plan thérapeutique par la possibilité pour certains patients de bénéficier des essais thérapeutiques menés sur d'autres sites. La dynamique commune mise en place par les différentes équipes a été saluée par les experts évaluateurs lors du renouvellement de la labellisation en 2012.

De multiples interactions avec l'extérieur

Les équipes du Centre de Référence sont aussi ouvertes sur l'extérieur. Chaque site a commencé à formaliser des filières de prise en charge des patients, en particulier dans le domaine de la médecine physique et de réadaptation. D'autre part, l'interrégion étant très étendue, des réunions ont été décentralisées, par exemple à Pau, afin d'impliquer les professionnels locaux prenant en charge les patients. Comme pour tous les Centres de Référence MNM, les liens avec les Services Régionaux de l'AFM se sont encore renforcés depuis la labellisation du centre, que ce soit par la participation aux consultations multidisciplinaires ou par des actions d'information des patients. Le centre joue aussi un rôle actif dans la Coordination Nationale des Centres de Référence Neuromusculaire (CORNEMUS). Le Centre participe à l'enseignement par la création d'un enseignement post-universitaire spécifique. Certains membres du centre appartiennent aussi à des équipes de recherche Inserm, CNRS ou universitaires comme le laboratoire Maladies Rares « Génétique et Métabolisme » du Pr Lacombe à Bordeaux ; le laboratoire de Génétique des Maladies Rares « Pathologie moléculaire, Impact fonctionnel, Bioinformatique génétique » UMR_S 827 Inserm/ UM1 du Pr Claustres à Montpellier ; l'équipe Inserm U1046, « Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles », dirigée par le Pr Mercier à Montpellier.

Guilhem Solé
Neurologie,
Caroline Espil
Neuropédiatrie,
Xavier Ferrer
Coordonnateur Centre de Référence,
GH Sud-Haut Lévêque,
CHU Bordeaux
Claude Cancès
Neuropédiatrie
Marie-Christine Arné-Bes
Pascal Cintas
Neurologie et Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux,
CHU Toulouse
Dimitri Renard
Neurologie,
Hôpital Universitaire Carémeau,
CHU Nîmes
Raul Juntas Morales
Neurologie
François Rivier
Neuropédiatrie,
Inserm U1046,
Université Montpellier 1,
CHRU Montpellier

Contact
guilhem.sole
@chu-bordeaux.fr

Observatoire National Français DMFSH : appel à candidature

SABRINA SACCONI, EDWIGE BIARD

L'Observatoire National Français des patients atteints de Dystrophie Musculaire Facio-Scapulo-Humérale (DMFSH) est ouvert aux inclusions (www.fshd.fr). Sont concernés les patients atteints de DMFSH de type 1 confirmée sur le plan clinique et génétique et ceux présentant des manifestations cliniques typiques de DMFSH sans contraction D4Z4.

L'Observatoire National Français des patients atteints de Dystrophie Musculaire Facio-Scapulo-Humérale (DMFSH) vise à collecter des données

Peuvent aussi être inclus dans cet Observatoire les patients présentant des manifestations cliniques typiques de DMFSH sans contraction D4Z4. Leur inclusion ne peut se faire que par l'utilisation d'une fiche spécifique dite « fiche d'évaluation clinique DMFSH sans contraction D4Z4 ». Elle sera remplie exclusivement par des médecins spécialistes travaillant dans un Centre français de Référence ou de Compétence pour les maladies neuromusculaires. Ces patients représentent une minorité (5-10%) et nécessitent une évaluation plus approfondie.

Toutes les fiches, ainsi que la note d'information et le consentement éclairé peuvent être téléchargés et imprimés à partir du site internet de l'Observatoire « www.fshd.fr ». En effet, les fiches d'évaluation clinique et/ou les auto-questionnaires doivent être impérativement remplis en format papier et envoyés à l'investigateur coordonnateur de cette étude : Dr Sabrina Sacconi. Un exemplaire du consentement éclairé signé par le patient et par le médecin doit être joint à l'envoi.



