

**DIRECTEUR DE LA PUBLICATION**

Jean-Marc Quilb 

R DACTIION

RÉDACTEUR EN CHEF
Hervé Chneiweiss (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT
Thierry Jouault (Paris-Lille)

ADJOINTE   LA R DACTIION
Claire Wardak (Tours)

**SECRÉTAIRE GÉNÉRAL
DE LA R DACTIION**
François Flori (Paris)

CONSEILLÈRE SCIENTIFIQUE
Laure Coulombel (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE
Martine Krief-Fajnzylberg

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

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

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

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

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- 5 La Société Française de Myologie a du cœur
Gisèle Bonne, Guilhem Solé

HISTORIQUE

- 6 Sur la technique des biopsies musculaires (III)
L'apport de la microscopie électronique, hier, et à l'heure de la génétique moléculaire. Un survol historique
Michel Fardeau, Andrée Rouche, Stéphane Vassilopoulos, Norma Romero, et l'équipe de microscopie électronique de l'Unité de Morphologie Neuromusculaire de la Division Risler (G. Brochier, M.T. Bui, C. Labasse, A. Madelaine)

CAS CLINIQUES

- 10 Myopathie à surcharge lipidique secondaire à une nouvelle mutation du gène *PNPLA2*
Guillemette Jousserand, Nathalie Streichenberger, Philippe Petiot
- 12 Une cause inhabituelle d'hyperCKémie
Pedro J. Modrego, José Gazulla, Ana-Maria Cobo, J. Andoni Urtizbera
- 14 Orientation diagnostique d'un cas de « Rigid spine » familial par IRM musculaire corps entier
Eliana Cavassa, Michael Tordjman, Ana Ferreiro, Robert Carlier, Susana Quijano-Roy

PRISE EN CHARGE

- 17 Premiers chaussages orthétiques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth
Patrick Sautreuil, Michèle Mane, Besma Missaoui, Samy Bendaya, Philippe Thoumie
- 22 Les objets connectés peuvent-ils aider à mieux quantifier et qualifier le suivi des pathologies neuromusculaires ?
Eytan Beckmann, Jean-Jacques Vignaux
- 27 La prise en charge respiratoire chez le patient neuromusculaire : « L'existant et le souhaitable »
Ghilas Boussaïd, Christian Devaux, Frédéric Lofaso

DOSSIER

- 30 Thérapies cellulaires des cardiopathies –  volution du paradigme
Jean-Thomas Vilquin, Jessy Étienne

MISE AU POINT

- 40 Gènes impliqués dans les alpha-dystroglycanopathies : le point en 2016.
Céline Bouchet-Seraphin, Malika Chelbi-Viallon, Sandrine Vuillaumier-Barrot, Nathalie Seta

LU POUR VOUS

Génétique

- 46 Une insertion de 78 kb du chromosome 8 au locus CMTX3 à l'origine d'une forme de neuropathie de type Charcot-Marie-Tooth
Valérie Allamand



COMITÉ ÉDITORIAL

Antoine Bril (Paris)
Laurent Dollé (Bruxelles)
Carine Franc (Villejuif)
Marie Gaille (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Xavier Jeunemaitre (Paris)
Bertrand Jordan (Marseille)
André Marette (Québec)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Gilles Paradis (Montréal)
Jean-Michel Rigo (Hasselt)
Nathalie Rivard (Sherbrooke)
Anna Salvetti (Lyon)
Jean-Luc Teillaud (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

Revue internationale de biologie et de médecine

- 47 Apport du séquençage de nouvelle génération (NGS) dans le diagnostic des maladies neuromusculaires

Tuy Nga Brignol

Préclinique

- 49 La dystrophine présente plusieurs sites indépendants pour son ancrage membranaire

Dominique Mornet

Clinique

- 50 Déficit de cognition sociale dans la DM1 chez des patients sans déficience intellectuelle et lien avec une atteinte du système nerveux central

Christian Réveillère

- 51 DM1 et système nerveux central : quelles implications de l'atteinte de la substance blanche et grise ?

Tuy Nga Brignol

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 52 La Finlande : un héritage génétique idéalement mis en valeur

Bjarne Udd, Tuy Nga Brignol, J. Andoni Urtizberea

PARTENARIATS

- 55 Institut NeuroMyoGène : un partenariat franco-canadien au service de la recherche sur les maladies neuromusculaires

Laurent Schaeffer

CLIN D'ŒIL

Clin d'œil du Dinosauré émérite

- 57 Quand les parents DMD montent au créneau de la FDA...

Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 60 Le CERNEST : Centre de référence neuromusculaire Grand Est

Andoni Echaniz-Laguna, Christine Tranchant, Vincent Laugel, Cyril Schweitzer, Maud Michaud, François Boyer, Pascal Sabouraud

64 AGENDA

Comité de pilotage

de ce numéro :

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

Ont participé à ce numéro :

Valérie Allamand
Eytan Beckmann
Samy Bendaya
Gisèle Bonne
Céline Bouchet-Seraphin
Ghilas Boussaïd
François Boyer
Tuy Nga Brignol
Guy Brochier
Mai Thao Bui

Robert Carlier
Éliana Cavassa
Malika Chelbi-Viallon
Ana-Maria Cobo
Christian Devaux
Andoni Echaniz-Laguna
Jessy Étienne
Michel Fardeau
Ana Ferreira
José Gazulla
Guillemette Jousserand
Jean-Claude Kaplan
Clémence Labasse
Vincent Laugel
Frédéric Lofaso
Angéline Madelaine
Michèle Mane
Maud Michaud
Besma Missaoui
Pedro J Modrego
Dominique Mornet

Philippe Petiot
Susana Quijano-Roy
Christian Réveillère
Norma Romero
Andrée Roche
Pascal Sabouraud
Patrick Sautreuil
Laurent Schaeffer
Cyril Schweitzer
Nathalie Seta
Guilhem Solé
Nathalie Streichenberger
Philippe Thoumie
Michael Tordjman
Christine Tranchant
Bjarne Udd
J. Andoni Urtizberea
Stéphane Vassilopoulos
Jean-Jacques Vignaux
Jean-Thomas Vilquin
Sandrine Vuillaumier-Barrot

PHOTO DE COUVERTURE : Immunofluorescence de cardiomyocyte murin isolé (gamma-caténine [vert], alpha-actinine [rouge], dap [bleu]). Objectif 40x (© Antoine Muchir et Coline Macquart, Institut de Myologie, Paris, France).



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

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

CRÉDITS PHOTOS :

p. 6 : © Michel Fardeau ;
p. 10 : © Guillemette Jousserand ;
p. 12 : © par A2-33 - Travail personnel, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18430904> ;
p. 14 : © Susana Quijano-Roy ;
p. 17 : © Patrick Sautreuil ;
p. 22 : © Eytan Beckmann ;
p. 27 : © Ghilas Boussaïd ;
p. 30 : © Jean-Thomas Vilquin ;
p. 40 : © Wikipedia. https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_d%C3%A9soxyribonucl%C3%A9ique#/media/File:A-B-Z-DNA_Side_View.png ;
p. 46 : © By Nephron - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12772068> ;
p. 47 : © Wikipedia, By Abizar at en.wikipedia, CC BY-SA 3.0, - <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3800855> https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_sequencing#/media/File:Radioactive_Fluores-cent_Seq.jpg ;
p. 49 : © Dominique Mornet ;
p. 50 : © Christian Réveillère ;
p. 52 : © wikipedia. Drapeau : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flag_of_Finland.svg. Armoiries : https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/ae/Coat_of_arms_of_Finland.svg ;
p. 55 : © Laurent Schaeffer ;
p. 57 : © Diosaure-Fotolia_3993924-V ;
p. 60 : © Andoni Echaniz-Laguna.

INDEX DES ANNONCEURS :

World muscle society, 2^e couv. - SFM, p. 9, p. 21, p. 45, p. 61. - GCOM, p. 16. - Summer School of Myology, p. 26. - Myobase, p. 29. - Negative results, p. 39. - médecine/sciences, p. 48. - EPNS congress, p. 56. - FHU-TRANSLAD, p. 59. - European intermediate filaments meeting, 3^e couv. - AFM-Téléthon, 4^e couv.

Special issue: Les Cahiers de Myologie (invited journal)

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 The French Society of Myology shows some heart
Gisèle Bonne, Guilhem Solé

HISTORICAL NOTES

- 6 About the technique of muscle biopsy (III)
The contribution of electron microscopy, yesterday, and at the time of the molecular genetics era. A historical overview
Michel Fardeau, Andrée Rouche, Stéphane Vassilopoulos, Norma Romero, and the Neuromuscular Morphology Team of Risler Division

CASE REPORTS

- 10 Unusual phenotype of myopathy associated with a new *PNPLA2* mutation.
Guillemette Jousserand, Nathalie Streichenberger, Philippe Petiot
- 12 An unusual cause of hyperCKemia
Pedro J. Modrego, José Gazulla, Ana-Maria Cobo, J. Andoni Urtizberea
- 14 Diagnostic flowchart in a case of "familial rigid spine syndrome" using whole-body muscle MRI
Eliana Cavassa, Michael Tordjman, Ana Ferreiro, Robert Carlier, Susana Quijano-Roy

MANAGEMENT

- 17 Tailored orthotic shoes in Charcot-Marie-Tooth disease
Patrick Sautreuil, Michèle Mane, Besma Missaoui, Samy Bendaya, Philippe Thoumie
- 22 Can connected devices help patients with neuromuscular diseases ?
Eytan Beckmann, Jean-Jacques Vignaux
- 27 Respiratory care in patient with neuromuscular disease: the existing and the desirable
Ghilas Boussaïd, Christian Devaux, Frédéric Lofaso

REVIEW

- 30 Cell therapies for cardiopathies: the shift of paradigms
Jean-Thomas Vilquin, Jessy Etienne

FOCUS

- 40 Genes of alpha-dystroglycanopathies in 2016
Céline Bouchet-Seraphin, Malika Chelbi-Viallon, Sandrine Vuillaumier-Barrot, Nathalie Seta

LITERATURE REVIEW

Genetics

- 46 A 78kb insertion from chromosome 8 at the *CMTX3* locus causes a form of Charcot-Marie-Tooth neuropathy
Valérie Allamand



ÉDITEUR

EDP Sciences/Éditions EDK
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 06 09 34 98 84
Fax : 01 49 85 03 45
editorial@edk.fr

EDP SCIENCES/ÉDITIONS EDK

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

IMPRIMEUR

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

INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE

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

SERVICE ABONNEMENTS

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

PUBLICITÉ

Claudine Trufer
Tél. : 01 41 17 73 95
claudine.trufer@edpsante.fr

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

International journal of biology and medicine

- 47 Added value of next generation sequencing (NGS) in the diagnosis of neuromuscular disorders

Tuy Nga Brignol

Preclinical studies

- 49 Several independent anchorage sites for Dystrophin at the muscle membrane

Dominique Mornet

Clinical Research

- 50 Social cognition deficits among DM1 patients without intellectual disability and their relationship with involvement of the central nervous system

Christian Réveillère

- 51 DM1 and central nervous system: involvement of the white and gray matters?

Tuy Nga Brignol

MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 52 Finland: an ideally valued genetic heritage

Bjarne Udd, Tuy Nga Brignol, J. Andoni Urtizberea

PARTNERSHIPS

- 55 NeuroMyoGene Institute: a Franco-Canadian partnership promoting research in neuromuscular disorders

Laurent Schaeffer

AT A GLANCE

The Emeritus Dinosaur's viewpoint

- 57 When DMD parents step up and lay siege to the FDA...

Jean-Claude Kaplan

NEWS

- 60 The Eastern France Neuromuscular Reference Center (CERNEST)

Andoni Echaniz-Laguna, Christine Tranchant, Vincent Laugel, Cyril Schweitzer, Maud Michaud, François Boyer, Pascal Sabouraud

- 64 FORTHCOMING MEETINGS

COVER PHOTO : Micrographs showing gamma-catenin (green) and alpha-actinin (red) labelling in isolated murine cardiomyocytes. Nuclei are counter-stained with dapi (© Antoine Muchir and Coline Macquart, Institut de Myologie, Paris, France).



Éditorial

La Société Française de Myologie a du cœur

Gisèle Bonne, Guilhem Solé



► C'est à Bordeaux que les 14^{es} Journées de la Société Française de Myologie (JSFM) se déroulent du 23 au 25 novembre 2016. Cette rencontre est traditionnellement le moment privilégié de l'année permettant aux chercheurs et aux cliniciens de se retrouver et d'échanger autour de toutes les nouveautés de notre discipline. Le sujet retenu cette année « *Actualités en myologie – Focus sur le cœur* », témoigne de la volonté d'ouverture de la Société et de son souhait d'élargir les thématiques traitées lors de ces journées. Les JSFM sont l'occasion de mettre à l'honneur chaque année les jeunes chercheurs et médecins non seulement en leur donnant l'opportunité de présenter leur travaux sous la forme de communications affichées ou orales, mais aussi *via* l'attribution des Prix SFM récompensant les meilleures communications orales et meilleurs communications affichées, ainsi que l'attribution du Prix Master de la SFM récompensant un étudiant pour la qualité de son travail de Master 2 et contribuant au financement de sa thèse. Comme d'habitude, toutes les séquences qui font maintenant le succès de ces journées seront au rendez-vous : Groupe d'Étude en Myologie (GEM), sessions de myologie fondamentale (anciennement « Colloque Myogénèse »), sessions communes cliniciens/chercheurs, sessions poster-flash..., permettant ainsi de présenter les travaux les plus récents des chercheurs et des cliniciens, jeunes ou plus expérimentés, dans le domaine de la Myologie au sens large. Nouveauté de cette année : nous introduisons une session de formation placée sous l'égide de la filière neuromusculaire, FILNEMUS. Ainsi, toujours dans le but d'œuvrer au rapprochement de tous les acteurs impliqués dans le champ de la myologie, des chercheurs présenteront spécifiquement aux cliniciens des aspects de myologie fondamentale et, parallèlement, des cliniciens feront découvrir leur pratique quotidienne aux chercheurs fondamentaux.

En lien avec ces actions de rapprochement de l'ensemble de la communauté Myologique, FILNEMUS, la Société Française de Myologie, et la Société Française du Nerf Périphérique souhaitent établir un annuaire conjoint des laboratoires et structures de recherche impliqués en France dans le domaine du muscle, du nerf périphérique, de la jonction neuromusculaire et de la mitochondrie. Ainsi, vous trouverez aussi dans vos pochettes de congrès et dans ce numéro des Cahiers de Myologie, un questionnaire relatif à cet annuaire. Si vous n'avez pas encore été contacté, rendez-vous sur le site internet www.sfmyologie.org ou www.filnemus.fr/recherche/ pour vérifier et valider les informations qui vous concernent.

Faisant écho au focus thématique des JSFM de cette année, le dossier de ce numéro des *Cahiers de Myologie* est consacré justement aux « Thérapies cellulaires des cardiopathies, l'évolution du paradigme ». Nous initions également, à l'occasion de ce numéro, une nouvelle rubrique « *Cas cliniques* » dont l'objectif est de mettre en lumière des cas exemplaires, inattendus, surprenants dont le partage au sein de cette rubrique apportera, nous l'espérons, au plus grand nombre. Ainsi vous découvrirez l'importance des échanges entre cliniciens, experts en IRM et généticiens moléculaires, mise en évidence à travers l'étude d'un cas clinique tout à fait original. On pourra aussi découvrir ou redécouvrir une mise au point sur les gènes impliqués dans les alpha-dystroglycanopathies, faisant écho à l'avalanche de nouveaux gènes révélés par le NGS dans la rubrique *Lu pour vous*.

Quel est l'apport de la microscopie électronique dans les biopsies musculaires ? À découvrir dans la rubrique « *Historique* ». Pour poursuivre cet inventaire à la Prévert, il ne faudra pas manquer l'importance des premiers chaussages orthétiques dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth ou encore se délecter à la lecture du « *Clin d'œil du Dino-saure émérite* » sur la récente approbation par la FDA du traitement ExonDYS pour la maladie de Duchenne suite au *lobbying* actif des familles de patients.

Nous vous souhaitons à tous d'excellentes journées annuelles bordelaises ainsi qu'une agréable lecture de ce nouveau numéro des Cahiers de Myologie ♦

The French Society of Myology shows some heart

LIENS D'INTÉRÊT

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



Gisèle Bonne
Présidente de la SFM
Guilhem Solé
Organisateur des JSFM 2016

TIRÉS À PART

Gisèle Bonne
et Guilhem Solé

Sur la technique des biopsies musculaires (III)

L'apport de la microscopie électronique, hier, et à l'heure de la génétique moléculaire : un survol historique

Michel Fardeau¹, Andrée Rouche², Stéphane Vassilopoulos³, Norma B. Romero⁴, et l'équipe de microscopie électronique de l'Unité Morphologie Neuromusculaire de la Division Risler (G. Brochier, M.T. Bui, C. Labasse, A. Madelaine)⁵

Même si la technique de la microscopie électronique a été inventée à la veille de la Deuxième Guerre mondiale, son application à la biologie n'est advenue qu'à partir des années 1950. Ses applications à la biologie du tissu musculaire squelettique ont été décisives sur trois points fondamentaux :

- 1) l'élucidation de la structure filamentaire des sarcomères, avec la proposition d'une théorie du glissement filamentaire pour rendre compte du mécanisme de la contraction musculaire, avec Hugh Huxley (1953) ;
- 2) la mise en évidence d'un double système de canaux intracellulaires, réticulum sarcoplasmique et système tubulaire transverse, avec Keith R. Porter et George E. Palade (1954) avec une proposition pour le mécanisme du couplage excitation-contraction ;
- 3) la démonstration de la réalité de l'existence d'un appareil sous-neural à la jonction neuromusculaire par plissement régulier de la membrane post-synaptique, avec Robertson (1953) et Reger (1954).

Ces avancées ont été déterminantes pour une application aux désordres musculaires pathologiques dès que les conditions techniques d'application de la microscopie électronique (ME) aux biopsies musculaires ont été réunies. Ceci a débuté dès 1960 dans quelques laboratoires, celui d'Étienne de Harven à Bruxelles et de Michel Fardeau à Paris. À partir de 1963-1964, la microscopie électronique a été systématiquement associée aux nouvelles techniques de cytochimie et de cytoenzymologie pour élucider morphologiquement les anomalies structurelles des muscles pathologiques humains.

Hier : l'élucidation au niveau ultrastructural des altérations musculaires pathologiques

De nombreux types d'altérations avaient été décrits dès l'analyse de fragments fixés par le formaldéhyde et colorés par les techniques histologiques clas-

siques, hématoxyline éosine et colorations trichromiques : atrophie avec ou sans altération de la striation des fibres musculaires, différents types de nécrose, aspects régénératifs, et anomalies plus complexes comme les fibres annulaires. Leur caractère artéfactuel était souvent mis en cause.

L'application à des coupes au cryostat de toute une batterie de nouvelles techniques cytochimiques et cytoenzymologiques allait très rapidement mettre en évidence de nouvelles altérations intracellulaires (Victor Dubowitz et A.G.E. Pearse, 1960 ; W. King Engel, 1962), en particulier dans ces champs pathologiques émergents qu'étaient les myopathies congénitales « non progressives » et les myopathies métaboliques. Ce furent successivement les « cores » déjà identifiés par G. Milton Shy sur matériel formolé, puis remarquablement mis en évidence sur les coupes au cryostat après mise en évidence



¹Professeur honoraire au CNAM, Fondateur de la Société Française de Myologie, Paris, France.

²Plate-forme Imagerie Cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière, U975 Inserm, ICM, Paris, France.

³Centre de Recherche/Institut de Myologie, UMRS 974 UPMC-Inserm, FRE 3617 CNRS, Paris, France.

⁴Unité de morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, UPMC Paris 6, UM74, Inserm UMRS 974, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

⁵Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

m.fardeau@institut-myologie.org

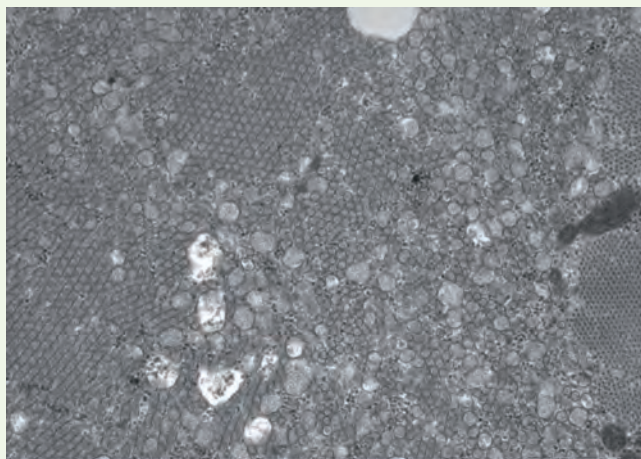


Figure 1. Agrégats tubulaires.