Site internet : www.fshd.fr

génétiques et cliniques concernant le plus grand nombre de patients à des fins de recherche clinique, épidémiologique ou génétique. Un tel Observatoire est nécessaire pour favoriser la mise en place d'essais thérapeutiques.

Les inclusions en pratique

Il s'adresse aux patients atteints de DMFSH de type 1 confirmée sur le plan clinique (patients avec des manifestations cliniques évocatrices) et génétique (patients porteurs d'un nombre d'unités répétées D4Z4 sur le chromosome 4≤11, anomalie génétique le plus fréquemment associée à cette maladie). Ils peuvent accéder à cet Observatoire *via* une « fiche d'évaluation clinique pour les patients DMFSH1 », remplie exclusivement par des médecins spécialistes travaillant, en France, dans un Centre de Référence ou de Compétence ou au sein d'une consultation spécialisée pour les maladies neuromusculaires. L'accès est également possible *via* un « auto-questionnaire » rempli par les patients DMFSH1 eux-mêmes et validé par le médecin de leur choix.

Des journées d'informations proposées

Dans les Centres de Référence participant à cet Observatoire, l'organisation d'une journée d'information (avec la participation des Services Régionaux de l'AFM) est prévue et planifiée selon les disponibilités de chacun. La première partie de la journée (2 heures) sera dédiée à la présentation de l'Observatoire aux médecins et aux membres de leur équipe. La deuxième partie (2 heures) sera consacrée à des « Ateliers de formation et d'aide au remplissage de l'auto-questionnaire ». Ces ateliers concernent les patients atteints de DMFSH et les techniciens d'insertion de l'AFM pouvant être sollicités par les patients lors du remplissage de l'auto-questionnaire.

Lors de ces ateliers, les patients pourront remplir l'auto-questionnaire et faire valider directement leur inclusion. Au demeurant, ils devront être en possession des résultats de leur test génétique.

Sabrina Sacconi
 Coordinateur de l'ONF-DMFSH
 Centre de Référence Maladies Neuromusculaires,
 Hôpital Archet 1,
 CHU de Nice
sacconi.s@chu-nice.fr

Edwige Biard
 AFM-Téléthon, Evry
ebiard@afm.genethon.fr

Contact
 Pauline Lahaut
lahaut.p@chu-nice.fr
 Tel : 04.92.03.57.53
 Fax : 04.92.03.58.91

Filière nationale de santé des maladies neuromusculaires

EDWIGE BIARD, GILLES MAZALTARINE

Depuis 2009, l'AFM-Téléthon travaille avec ses partenaires à l'émergence et à la structuration d'une grande filière nationale de santé des maladies neuromusculaires.

Le 3 avril dernier au Génocentre d'Evry s'est tenue la première Journée Filière de Santé Neuromusculaire. Soixante-dix personnes impliquées dans différents domaines y ont participé. L'organisation d'une filière de prise en charge des urgences chez les patients atteints de maladies neuromusculaires a d'ailleurs été le thème d'un atelier dans le cadre des Journées de Réflexion Clinique des 4 et 5 avril.

L'objectif de la filière de santé neuromusculaire est de rassembler les différents professionnels impliqués dans le diagnostic, la prise en charge des patients et la recherche afin de coordonner leurs actions (Cottet C., *Les Cahiers de Myologie*, 2012, 7 : 3).

Filière urgences neuromusculaires

Le principe est que la filière neuromusculaire est en charge de l'information et de sa diffusion concernant les maladies neuromusculaires (MNM) dans les situations d'urgence. Pour faire parvenir la bonne information au bon interlocuteur et au bon moment, plusieurs voies sont à exploiter. Editée il y a quelques années, la « carte malade » doit être maintenue, mais dans une version simplifiée et universelle pour toutes les MNM. Ce modèle unique devra être validé par CORNEMUS. Des documents à remettre au patient (guides des conduites à tenir en situation d'urgence concernant sa pathologie) doivent être élaborés. Les sites web sont aussi des moyens de communication : création par Orphanet d'un onglet spécifique « urgences » facilement accessible, sites internet des Centres de Référence ou de Compétence. Il faut que l'information soit relativement simple, mise à jour régulièrement, élaborée et validée par des experts du domaine.