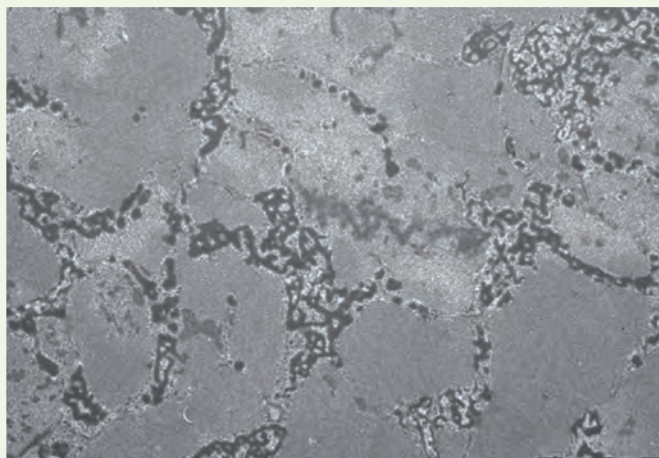


Figure 2. Dépôts granulo-filamentaires denses intermyofibrillaires de desmine.

d'activités oxydatives : leur analyse ultrastructurale, sur la seconde observation publiée de « *Central Core Disease* », fut faite à Londres par Hugh Huxley lui-même. Ce furent ensuite les accumulations de « bâtonnets » vivement colorés en rouge sur le trichrome de Gomori, qui définissaient une nouvelle myopathie congénitale, la « *nemaline myopathy* ». L'analyse ultrastructurale de ces bâtonnets, qui mit en évidence leur parenté avec la structure normale des stries Z, fut faite parallèlement par Andrew Engel et Michel Fardeau. Presque simultanément étaient découvertes les anomalies de structure des mitochondries, accumulées en particulier dans les « *ragged-red fibers* » décrites par W. King Engel dans des syndromes endocriniens complexes. La microscopie électronique permit de différencier ces agrégats d'autres agrégats également colorés en rouge au trichrome de Gomori, mais formés de tubules développés à partir du réticulum sarcoplasmique, les agrégats tubulaires (Figure 1).

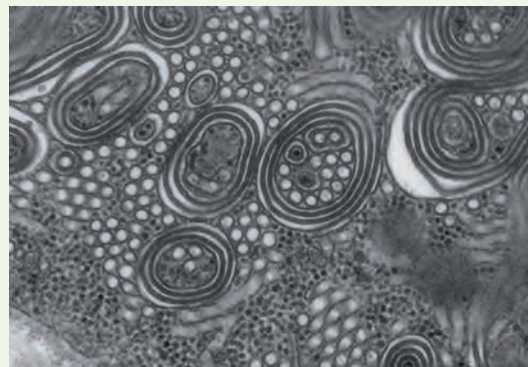


Figure 3. « Cylindrical spirals ».

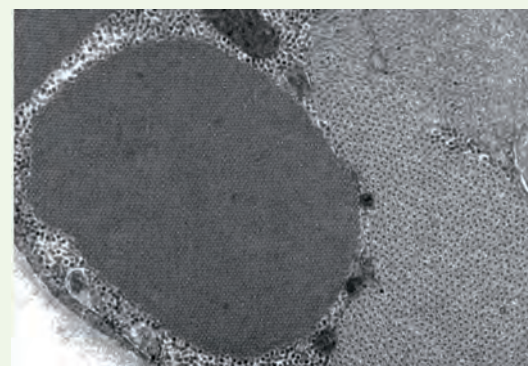


Figure 4. Inclusion « hexagonal crystalloïde ».

Dans le champ nouvellement ouvert des myopathies congénitales « non évolutives », vinrent très vite la description d'une grande diversité d'inclusions variées, qui donnèrent lieu à leur tour à la proposition d'identification de nouvelles « entités » : « *reducing body myopathies* » dont les inclusions, visibles en microscopie optique avaient une activité réductrice aisément mise en évidence, puis « *cytoplasmic body myopathies* » « *fingerprint body myopathies* », etc., dont la révélation était due à la seule microscopie électronique.

Ce fut ensuite la caractérisation d'accumulations intracytoplasmiques denses aux électrons évocatrices de dépôts de desmine (1978) (Figure 2), mais dont la caractérisation biochimique devait prendre bien du temps car nécessitant plusieurs innovations techniques, avant de connaître leur origine exacte grâce à la génétique moléculaire : mutation dans le gène de l'alpha B cristalline. Dans toute cette période, aujourd'hui « classique » de l'histopathologie musculaire, les données de la microscopie optique sur coupes au cryostat et celles de la microscopie sur coupes ultrafines ont été indissociables. Leur combinaison a fondé l'analyse diagnostique actuelle sur

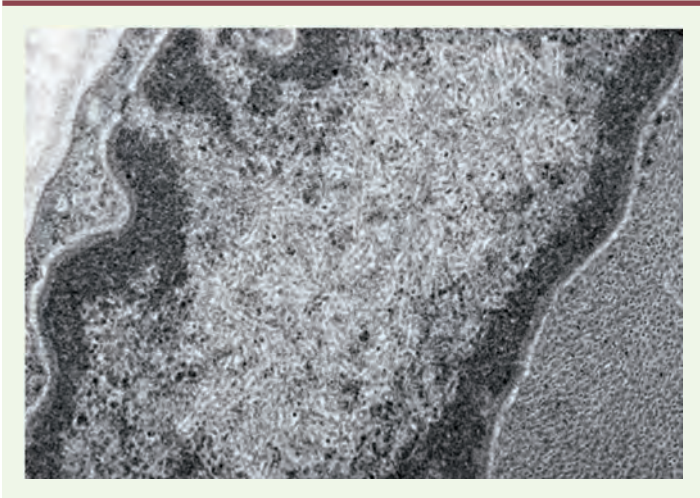


Figure 5. Inclusion tubulofilamentaire intranucléaire caractéristique de DMOP.

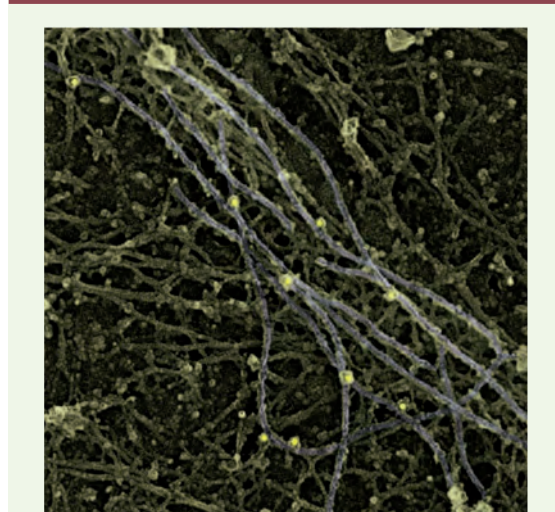


Figure 6. Détection des filaments intermédiaires de desmine par immunomarquage.

biopsie musculaire et forme encore le cœur, ou l'essentiel, des traités de myologie.

Aujourd'hui, à l'heure de la génétique moléculaire

La participation de la microscopie électronique (ME) au diagnostic des affections musculaires a beaucoup décliné : la technique est lourde, onéreuse, et surtout sa pratique nécessite une formation spécifique, longue et rigoureuse.

En appui des techniques cytoenzymologiques, elle garde cependant un rôle précieux d'orientation. Surtout, l'apport de la ME reste essentiel dans plusieurs domaines :

- 1) la caractérisation d'inclusions « inhabituelles » dont la définition génétique n'est toujours pas apportée. Deux exemples sont rapportés ici, celui des « cylindrical spirals » (Figure 3) et des inclusions « hexagonal crystalloïdes » (Figure 4) ;
- 2) l'analyse des agrégats protéiques denses caractéristiques du groupe aujourd'hui habituellement dénommé « myofibrillar myopathies », ainsi que des inclusions filamenteuses intranucléaires (Figure 5) ;
- 3) l'analyse des altérations membranaires, membrane plasmique et enveloppe nucléaire : par exemple pour déceler les anomalies présentes dans le syndrome de Marinesco-Sjögren ;
- 4) l'analyse des particules de glycogène dans différentes glycoses : le caractère corpusculaire (habituel) ou non ramifié (linéaire) des particules de glycogène, après coloration par la technique de Thiery peut avoir un rôle d'orientation important dans le diagnostic de l'anomalie génétique responsable ;
- 5) dans de rares cas, l'analyse ultrastructurale joue encore un rôle dans les atteintes mitochondriales (en particulier dans les « megacornial myopathies ») ;
- 6) elle est la meilleure façon à ce jour de visualiser les défauts d'autophagie et de transport endosomes-lysosomes présents dans de nombreuses myopathies ;

(→) Voir Cah Myol
2016 ; 8 : 7-10

7) enfin, la ME garde un rôle majeur dans l'analyse des désordres congénitaux de la jonction neuromusculaire (→).

Au-delà de tous ces points, la ME reste essentielle pour la validation des modèles expérimentaux, cellulaires ou animaux, des différentes atteintes génétiques, ou acquises, neuromusculaires.

Et demain ?

Il est hautement probable que les mêmes indications d'aide au diagnostic persisteront, en particulier dans les biopsies d'interprétation délicate en microscopie optique comme les biopsies effectuées dans la période néonatale.

La place des techniques utilisées jusqu'ici essentiellement en biologie fondamentale sera sans aucun doute amenée à se renforcer. On pense en particulier aux techniques d'analyse ultrastructurale des membranes (« freeze etching ») et en immunothérapie avec couplage à des ions métalliques (Figure 6).

Le freeze etching qui signifie la sublimation de l'eau à froid et la cryo-fracture est une technique qui préserve l'ultrastructure au plus proche des conditions natives et qui permet d'observer les tissus biologiques avec une résolution et un contraste inégalables. Les deux étapes clés, la cryo-fixation et la métallisation ainsi que les microscopes eux-mêmes se sont considérablement modernisés pour l'observation d'objets au niveau moléculaire. Ces approches peuvent en théorie être combinées à la microscopie photonique dite de « super-résolution » pour corrélérer la localisation de protéines fluorescentes avec l'ultrastructure sur une même image. La prochaine étape



étant évidemment l'analyse des biopsies ou des cellules de patients en culture au niveau moléculaire. Il sera ainsi possible de cartographier les protéines et les réseaux de protéines à l'échelle nanométrique et *in situ* dans des cellules musculaires de patients afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de chaque pathologie.

En conclusion

La vraie question concernant l'analyse des désordres musculaires pathologiques comme de leurs modèles cellulaires ou animaux en microscopie électronique reste la suivante : pourra-t-on jamais se passer d'une analyse structurale de ces désordres capables de descendre au niveau moléculaire ou atomique ? La réponse est sans doute contenue dans la question.

About the technique of muscle biopsy (III). The contribution of electron microscopy, yesterday, and at the time of the molecular genetics era. A historical overview

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

Les références citées dans ce « survol historique » sont pour l'essentiel d'entre elles « classiques » et n'ont pas à être reprises ici. Quelques-unes sont récentes.

1. Goebel HH, Stenzel W. Ultrastructural myopathology in the molecular era. *Ultrastruct Pathol* 2013 ; 37 : 328-31.
2. Goebel HH, Stenzel W. Practical application of electron microscopy to neuromuscular diseases. *Ultrastruct Pathol* 2013 ; 37 : 15-8.
3. Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF. Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol* 2013 ; 26 : 519-26.
4. Claeys K. G, Fardeau M, Schröder R, Electron microscopy in myofibrillar myopathies reveals clues to the mutated gene. *Neuromuscular Disord* 2008 ; 18 : 656-66.
5. Malfatti E, Olive M, Taratuto AL, et al. Skeletal muscle biopsy analysis in reducing body myopathy and other FHL1 related disorders. *J Neuropath Exp Neurol* 2013 ; 72 : 833-45.
6. Hantaï D, Nicole S, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes : an update. *Curr Opin Neurol* 2013 ; 26 : 561-58.

TIRÉS À PART

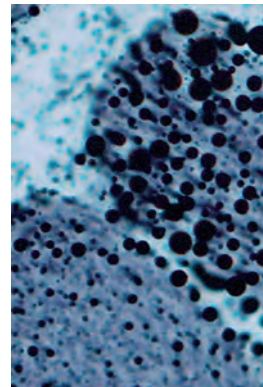
M. Fardeau

**Retrouvez toutes les actualités de la myologie
sur le nouveau site de la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org**

> La myopathie due à des mutations du gène *PNPLA2* est une entité rare entraînant une accumulation de gouttelettes lipidiques dans différents tissus dont le muscle et les leucocytes. Ce gène code l'ATGL (adipose triacylglycerol lipase), une enzyme qui catalyse l'hydrolyse des triglycérides. Nous rapportons ici le cas d'un patient de 54 ans présentant une myopathie distale et une cardiomyopathie. La biopsie musculaire met en évidence une accumulation de gouttelettes lipidiques dans les myocytes. Malgré l'absence de corps de Jordan dans les leucocytes, le diagnostic de myopathie par mutation du gène *PNPLA2* est quand même envisagé, diagnostic que la biologie moléculaire confirmera avec l'identification d'une nouvelle mutation (c.798_799insC ; p.Ala267Argfsx40) dans l'exon 7 du gène *PNPLA2*. <

Myopathie à surcharge lipidique secondaire à une nouvelle mutation du gène *PNPLA2*

Guillemette Jousserand¹, Nathalie Streichenberger², Philippe Petiot¹



¹Service d'explorations fonctionnelles neurologiques, Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Rares Rhône Alpes, FILNEMUS.

²Centre de Neuropathologie – Groupement Hospitalier Est – Hospices Civils de Lyon Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Rares Rhône Alpes, FILNEMUS

guillemette.moussatoff@chu-lyon.fr

Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 54 ans au moment du diagnostic, sans antécédent familial particulier. Il a dans ses antécédents personnels une cardiomyopathie dilatée sévère ayant nécessité une transplantation cardiaque deux ans auparavant. Le patient décrit en plus des difficultés plus anciennes à faire du sport à l'école et, depuis l'âge de 45 ans, des troubles de la marche (dandinement d'une part, et accrochage du pied gauche d'autre part). L'évaluation clinique à l'âge de 47 ans montrait aux membres supérieurs une atrophie asymétrique proximale, sans *scapula alata* ni atteinte distale. Il n'y avait pas non plus d'atteinte faciale ni de signes cutanés (en particulier pas d'ichtyose). Aux membres inférieurs, on notait un important déficit distal du muscle tibial antérieur gauche. Aucune rétraction n'était observée. Les CPK étaient élevées à quatre fois la normale. L'électroneuromyogramme montrait des signes myogènes dans les muscles distaux des membres inférieurs, notamment à gauche. Le scanner musculaire montrait des signes de dégénérescence grasseuse aux

membres inférieurs en distalité. La biologie moléculaire de dystrophie facio-scapulo-humérale était négative. La biopsie musculaire mettait en évidence une myopathie vacuolaire avec surcharge lipidique majeure, sans vacuoles bordées. L'étude des protéines membranaires était normale en immunohistochimie, ainsi que celle des protéines myofibrillaires. Le profil des acylcarnitines était normal, de même que l'analyse enzymatique de la bêta-oxydation. La recherche de mutations dans les gènes codant les lamines A/C et la desmine est revenue négative. L'étude du muscle cardiaque après transplantation ne montrait que des lésions de fibrose non spécifique. L'évaluation clinique faite à 54 ans était assez similaire. Les CPK restaient élevées à 4 fois la normale. Le contrôle du scanner musculaire révélait des signes de dégénérescence grasseuse dans les muscles paravertébraux, soléaires, gastrocnémiens et tibial antérieur gauche. La seconde biopsie musculaire (Figure 1) réalisée au niveau du jambier antérieur droit, montrait la persistance d'une surcharge lipidique majeure. L'immunohistochimie et le *western blot* des protéines membranaires des dystrophies musculaires progressives étaient normaux de même que l'immunohistochimie des protéines myofibrillaires. En microscopie électronique, on notait une surcharge importante en vacuoles lipidiques dans les fibres musculaires, inconstamment dans les fibroblastes et les péricytes. La recherche spécifique de corps de Jordan au sein des leucocytes s'avérait négative.

Une mutation homozygote a finalement été identifiée dans l'exon 7 du gène *PNPLA2*, aboutissant à un codon stop prématuré (c.798_799insC ;

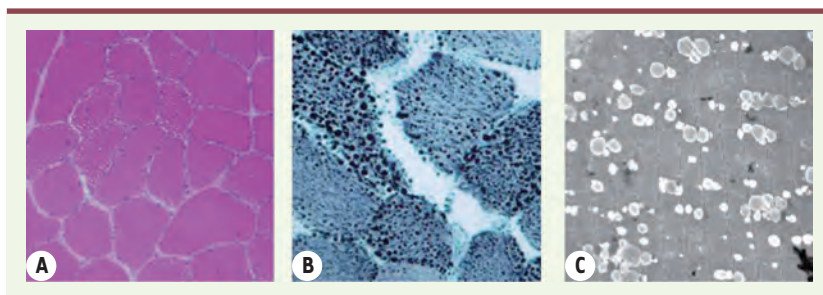


Figure 1. Biopsie musculaire (jambier antérieur). Coloration HES (A), Noir Soudan (B) et microscopie électronique (C) : surcharge lipidique majeure.

p.Ala267Argfsx40). Le diagnostic de myopathie lipidique (ou lipidose musculaire) par mutation du gène *PNPLA2* était donc retenu. Un traitement par bézafibrate a été instauré mais interrompu après 3 mois du fait de myalgies et d'une augmentation des CPK.

Commentaire

La myopathie causée par la mutation du gène *PNPLA2* a été rapportée pour la première fois par Fisher *et al.* [1] en 2007. Le phénotype clinique associe une atteinte musculaire et cardiaque sans ichtyose. Les premiers symptômes sont une faiblesse musculaire proximale commençant le plus souvent aux membres supérieurs avec atteinte précoce de la ceinture scapulaire mais sans décollement important des omoplates. La plupart des patients ont également une atteinte distale des extenseurs des doigts et fléchisseurs des pieds [2]. Il n'y a pas d'atteinte faciale. La topographie du déficit est souvent asymétrique au début. Le début des symptômes survient en général entre 20 et 30 ans mais des cas pédiatriques ont été décrits [3]. La moitié des patients présente une atteinte cardiaque autour de 40 ans, pouvant se manifester par des troubles du rythme secondaires à une myocardiopathie dilatée ou hypertrophique [4].

Des signes associés tels que diabète, hypertriglycéridémie, stéatose hépatique, surdité ou signes cutanés (sans ichtyose) peuvent être observés [4]. L'évolution de la maladie est plutôt lente, sans fluctuation et sans épisode de rhabdomyolyse. La sévérité est très variable et il existe une variabilité phénotypique inter- et intra-familiale. L'imagerie musculaire montre un pattern évocateur avec dégénérescence grasseuse des muscles de la ceinture scapulaire épargnant les muscles sous-scapulaires, des muscles paravertébraux, des deux loges jambières et du compartiment postérieur des cuisses [5]. Tous les patients à l'exception de celui présenté ici ont des corps de Jordan intra-leucocytaires sur le frottis sanguin, ce qui constitue un élément clé pour le diagnostic. La négativité des corps de Jordan dans le cas de ce patient est possiblement due à une faille technique. La biopsie musculaire montre une myopathie vacuolaire avec surcharge lipidique quel que soit le muscle biopsié avec parfois des vacuoles bordées. Le diagnostic doit être confirmé en biologie moléculaire. Des gènes ont été identifiés dans seulement quatre types de myopathies de surcharge lipidique : *SLC22A5* dans le déficit primaire en carnitine, *ETFA*, *ETFB* et *ETFDH* dans le MADD (*multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency*), *PNPLA2* dans

les lipidoses avec surcharge en triglycérides et myopathie et *CGI-58* dans celles avec ichtyose. A ce jour, une vingtaine de mutations du gène *PNPLA2* a été décrite et celle du patient présenté ici n'a pas encore été rapportée. Il n'y a pas de traitement spécifique des myopathies de surcharge lipidique mais le bézafibrate, agent hypolipémiant, a été utilisé expérimentalement, montrant une diminution de l'accumulation des lipides dans les tissus et une amélioration du métabolisme oxydatif. Cependant,

aucun bénéfice clinique n'a pu être mesuré [6, 7]. ♦

Unusual phenotype of myopathy associated with a new *PNPLA2* mutation

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Fischer J, Lefevre C, Morava E, *et al.* The gene encoding adipose triglyceride lipase (*PNPLA2*) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 28-30.
2. Reilich P, Horvath R, Krause S, *et al.* The phenotypic spectrum of neutral lipid storage myopathy due to mutations in the *PNPLA2* gene. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1987-97.
3. Perrin L, Féasson L, Furby A, *et al.* *PNPLA2* mutation: a paediatric case with early onset but indolent course. *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 986-91.
4. Kaneko K, Kuroda H, Izumi R, *et al.* A novel mutation in *PNPLA2* causes neutral lipid storage disease with myopathy and triglyceride deposit cardiomyovascularopathy: a case report and literature review. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 634-41.
5. Laforêt P, Stojkovic T, Bassez G, *et al.* Neutral lipid storage disease with myopathy: a whole-body nuclear MRI and metabolic study. *Mol Genet Metab* 2013 ; 108 : 125-31.
6. Foster LA, Courville EL, Manousakis G. Clinical reasoning: a 33-year-old man with cardiomyopathy and myopathy. *Neurology* 2016 ; 87 : e74-8.
7. Van de Weijer T, Havekes B, Biler L, *et al.* Effects of bezafibrate treatment in a patient and a carrier with mutations in the *PNPLA2* gene, causing neutral lipid storage disease with myopathy. *Circ Res* 2013 ; 112 : e51-4.