Les cibles à atteindre sont les médecins traitants, le SAMU, les services d'urgence et les spécialistes (anesthésistes, chirurgiens, cardiologues, pneumologues de proximité). Constituant des relais, ces derniers doivent être sensibilisés par les sociétés savantes. Il appartient au Centre de Référence ou de Compétence de même qu'aux Services Régionaux de l'AFM-Téléthon de prendre contact avec les médecins traitants. Il paraît important que les Centres de Référence ou de Compétence signalent au SAMU les « patients remarquables » (entrant dans une catégorie de maladies rares pour laquelle une information spécifique peut être obtenue). Les services d'urgences pourraient aussi se doter d'un système de signalement des « patients remarquables ». Les Agences Régionales de Santé devraient s'impliquer dans la mise en place de ce dispositif et la diffusion de l'information.



©AFM/Luc Mornan

Journée Filière de Santé Neuromusculaire :
états des lieux.

La Journée Filière de Santé Neuromusculaire du 3 avril dernier avait pour but de dresser un état des lieux et de travailler en ateliers sur des thèmes spécifiques afin de progresser dans la mise en place de la filière. Les interventions de représentants du Plan Maladies Rares 2, de CORNEMUS (Coordination des Centres de Référence Maladies Neuromusculaires), de l'AFM-Téléthon, de chercheurs, de généticiens et d'anatomopathologistes ont permis de dresser l'état des lieux. Puis, les participants se sont répartis dans quatre ateliers distincts. Chaque groupe a répondu à une thématique commune « la filière de santé neuromusculaire : objectifs et conditions de la réussite » avant d'aborder sa question spécifique. Il s'agissait d'un travail préliminaire permettant la constitution de nouveaux groupes de travail.

Edwige Biard
AFM-Téléthon, Evry
ebiard@afm.genethon.fr
Gilles Mazaltarine
Ex-Directeur des Actions Médicales, Paramédicales et Psychologiques
AFM-Téléthon, Evry

Société Française de Myologie : Onze ans d'existence et un bilan positif

FRANÇOISE CHAPON

La Société Française de Myologie (SFM) a été créée en 2002 à l'initiative du Pr Michel Fardeau qui s'est entouré d'un petit noyau de spécialistes pleins d'enthousiasme. Ce noyau s'est rapidement développé. Les Journées Annuelles de la SFM ont pris un essor certain et bénéficié d'une organisation remarquable sous la présidence de Claude Desnuelle qui a tissé des liens avec les autres sociétés savantes.



Après onze années d'existence, la SFM fait le bilan à propos de son rôle, de ses objectifs et les moyens mis en œuvre. Quels ont été les apports de la SFM ? Tient-elle ses engagements ? Quels développements envisager ? Dans les statuts de la SFM (parus dans le Journal Officiel) établis par les membres de l'Assemblée Générale fondatrice de juin 2002, les objectifs de l'Association étaient bien définis.

Promouvoir la Myologie en tant que discipline nouvelle, incluant tous les aspects médicaux et biologiques de l'étude des tissus musculaires squelettique, lisse et cardiaque, normaux et pathologiques. Sur le plan de la terminologie utilisée : les termes Myologie, Myologue sont maintenant répandus en France. La SFM s'est d'ailleurs associée à l'Association Française contre les Myopathies pour créer, en 2009, cette nouvelle revue « Les Cahiers de Myologie ». M. Fardeau, dans l'éditorial du numéro 8 de ces Cahiers, a retracé l'historique du terme « myologie » depuis Stenon en 1667 jusqu'à nos jours en citant notamment le traité « *Myology* » d'A. Engel et B. Banker. Cette nouvelle discipline s'intéresse aux différents aspects de l'étude du muscle : il n'y a qu'à observer la diversité des conférenciers et autres présentateurs ainsi que de l'auditoire au cours des Journées Annuelles de la SFM. Sans omettre les réunions du Groupe d'Etudes en Myologie (GEM) créé par Andoni Urtizberea et qu'il anime régulièrement avec Norma Romero. A ces réunions se retrouvent cliniciens neurologues, neuropédiatres, rééducateurs, internistes, généticiens, radiologues mais également les anatomopathologistes, biochimistes, biologistes cellulaires et moléculaires.