TIRÉS À PART

G. Jousserand

► Les élévations du taux de créatine-phospho-kinase (CPK), ou hyperCKémies, constituent le lot quotidien de nombreux myologues. Leur grande diversité étiologique rend les choses difficiles en pratique clinique, plus encore lorsque l'hyperCKémie est isolée. Mis à part les élévations transitoires liées à certaines circonstances facilement identifiables (naissance, traumatisme, exercice musculaire extrême, exposition aux statines) ou certains facteurs ethniques, de nombreuses maladies neuromusculaires peuvent en être à l'origine. Il s'agit en premier lieu des dystrophies musculaires progressives et des myopathies métaboliques (glycogénoses surtout). Les progrès obtenus dans l'identification des causes des hyperCKémies ont sensiblement progressé ces dernières années grâce, notamment, à l'utilisation plus large du NGS. Dans l'observation ci-dessous, l'accent est mis sur une cause rare d'hyperCKémie pour laquelle un marqueur érythrocytaire simple permet d'évoquer le diagnostic. ◀

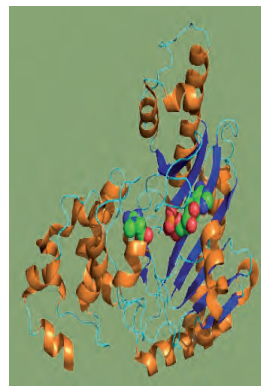
Observation

Un homme de 40 ans est exploré en neurologie au CHU de Saragosse, en Espagne, pour intolérance à l'effort, fatigue et crampes douloureuses diffuses prédominant dans les mollets. Ces symptômes évoluent depuis deux ans environ et commencent à l'handicaper sérieusement dans son travail. Ils surviennent après un effort minime. À l'interrogatoire, on ne retrouve ni phénomène de second souffle ni d'épisode d'urines foncées (Figure 1).

L'examen physique est sans particularités, tant au niveau périphérique (pas de déficit analytique des membres ou des ceintures, pas d'hypertrophie musculaire) qu'au niveau central (pas de détérioration cognitive ni troubles de l'humeur, ni mouvements anormaux). On ne retrouve pas d'hépatosplénomégalie ni d'autres signes physiques d'orientation.

Une cause inhabituelle d'hyperCKémie

Pedro J. Modrego¹, José Gazulla¹, Ana-Maria Cobo², J. Andoni Urtizberea²



¹ Département de Neurologie, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza 50009, Espagne.

² Hôpital Marin, Centre GNMH, FILNEMUS, Hendaye, France. pmpjmp@gmail.com

Le patient est par ailleurs suivi pour une anémie hémolytique chronique stable à caractère familial, sa mère étant également atteinte. Lui et son épouse ont deux filles majeures bien-portantes. Le patient n'a pas été exposé aux statines ou à d'autres médicaments myotoxiques.

Le bilan biologique de débrouillage fait apparaître à plusieurs reprises une élévation franche des CPK autour de 3000 unités/l. Ce taux de CPK reste à peu près stable, y compris à distance de toute sollicitation musculaire. La LDH est au-dessus de la norme (414 U/l) de même que les transaminases (ASAT à 44 U/l et ALAT à 79 U/l). La bilirubine est légèrement augmentée à 1,59 mg/dl, témoin indirect d'une discrète hémolyse. Le lactate est dans la norme et aucune myoglobulinurie n'est décelée.

Dans l'hypothèse d'une affection neuromusculaire primitive, une étude électrophysiologique, une biopsie et une imagerie musculaires sont réalisées mais apportent peu d'éléments d'orientation. L'EMG est normal. Une biopsie du quadriceps révèle que l'architecture du muscle est conservée. Tous les immunomarquages membranaires disponibles au laboratoire s'avèrent normaux. Une glycogénose de type McArdle est éliminée du fait de la normalité de la myophosphorylase. Aucune anomalie de texture n'est observée en IRM sur les muscles du bassin et des membres inférieurs à l'exception des deux jumeaux internes en T1. Une cardiomyopathie est écartée tant au niveau clinique que paraclinique (échocardiographie normale). Une relecture attentive du dossier d'hématologie fait apparaître un élément capital pour le diagnostic : tant le patient, que sa mère, ont des acanthocytes sur leurs frottis sanguins respectifs. Un bilan immunologique plus approfondi montre que le patient n'est pas porteur de l'antigène Kx. L'association du tableau clinique et de ces anomalies biologiques fait alors évoquer un possible syndrome de McLeod. Celui-ci est finalement confirmé en biologie moléculaire par la découverte d'une mutation stop (c.882C>A, p.Cys294Ter) dans l'exon 3 du gène XK.



Figure 1. Henri VIII. Henri VIII d'Angleterre aurait souffert du syndrome de McLeod mais ceci n'a jamais pu être formellement démontré [9]. Quant aux acanthocytes, ils donnent de magnifiques images en microscopie électronique. Encore faut-il penser à les rechercher sur un frottis sanguin ! [10].

Le patient est régulièrement suivi par la même équipe de neurologie depuis deux ans et continue de souffrir de son intolérance à l'effort et de myalgies. Il a été déclaré inapte au travail. Ses paramètres cliniques et biologiques restent stables. Il ne se dégrade pas au niveau cognitif et ne présente aucun mouvement anormal. Il n'a pas fait de décompensation psychiatrique. La maman décédée entre temps n'a pu être analysée au niveau moléculaire tout comme les filles du patient qui, pour l'instant, se refusent à toute analyse biologique.

Discussion

Le syndrome de McLeod (OMIM 30084) est une maladie génétique extrêmement rare avec seulement une centaine de cas rapportés dans le monde à ce jour et une prévalence estimée à 1 pour 1 million d'individus [1-3]. Il représente une cause toute aussi rare d'hyperCKémie à laquelle il faut pourtant savoir penser. Appartenant à l'ensemble plus vaste des neuroacanthocytoses, le syndrome de McLeod est dû à des mutations du gène *XK*. Celui-ci (OMIM 314850) est situé sur le bras court du chromosome X dans la région p21.1, à proximité immédiate du gène *DMD*. Il code une protéine de transport membranaire appelée *X-linked Kx blood group (XK)* [4]. Le trait est transmis selon un mode récessif lié au chromosome X et les femmes transmettrices sont exceptionnellement symptomatiques. Dans sa forme classique, le syndrome de McLeod donne un tableau mimant en tous points une maladie de Huntington avec chorée, détérioration intellectuelle progressive et troubles psychiatriques, l'âge de début variant entre 25 et 40 ans. Les complications ou manifestations neuromusculaires n'y sont pas rares et peuvent prendre plusieurs formes : neuropathie sensitivo-motrice, ou plus souvent atteinte myopathique de sévérité variable allant d'une simple hyperCKémie, (avec, il faut le souligner, un risque non négligeable de rhabdomyolyse), jusqu'à des tableaux exceptionnellement déficitaires. Une cardiomyopathie a également été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature, généralement après la cinquantaine [5, 6, 8].

Le syndrome de McLeod est caractérisé biologiquement par l'absence d'antigène Kx et par une faible expression des antigènes Kell. Le marqueur le plus visible de ces perturbations biologiques étant la présence, non pathognomonique car observée dans d'autres formes de neuro-acanthocytose, de globules rouges recouverts d'épines (ἀκανθα : épine en grec) faisant penser à des oursins.

Le gène *XK* est le siège de mutations non-sens ou de courtes délétions. Des délétions beaucoup plus grandes ont été rapportées dans les exceptionnels cas de syndrome de gènes contigus associant myopathie de Duchenne, syndrome de McLeod, granulomatose septique, et rétinite pigmentaire [3]. La physiopathologie du syndrome de McLeod est encore très mal connue [3, 7], et tout particulièrement la genèse des manifestations musculaires. L'exemple du patient ci-dessus démontre bien que ces perturbations musculaires peuvent précéder l'apparition de l'atteinte du système nerveux central. L'élévation des CPK n'est donc pas liée à d'éventuels microtraumatismes induits par les mouvements choréiques eux-mêmes. Il ne s'agit vraisemblablement pas non plus d'une interaction à distance avec le gène de la dystrophine tout proche. Seule certitude, la protéine codée par le gène *XK* est une protéine transmembranaire abondamment exprimée dans les érythrocytes, le muscle et le système nerveux central. Elle aurait un rôle possiblement apoptotique.

Dans le cas présent, il s'agit du premier cas de syndrome de McLeod documenté en Espagne, soulignant une fois de plus sa très grande rareté. Le conseil génétique est rendu délicat par le fait que le patient reste pour l'instant indemne de toute atteinte du système nerveux central. La pénétrance du syndrome de McLeod étant élevée, on est en droit de s'inquiéter pour son avenir fonctionnel.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Antoine JC, Sabouraud. Fiche pratique sur les hyperCKémies. *Les Cahiers de Myologie*, 2012 ; 7 : 23-4.
2. Syndrome de McLeod. *Orphanet*, 2016 (<http://www.orpha.net>).
3. Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 68.
4. Ho M, Chelly J, Carter N, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell* 1994 ; 77 : 869-80.
5. Hewer E, Danek A, Schoser BG, et al. McLeod myopathy revisited: more neurogenic and less benign. *Brain* 2007 ; 130 : 3285-96.
6. Danek A, Tison F, Rubio J, et al. The chorea of McLeod syndrome. *Mov Disord* 2001 ; 16 : 882-9.
7. Jung HH, Danek A, Walker RH, et al. McLeod neuroacanthocytosis syndrome, 2004, December 3 (updated 2012 May 17). In : Pagon RA, ed. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington ; 1993-2016.
8. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 755-64.
9. Stride P, Lopes Florito K, Henry VIII, McLeod syndrome and Jacquetta's curse. *JR Coll Physicians Edinb* 2013 ; 43 : 353-60.
10. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008 ; 3 : 19.

TIRÉS À PART

P.J. Modrego

> La maladie de Pompe est une maladie lysosomale avec atteinte musculaire prédominante. On distingue la forme sévère du nourrisson avec troubles cardiaques des formes tardives de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte qui n'ont en général pas de manifestations cardiaques. L'association d'une maladie de Pompe et d'un « rigid spine » a été occasionnellement rapportée. Plusieurs profils ont été décrits. La présentation la plus fréquente est un déficit des muscles des ceintures et du diaphragme. Une scoliose est rapportée dans un tiers des patients, mais seulement 15 % associent une raideur spinale. L'atteinte extra-musculaire, en particulier des symptômes cardio-cérébrovasculaires sont observés dans un tiers des patients. L'observation rapportée ici présente un tableau de myopathie avec un phénotype typique de raideur spinale sélective, associé à une augmentation modérée des enzymes musculaires, des signes myopathiques à la biopsie, et une atteinte cardiaque. <

Observation

Le patient est d'origine française et ses parents n'ont pas de lien de consanguinité connu. Il a été suivi en neuropédiatrie dès l'âge de 10 ans pour crises convulsives et développé un tableau caractérisé par une faiblesse musculaire axiale avec décollement des omoplates, des rétractions articulaires, une scoliose dorsale et un rachis cervico-dorsal raide (*rigid spine*). Les enzymes musculaires étaient élevées (CPK 1200 UI/l). A 16 ans, une biopsie a montré des anomalies myopathiques non spécifiques. A 26 ans, on notait une fonction respiratoire altérée avec signes d'atteinte diaphragmatique (CV assis 70 % ; CV couché 44 %). Son frère aîné présentait aussi des signes d'une myopathie rétractile et est décédé subitement vers l'âge de trente ans.

Orientation diagnostique d'un cas de « Rigid spine » familial par IRM musculaire corps entier

Eliana Cavassa^{1,2}, Mickael Tordjman¹, Ana Ferreiro³, Robert Carlier^{3,4}, Susana Quijano-Roy⁵



Les premiers signes d'atteinte musculaire chez le cas index étaient apparus à 11 ans avec une scoliose très évolutive et une faiblesse musculaire discrète. Les CPK étaient discrètement augmentées (370-600 UI/l). L'EMG montrait un tracé myogène avec activité spontanée sur le quadriceps. La

biopsie musculaire était en faveur d'une myopathie, sans orientation spécifique. À 13 ans, le patient a rapporté une dyspnée à l'effort. Il est opéré de sa scoliose à 15 ans (arthrodèse rachidienne). Au niveau moteur, l'évolution a été lente. À 30 ans il avait des difficultés pour la montée des escaliers et des difficultés progressives pour porter les bras au-dessus de la tête. En revanche, il a développé une insuffisance respiratoire restrictive sévère avec des signes de défaillance diaphragmatique qui a nécessité une ventilation nocturne non invasive à 31 ans. Au niveau cardiaque, il a eu un *pacemaker* à 36 ans en raison d'un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré. A cet âge, il a un poids de 37 kg. Il marche avec le cou en hyperextension et le tronc en antépulsion. Le déficit musculaire prédomine au niveau axial. En particulier, les muscles fléchisseurs du cou sont très déficitaires et il a une hyperlordose cervicale raide. Il se relève sans appui. Les muscles sterno-cléido-mastoïdiens et pectoraux sont très amyotrophiques et la cage

¹ Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France.

² Service de Neuropédiatrie, FLENI, Buenos Aires, Argentine.

³ Inserm U582, Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France - Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Paris-Est, FILNEMUS.

⁴ Imagerie médicale, Pôle neuro-locomoteur, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France - Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Paris-Est, FILNEMUS.

⁵ Pôle Pédiatrie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France - Centre de Référence Maladies Neuromusculaires GNMH, FILNEMUS.

susana.quijano-roy@aphp.fr

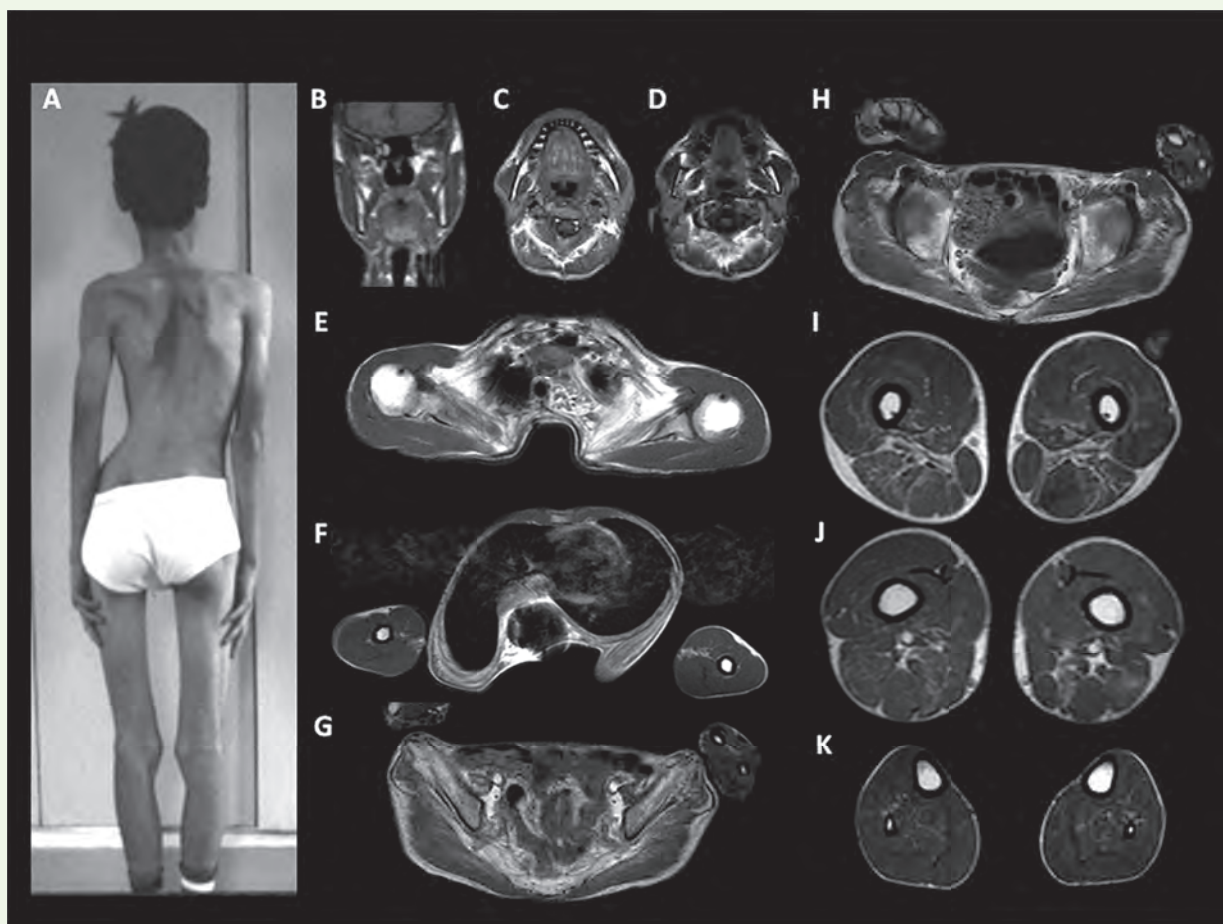


Figure 1. Patient avec maladie de Pompe : Aspect Clinique à 16 ans (A) et IRM corps entier à 35 ans (B-K). A : Aspect clinique caractérisé par une colonne raide, amyotrophie diffuse, dos creux. B-K) : IRM en séquence T1- TSE à 35 ans: TÊTE : coupes frontale (B) et axiales au niveau de la tête (C, D) qui montrent la conservation des muscles masticateurs mais une atteinte de la langue (flèches blanches longues dans B, C). ÉPAULES : Coupes axiales au niveau de la ceinture scapulaire qui montre une atteinte sélective du muscle sous-scapulaire (flèches noires dans E) et pectoraux, avec une très bonne conservation des muscles deltoïdes et sus-épineux. TRONC : coupes axiales avec matériel d'arthrodèse qui empêchent de visualiser les muscles paravertébraux. MEMBRES SUPÉRIEURS, respect des muscles des bras, avant bras et mains (F, G, H) PELVIS : respect relative des muscles fessiers, avec atrophie relative des grands fessiers et discrète infiltration des muscles moyens et petits fessiers (G, H). MEMBRES INFÉRIEURS : Infiltration des grands adducteurs, semi-membraneux et biceps fémoral au niveau de la cuisse (J) et respect distal au niveau de la jambe (K).

thoracique a un aspect étroit. À l'inverse, la force et la masse musculaire des membres inférieurs et supérieurs sont relativement bien conservées. Au niveau de la ceinture pelvienne, il présente un déficit marqué de la flexion des hanches et des fessiers. Il a des rétractions articulaires au niveau des muscles ischio-jambiers et des poignets, sans hyperlaxité distale associée. La recherche de mutations des gènes *LMNA*, *DES*, *FHL1*, *RYR1*, *SEPN1* et *ACTA1* s'avère négative. Une nouvelle biopsie montre des signes myopathiques sans spécificité (Figure 1).

Le diagnostic est finalement suggéré par les résultats de l'IRM musculaire de corps entier. Les anomalies des membres inférieurs ne sont pas très contributives ni spécifiques, mais l'atteinte sélective de la langue et des muscles sous-scapulaires et pectoraux sont typiques de

la maladie de Pompe [1] et permettent d'orienter le diagnostic (deux mutations du gène *GAA* chez le patient et son frère ont été identifiées (c.-32-13T>G ; c.655G>A, p.Gly219Arg).