Encourager les collaborations interdisciplinaires destinées au service des personnes atteintes de maladies touchant le système neuromusculaire. La création du site internet de la SFM permet de signaler les différents événements intéressant les myologues (agenda du myologue tenu à jour par A. Urtizberea). Il est demandé à chacun d'alimenter ce site

par des informations sur les diverses réunions, par des documentations, des procédures, des références... La SFM a la volonté de se rapprocher d'autres Sociétés Savantes (Ophtalmologie, Réanimation, Cardiologie...). Les premières démarches effectuées doivent être concrétisées dans les années à venir (à la demande de certaines spécialités).

Organiser les échanges entre scientifiques et médecins par l'organisation régulière de réunions et de séminaires. Cela d'autant plus que le Club de Myogenèse se joint aux Journées de la SFM depuis celles de Grenoble en 2012, engendrant une dynamique interdisciplinaire fructueuse dans les deux sens clinique-scientifique et scientifique-clinique.

Assurer la visibilité de cette discipline au niveau national sur les plans universitaires et académiques. En témoignent la participation de la SFM aux congrès nationaux : Journées annuelles organisées par la SFM, ateliers et séminaires sous l'égide de la SFM dans le cadre des Journées de Neurologie de Langue Française, présentations au cours des Journées des Nouveautés de la Recherche Clinique organisées par la Société Française de Neurologie, session SFM prévue au Congrès International de Nice 2014. La revue « Les Cahiers de Myologie » et la création d'un prix Master (organisé par C. Desnuelle) en sont aussi des témoignages. Une demande de reconnaissance de la valeur d'enseignement Développement Professionnel Continu a été effectuée pour les Journées de la SFM. Et ce, afin de permettre aux praticiens de valider ces moments d'enseignement.

Mais il reste à développer l'enseignement de la myologie dans le cursus des études médicales : il n'y a en effet pas de questions concernant cette discipline dans l'examen national clôturant ces études. Reste à la SFM à prendre son bâton de pèlerin !

Etablir des relations internationales avec les Sociétés homologues, en particulier européennes. Des contacts avec les Sociétés « sœurs étrangères », italienne, suisse, anglaise sont en cours.

Françoise Chapon
Présidente de la Société Française de Myologie,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Consultations neuromusculaires,
CHU Caen
chapon-f@chu-caen.fr

Association Française contre les Myopathies : un colloque et une accréditation

EDWIGE BIARD

Cette année, le Colloque Jeunes Chercheurs, organisé par la Direction Scientifique de l'AFM-Téléthon, a eu lieu le 14 juin au Parc Floral de Paris, en marge des Journées des Familles. Par ailleurs, ce mois de juin 2013 a été marqué par l'accréditation d'établissement pharmaceutique pour Généthon, un événement représentant une étape majeure dans l'histoire de l'Association et du laboratoire.