Commentaire

La maladie de Pompe (aussi appelée glycosidase de type 2, déficit en alpha-glucosidase acide ou déficit en maltase acide), est une maladie lysosomale de surcharge génétique héréditaire avec une atteinte musculaire prédominante. On distingue la forme infantile

sévère du nourrisson (avant l'âge de un an), qui s'accompagne d'une cardiomyopathie sévère, et des formes tardives de l'enfant ou de l'adolescent (forme tardive juvénile) et de l'adulte (forme tardive adulte) qui n'ont généralement que peu ou pas de manifestations cardiaques. La forme à révélation tardive, notamment chez l'adulte, est sous-estimée. La prévalence est très variable d'un pays à l'autre (1/138 000 naissances pour la forme infantile ; 1/ 57 000 pour les formes tardives).

L'association d'un « rigid spine » et d'une maladie de Pompe a été occasionnellement rapportée [2-4]. Néanmoins, dans une série récente de 44 patients diagnostiqués avec une forme tardive, les auteurs décrivent plusieurs profils différents de manifestations musculo-squelettiques et cérébro-vasculaires [5]. La présentation la plus fréquente est un déficit des muscles des ceintures et du diaphragme (80 %). Une scoliose est rapportée dans un tiers des patients, mais seulement 15 % associent une raideur spinale et un bas index corporel (15 %). Il est intéressant à signaler que l'atteinte extra-musculaire, en particulier des symptômes cardio-cérébrovasculaires sont observés dans un tiers des patients.

Le cas décrit présente un tableau de myopathie avec un phénotype typique de « rigid spine » (raideur spinale sélective), associé à une augmentation modérée des enzymes musculaires et des signes myopathiques à la biopsie, et une atteinte cardiaque. Les antécédents familiaux suggèrent une transmission récessive. L'atteinte respiratoire avec atteinte sélective du diaphragme chez un patient ambulatoire avec un début dans l'enfance sont typiques d'une myopathie par mutation du gène *SEPN1* mais l'analyse génétique ne confirme pas cette hypothèse. L'antécédent de décès subit chez le frère et l'apparition d'une arythmie cardiaque chez le cas index, associée à une raideur spinale et une hyperextension cervico-thoracique font soupçonner une laminopathie, mais le gène *LMNA* est normal chez le patient et son frère. Les dystrophies musculaires congénitales et myopathies par mutation des gènes *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3* (Ullrich-Bethlem) et *LAMA2* peuvent avoir dans leurs spectres moins sévères des phénotypes similaires avec

acquisition de la marche, raideur spinale prédominant sans des rétractions articulaires significatives. Enfin, l'IRM corps entier révèle des anomalies qui ne sont pas en faveur de ces hypothèses diagnostiques, mais de la maladie de Pompe [6].

Cette observation souligne le caractère très protéiforme des manifestations cliniques de la maladie de Pompe et montre la contribution positive de l'IRM musculaire corps entier dans l'arsenal diagnostique.

Diagnostic orientation of « Rigid spine » familial case with whole body muscle MRI

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Carlier RY, Laforet P, Wary C, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011 ; 21 : 791-9.
2. Kostera-Pruszczyk A, Opuchlik A, Lugowska A, et al. Juvenile onset acid maltase deficiency presenting as a rigid spine syndrome. *Neuromuscul Disord* 2006 ; 16 : 282-5.
3. Laforêt P, Doppler V, Caillaud C, et al. Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 128-30.
4. Panosyan FB, Fitzpatrick MF, Bolton CF. Late onset Pompe disease mimicking rigid spine syndrome. *Can J Neurol Sci* 2014 ; 41 : 286-9.
5. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012 ; 160C : 80-8.
6. Quijano-Roy S, Avila-Smirnow D, Carlier RY, WB-MRI muscle study group. Whole body muscle MRI protocol: pattern recognition in early onset NM disorders. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 (suppl 2) : S68-84.

TIRÉS À PART

S. Quijano-Roy

2nd Global Conference on Myositis

The 2nd Global Conference on Myositis is the second meeting in an international conference series planned to be held every 2-3 years with updates on cutting-edge research in all areas of myositis, with a focus on trainees and young investigators. All adult and pediatric Neurologists, Dermatologists, Pulmonologists, Rheumatologists, Rehabilitation Medicine specialists, basic and translational researchers, and others interested in improving the lives of myositis patients through understanding the causes and best treatments for all forms of myositis are welcome.

Premiers chaussages orthétiques dans la maladie de Charcot-Marie- Tooth

Patrick Sautreuil, Michèle Mane, Besma Missaoui,
Samy Bendaya, Philippe Thoumie



La maladie de Charcot-Marie-Tooth (1886) est une neuropathie héréditaire. Elle débute dans l'enfance ou à l'âge adulte. L'atteinte est périphérique, sensitive et motrice. Elle est liée à une atteinte de la myéline (CMT 1 : la vitesse de conduction est inférieure à 35 m/s) ou de l'axone (CMT 2 : la vitesse de conduction est supérieure à 40 m/s). Une troisième forme, liée à l'X, associe une myéline anormale et des vitesses de conduction légèrement ralenties.

La maladie commence par les extrémités des membres et progresse vers les racines le plus souvent lentement, sur des décennies.

Le chaussage adapté prévient les déformations, garantit la qualité de la marche, participe à la prévention des chutes [1].

Dans le parcours de soins, préférence du prescripteur ou du patient, l'alternative offerte par les systèmes releveurs peut être choisie. Ils sont présentés brièvement en fin d'article.

Rappel clinique

L'atteinte concerne les membres inférieurs et les membres supérieurs. L'atrophie musculaire commence par les muscles intrinsèques (Figure 1). L'atteinte sensitive est au deuxième plan. Elle concerne la sensibilité superficielle et profonde.

L'extenseur propre du gros orteil est modérément et plus tardivement atteint et compense partiellement le jambier antérieur dans sa fonction de releveur de l'avant-pied.

Avec l'évolution, le pied creux s'accroît. Il est le plus souvent *varus* mais parfois *valgus* quand l'atteinte est précoce et a lieu dès l'adolescence.

La podoscopie permet une visualisation des défauts d'appui (Figure 2).

L'équin du pied creux neurologique entraîne un déséquilibre postérieur (risque de chute en arrière) ainsi



Service de Rééducation Neuro-orthopédique,
Hôpital Rothschild, AP-HP,
5, rue Santerre, 75012 Paris,
France.

patrick.sautreuil@gmail.com



Figure 1. Déséquilibre entre muscles intrinsèques du pied et extrinsèques (de la jambe). Ce déséquilibre entraîne une hyperextension des articulations métatarso-phalangiennes, une griffe des orteils, un équin (discret au début, le muscle jambier antérieur – fibulaire – étant moins puissant que le triceps sural – gastrocnemius).



Figure 2. Pieds creux du 3^e degré. Appui sur l'avant-pied et le talon avec, ici, une composante valgusante de l'arrière-pied.

qu'une impossibilité à se mettre et à marcher sur les talons qui doit être compensé au niveau du talon des chaussures. En revanche, la marche sur la pointe des pieds reste possible.

Troubles de l'équilibre

Les troubles de l'équilibre et les chutes sont un des signes d'aggravation : le signe de Romberg devient positif (le patient ne peut se tenir debout, talons au contact, les yeux fermés) ; l'équilibre monopodal devient précaire (inférieur à 10 secondes) ou impossible. La conséquence est par exemple l'incapacité à se laver les cheveux debout sous la douche car cela nécessite de fermer les yeux. Elle rend dangereuse la marche dans un environnement sombre, mal éclairé ou la nuit. En pratique, se lever la nuit impose d'allumer la lumière. La qualité de vie est impactée par l'aggravation des déficits [1].

Adaptation du chaussage à l'évolution clinique du pied creux neurologique

L'enjeu est la qualité de la marche et le périmètre de marche. Il s'appuie sur la prise en charge des pédicures, des podologues et des podos-orthésistes.

Soins de pédicurie

La surveillance des pieds est une nécessité dès le début de la maladie. Il faut traiter toute induration et prévenir les conséquences du pied creux neurologique par un chaussage adapté.

Chaussage de série

Au début de la maladie, des chaussures basses de série, avec un talon large donc stable en matériau un peu souple, des contreforts assez forts pour tenir l'arrière pied peuvent être suffisantes. Dès ce stade, l'association à des orthèses plantaires et des orthoplasties doit être

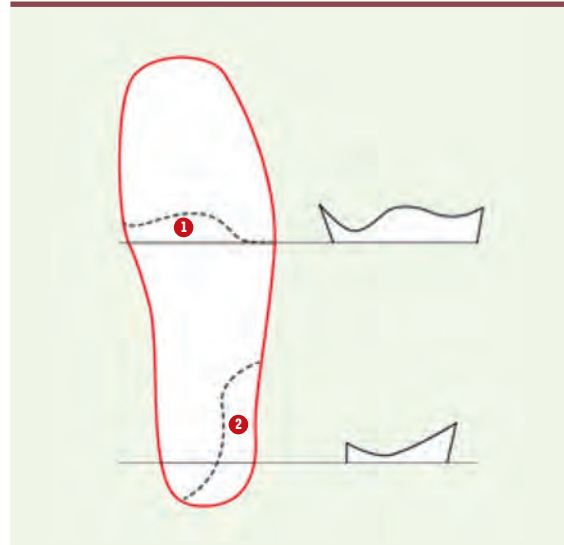


Figure 3. Barre rétrocapitale (1) et coin pronateur postéro-externe pour pied creux varus (2).

envisagé. Le déficit des muscles releveurs peut être compensé par un releveur élastique (Boxia).

Des CHUT (chaussures thérapeutiques à usage temporaire) dont le volume est adapté à la présence d'orthèses plantaires peuvent être prescrites. Elles font le lien avec le chaussage sur mesure.

Ultérieurement, dès que nécessaire, on choisira des chaussures à tige montante.

Les orthèses plantaires

Le premier élément d'appareillage du pied, ce sont les orthèses plantaires. Elles sont fabriquées par un podologue sur prescription médicale et portées dans des chaussures de série du commerce. Il s'agit de compenser l'équin (également par le talon de la chaussure qui peut être surélevé) ; d'amortir les zones en sur-appui (sous les têtes métatarsiennes des I et V^e rayons) ; de disposer d'une barre d'appui rétrocapitale (située en arrière des têtes métatarsiennes) pour soulager cet hyper appui et d'un coin postéro-externe pour contrôler le varus de l'arrière-pied (Figure 3).

Les orthèses actuelles sont réalisées en associant plusieurs matériaux mousse de densité différentes (dureté shore), collées en « sandwich » pour répartir les charges à l'appui du pied au sol et au cours du déroulement du pas. La nécessité de porter un chaussage adapté (capable de recevoir une orthèse plantaire efficace) amène à des sacrifices esthétiques difficiles pour certaines patientes (Figure 4).