Colloque Jeunes Chercheurs : des présentations de qualité

Les Journées des Familles (JDF) 2013 se sont déroulées au Parc Floral de Paris le vendredi 14 et le samedi 15 juin. Le vendredi, le Colloque Jeunes Chercheurs, organisé par le Département Scientifique de l'AFM-Téléthon a réuni une centaine de participants dont 46 jeunes chercheurs et 44 scientifiques. L'organisation du Colloque dans le cadre des JDF a été très appréciée par tous les participants, car elle a permis des interactions avec les familles, les malades et les médecins. Initié en 2007, ce colloque annuel vise à promouvoir les

nelle associées à 82 gènes sont sous la régulation synergique de Six et MyoD lors de la différenciation musculaire. La validation de ces résultats est en cours. Les travaux de Y. Tonin concerne les approches par stratégie visant à adresser des acides nucléiques dans les mitochondries pour tenter de restaurer les fonctions mitochondriales et enrayer les maladies dues à des altérations du génome mitochondrial. Cette approche a été validée dans des cellules porteuses d'une large délétion liée à un syndrome de Kearns.

« Concatémérisation *versus* recombinaison homologue : approches thérapeutiques pour la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B » est le thème du poster présenté par M. Pryadkina. Chez des souris déficientes en dysferline, ces deux méthodes ont été testées avec succès et ont permis la reconstitution de l'ADNc complet. Le poster de A. Osseni aborde le rôle de la triadine, une protéine clé du réticulum sarcoplasmique (RS). Celle-ci permettrait d'établir et de maintenir la structure des citernes terminales du RS au sein des triades et le réseau de microtubules, *via* un partenaire protéique intermédiaire CLIMP63.



©AFM/Jean-Pierre Pouteau

De gauche à droite :

Yann Tonin,
Marina Pryadkina,
Alexis Osseni,
Marc Santolini.

travaux de jeunes scientifiques financés par l'Association. Un autre objectif est de favoriser les échanges dans le domaine de la myologie. Les doctorants ont donc exposé leurs travaux soit lors d'une présentation orale ou sous forme d'un poster. Un prix de 1 000 euros a été décerné à chacun des quatre lauréats. Marc Santolini de Paris (Laboratoire de Physique Statique) et Yann Tonin de Strasbourg (IPCB UMR 7156) ont reçu le prix de la meilleure présentation orale, celui du meilleur poster revenant à Marina Pryadkina d'Evry (Généthon) et Alexis Osseni de Grenoble (Inserm U 836).

M. Santolini a étudié l'existence d'une synergie entre les facteurs de transcription Six et MyoD dans la régulation et l'activation de certains gènes de la détermination et de la différenciation myogénique. Il a ainsi été démontré que 96 régions de régulation transcrip-

Généthon, établissement pharmaceutique : une première mondiale

Le 28 juin dernier, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a attribué le statut d'établissement pharmaceutique à Généthon, autorisant ainsi Généthon Bioprod (*Les Cahiers de Myologie*, 2011, 5 : 45) à produire des médicaments de thérapie innovante. Grâce à la loi du 22 mars 2011, c'est la 1^{re} fois au monde qu'une structure associative obtient le droit de mettre des médicaments à disposition. Dès 2006, Généthon a été le 1^{er} laboratoire non pharmaceutique à recevoir, de l'ANSM, l'autorisation de produire des lots destinés aux essais cliniques dans son Etablissement de Thérapie Génétique et Cellulaire (ETGC). La construction de Généthon Bioprod a été lancée en décembre 2009 et les 1^{ers} emménagements ont eu lieu en 2012.

Edwige Biard
AFM-Téléthon, Evry
ebiard@afm.genethon.fr

Alain Carpentier : vous avez dit « retraite » ?

Après des études de médecine à Lille, c'est en qualité de médecin de Médecine Physique et de Réadaptation que le Dr Alain Carpentier s'est dirigé vers la pédiatrie. Il s'est particulièrement intéressé aux questions se rapportant à l'orthopédie chez les enfants atteints de traumatismes crâniens, d'infirmité motrice cérébrale et surtout de maladies neuromusculaires.

Il a exercé dans différentes structures de l'Association des Paralysés de France (APF). Il a notamment occupé le poste de Médecin Chef au Centre de Rééducation fonctionnelle Marc Sautet à Villeneuve d'Ascq. Dans cet établissement, se tient la consultation spécialisée pour les enfants atteints de maladies neuromusculaires, laquelle est aujourd'hui rattachée au Centre de Référence Maladies Neuromusculaires du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

A l'avant-garde de la prise en charge, le Dr Alain Carpentier a contribué à la mise en place de filières de



soins et des consultations pluridisciplinaires. Pour les patients ne pouvant plus se rendre en consulta-

tion, il avait innové en allant en visite à domicile. Par ailleurs, il s'est engagé un temps dans la médecine humanitaire en Turquie. Le sens de l'Autre a toujours guidé son exercice de la médecine que ce soit vis-à-vis des enfants et des adolescents ou de leurs parents mais aussi des professionnels impliqués dans la prise en charge des patients, notamment atteints de maladies neuromusculaires.

Le Dr Alain Carpentier a également collaboré avec le Service Régional de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Outre son expérience professionnelle, il a su apporter, aux malades et à leur famille, son écoute et son soutien. Sans nul doute même à la « retraite », il restera un « humaniste » passionné et enthousiaste.

Laurence Tiennot-Herment
Présidente de l'AFM-TELETHON

Information venue de Lille

Un nouveau DIU ouvert en novembre 2013

Le Diplôme Inter-Universitaire (DIU) des troubles de l'oralité alimentaire de l'enfant vise à présenter, aux médecins et aux paramédicaux confrontés à des enfants atteints de ces troubles, l'évaluation et la prise en charge pluridisciplinaire, préventive et curative de ceux-ci. L'enseignement théorique comprend trois séminaires d'une semaine répartis sur une année scolaire. Il est délivré sous forme de cours magistraux, mais aussi de façon interactive (cas cliniques, discussions d'articles), au total

100 heures de formation (75 heures d'enseignement théorique et 25 de travaux pratiques). Ce DIU a lieu à Lille (semaines 1 et 3) et à Paris VII (semaine 2). Co-directeurs du diplôme : Pr F. Gottrand (Lille), Pr J.P. Hugot et Dr M. Bellaiche (Paris VII). Renseignements : Département de FMC, Faculté de Médecine de Lille (Henri-Warembourg) Pôle Recherche – Tel : 03 20 62 68 65 Email : sandra.meaux@univ-lille2.fr <http://w3med.univ-lille2.fr>

Information venue de Illkirch (Alsace)

Un modèle canin de myopathie centronucléaire

Un nouveau modèle canin spontané de la myopathie centronucléaire a été caractérisé par une équipe française de l'Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire d'Illkirch en collaboration avec des chercheurs français et étrangers. Les dogues allemands décrits dans leurs travaux portent une mutation d'épissage de l'exon muscle-spécifique de BIN1, un gène codant une protéine impliquée dans la transmission du signal pour la contraction musculaire. Les analyses comparatives cliniques,

histologiques et structurales ont démontré une similarité majeure des chiens porteurs de la mutation avec des patients présentant une myopathie centronucléaire récessive. Ce chien est donc un excellent modèle pour l'étude approfondie de la maladie chez l'homme et pour tester de nouvelles pistes thérapeutiques.

Les résultats de ces travaux ont été publiés en juin dernier dans PLOS Genetics (Böhm J. *et al*, PLOS Genet, 2013, 6(9), e1003430, 15 p.).

AGENDA

2014

13-17 janvier 2014 (Hokkaido, Japan)
**SONS Australia Annual Meeting
(Society Of Neuromuscular Sciences)**
www.sons.net.au

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

6 février 2014 (Paris, France)
Institut de Myologie
Réunion GEM ordinaire
ja.urtizbera@free.fr

26 avril-3 mai 2014 (Philadelphie, USA)
**American Academy of Neurology
Annual Meeting**
www.aan.com

8-10 mai 2014 (Berlin, Allemagne)
**ECRD 2014 : The European Conference
on Rare Diseases & Orphan Products**
www.rare-diseases.eu

14-18 mai 2014 (Acaya-Lecce, Italie)
**Conference "Molecular biology of muscle
development and regeneration "**
<http://events.embo.org/14-myogenesis>

31 mai-3 juin 2014 (Istanbul, Turquie)
Joint Congress of European Neurology
efns2014.efns.org

12-15 juin 2014 (Washington DC, USA)
Annual SMA Conference (Families of SMA)
[www.fsma.org/LatestNews/index.cfm?
ID=7854&TYPE=1150](http://www.fsma.org/LatestNews/index.cfm?ID=7854&TYPE=1150)

5-11 juillet 2014 (Nice-Acropolis, France)
**International Congress on Neuromuscular
Disorders (ICND)**
<http://icnmd2014.org>

20-25 juillet 2014 (Steamboat Springs,
Colorado, USA)
**FASEB SRC "Skeletal Muscle Satellite
and Stem Cells"**
www.faseb.org

7-11 octobre 2014 (Berlin, Allemagne)
**World Muscle Society (WMS)
Annual Meeting**
www.wms.org

20-21 novembre 2014 (Paris, France)
12^{es} Journées de la SFM

2016

14-18 mars 2016 (Lyon, France)
**Myology/Myologie 2016 : Congrès scientifique
de l'AFM-Téléthon**

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE

HISTORIQUE

- 5-7 **La découverte de la déficience en Mérosine : contribution à l'histoire des DMC**
Fernando Tomé, Pascale Guicheney, Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE

- 8-11 **Collagènes de la matrice extra-cellulaire : acteurs de l'intégrité du tissu musculaire**
Valérie Allamand

CAS CLINIQUE

- 12-13 **Une dystrophie musculaire congénitale liée au gène *ISPD***
Jean-Marie Cuisset, Louis Vallée, Florence Renaud, Claude-Alain Maurage, Susana Quijano-Roy, Céline Bouchet Seraphin, Nathalie Seta

PRISE EN CHARGE

- 14-16 **Scolioses neuromusculaires : instrumentation rachidienne sans greffe**
Lofti Miladi
- 17-19 **Urgences et Maladies Neuromusculaires : conclusions des groupes de travail**
Edwige Biard, Gilles Mazaltarine
- 20-21 **Urgences et maladies neuromusculaires : quel accompagnement psychologique ?**
Hélène Brocq

FICHE PRATIQUE

- 22-24 **La stimulation nerveuse répétitive : un outil diagnostique**
François-Charles Wang

MISE AU POINT

- 25-35 **Dystrophies musculaires congénitales : classification et stratégie diagnostique**
François Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvier, Moïse Mercier, Bernard Echenne, Susana Quijano Roy

LU POUR VOUS

- 36-37 **Génétique**
Tuy Nga Brignol
- 37-38 **Préclinique**
Jean-Thomas Vilquin
- 38-40 **Clinique**
Françoise Chapon, Christian Réveillère, Tuy Nga Brignol

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 41-42 **Maladies neuromusculaires en Belgique : une déjà longue histoire...**
Philippe Soudon, Michel Toussaint

PARTENARIATS

- 43 **Le premier fonds d'amorçage dédié aux biothérapies innovantes et aux maladies rares**
Edwige Biard

CLIN D'ŒIL

- 44 **Le point de vue du dinosaure Échos du congrès « ESHG 2013 » à l'usage des myologues**
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 45 **Le Centre de Référence Grand Sud-Ouest : un défi interrégional**
Guilhem Solé, Claude Cancès, Marie-Christine Arné-Bes, Pascal Cintas, Caroline Espil, Raul Juntas Morales, Dimitri Renard, François Rivier, Xavier Ferrer
- 46 **Observatoire National Français DMFSH : appel à candidature**
Sabrina Sacconi, Edwige Biard
- 47 **Filière nationale de santé des maladies neuromusculaires**
Edwige Biard, Gilles Mazaltarine
- 48 **Société Française de Myologie : onze ans d'existence et un bilan positif**
Françoise Chapon
- 49 **Association Française contre les myopathies : un colloque et une accréditation**
Edwige Biard

50 COURRIER

51 AGENDA