Les orthèses d'orteils ou orthoplasties

Ces petits appareils sont faits sur mesure en élastomère de silicone par les podologues. Ils sont « injectés » en



Figure 4. Orthèse plantaire en mousses de différentes densités assurant répartition des charges et amortissement des hyper appuis. Elle est portée dans une chaussure du commerce (montante).

position debout après correction des déformations et des anomalies d'appui puis meulés pour une parfaite adaptation. La préparation semi-liquide durcit en quelques minutes. Ils sont indispensables pour lutter contre tous les conflits entre les orteils ou entre les orteils et les appuis au sol et/ou la chaussure (durillons à l'extrémité des orteils, parfois sous-unguéraux). Ils modifient le déroulement du pas digitigrade (Figure 5).

Non inscrits à la Liste de Produits et Prestations Remboursables (LPPR), ils ne sont pas pris en charge par la Sécurité sociale ni par les mutuelles.

Le chaussage sur mesure

Quand les orthèses plantaires et/ou les orthoplasties placées dans des chaussures du commerce deviennent insuffisantes, il faut envisager des chaussures faites sur mesure par un podo-orthésiste, sur prescription médicale.

La chaussure « orthétique »¹ doit être réalisée de façon à compenser les insuffisances articulaires, motrices et sensitives profondes en gênant le moins possible le déroulement de la marche. Elle doit ne pas limiter l'activité musculaire restante, ne pas contraindre les mouvements du pied en particulier dans la flexion dorsale de cheville (pas postérieur, digitigrade).

Pour cela, nous préconisons des chaussures à tige montante avec un baleinage semi rigide pour la raidir (Figure 6).

Il faut éviter lors de la première prescription un chaussage avec des contreforts ou tuteurs rigides qui dépassent les besoins des patients. Cela peut les détourner longtemps d'un chaussage adapté.



Figure 5. Orthoplastie (vue en podoscopie) en élastomère de silicone pour modifier la forme de la griffe des orteils 2-3-4 et éviter le contact des durillons des extrémités des orteils en griffe avec la chaussure.

Détaillons les différents éléments composant la chaussure sur mesure

1. La tige est montante. Sa hauteur est proportionnelle au déficit musculaire : plus le déficit moteur est important, plus la tige doit être haute.

2. Le baleinage. Ce sont deux à quatre ressorts aplatis (Figure 7) qui sont placés dans des goussets latéraux dans la doublure de la chaussure en avant et en arrière des malléoles externe et interne. Leurs qualités mécaniques suffisent au début de la maladie à compenser le déficit moteur des releveurs (du jambier antérieur surtout). La souplesse relative assure une moindre gêne le demi-pas postérieur où le pied est en flexion dorsale.

3. L'orthèse plantaire de la chaussure sur mesure. Elle est proche dans sa structure de celle décrite plus haut. La réalisation d'un chaussage sur mesure permet de ne plus avoir la contrainte du volume de l'orthèse (difficulté rencontrée avec les chaussures du commerce) puisque la chaussure sur mesure est fabriquée autour de l'orthèse plantaire. Elle comprend les différents éléments permettant la répartition des charges, l'amortissement des hyperappuis et le contrôle des aplombs. Point particulier : le réglage de la compensation de l'équin, au niveau de la partie talonnière de l'orthèse plantaire et/ou du talon de la chaussure : on suit sa progression au cours de la maladie, on ne le précède pas pour ne pas l'accentuer. Il doit être réglé pour garantir la stabilité antéro-postérieure debout et à la marche.

¹ Le terme « orthétique » n'est pas homologué par la nomenclature. Il remplacerait cependant efficacement l'ancien terme « orthopédique » en précisant le rôle d'orthèse complexe du pied que représente la chaussure sur mesure avec tous ses composants spécifiques et évolutifs.

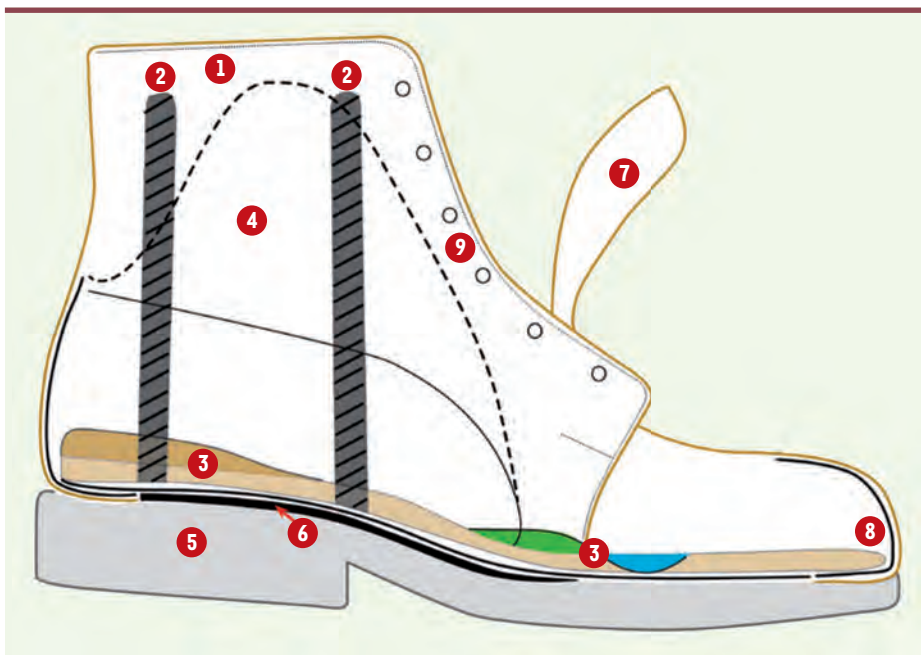


Figure 6. Chaussure orthétique adaptée au déficit articulaire, moteur et proprioceptif dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Tige montante, baleinage, orthèse plantaire de compensation de l'équin et des hyper appuis antérieurs, élargissement (transversal) du talon.

4. Le contrefort. Il n'est pas envisagé dans le chaussage initial. Il est ajouté quand le déficit musculaire et l'instabilité latérale deviennent importants. Il est en matériau plastique thermoformé, en cuir ou en métal. Sa rigidité et sa hauteur doivent être adaptées aux besoins du patient. Il offre une fonction « releveur » plus puissante que le baleinage mais il est plus contraignant.

5. L'étaï talonnier frontal. Il s'agit de donner un peu de largeur au talon de la chaussure surtout en externe pour bloquer la composante varisante de l'arrière-pied et l'instabilité latérale. Il est complémentaire et en synergie avec le coin postéro-externe de l'orthèse plantaire.

6. La chaussure sur mesure comprend également un cambriion pour éviter les déformations de la semelle de marche de la chaussure.

7. Une ouverture « derby » peut être avancée (ouverture cycliste) en cas de difficultés de chaussage (pour pouvoir passer un doigt et redresser un orteil qui se place mal).

8. Un bout dur est parfois en conflit avec des orteils en griffe.

9. Une fermeture qu'il faut adapter aux préférences du patient mais aussi à ses capacités de préhension quand les mains sont sévèrement touchées (laçage, crochets, velcros, glissière).

La couleur, les décorations et autres éléments esthétiques ne concernent pas le prescripteur.

La fabrication de la première paire de chaussure sur mesure est précédée d'une prise de moulage qui peut comprendre une étape numérique (prise de forme et réalisation du positif par ordinateur) et de l'essai d'une ébauche réalisée en matériau plastique transparent (équipée de l'orthèse plantaire définitive) qui permet de vérifier les aplombs, le confort, l'efficacité du chaussage.

Prise en charge

La Sécurité Sociale prend en charge la première année deux paires de chaussures sur mesure (environ 800 €). Les patients en affection

est remplacé par un matériau tissé faisant ressembler ses chaussures à des chaussons. Les composantes techniques et les performances à la marche sont identiques à celles des chaussures sur mesure décrite plus haut (ainsi que leur coût et remboursement).

Les appareils releveurs : petit et grand appareillage orthopédique

Dans le premier groupe, on dispose de matériel de série. On distingue les orthèses passives (releveur plastique standard, releveur carbone) et les orthèses dynamiques (Liberté, Boxia, Pneumaflex). Nous prescrivons surtout le Boxia : il comprend une guêtre sur laquelle se fixe par Velcro un puissant élastique qui s'accroche au niveau de crochets passés dans les œillets de la chaussure tennis ou basket. Il permet un certain ajustement du *varus* (ou du *valgus*), ce que ne contrôle pas le Pneumaflex. Ces appareils sont disponibles dans certaines pharmacies et auprès des podorthésistes (Pneumaflex) ou des orthoprothésistes. Ils ont la préférence dans certains pays qui ont moins que le nôtre la culture du chaussage sur mesure [2, 3].

Les releveurs du grand appareillage sont réalisés sur prescription spécialisée et sur mesure par un orthoprothésiste, ils sont une solution en cas d'échec des autres propositions.

Conclusion

Une prise en charge précoce centrée sur le chaussage associée à la rééducation fonctionnelle (traitée dans

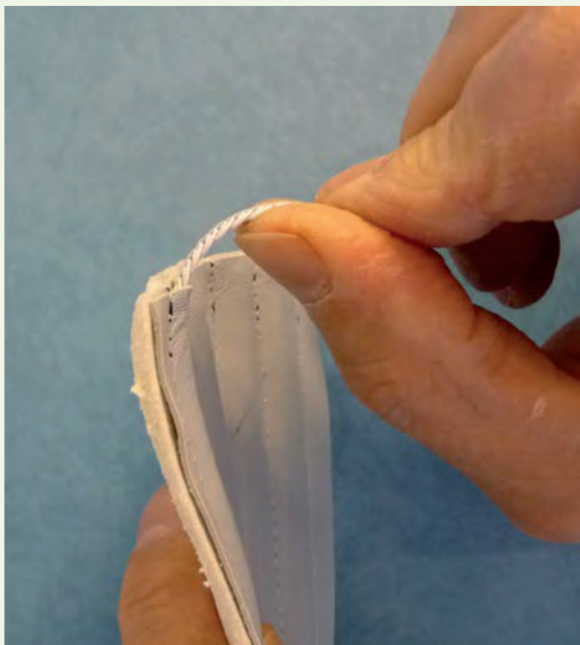


Figure 7. Baleinage. Ce ressort aplati est relativement souple (surtout dans le plan frontal) mais, bloqué par les coutures de la doublure de la chaussure, il réalise une rigidification suffisante au début de la maladie.

un article à venir) permet de retarder et de limiter les déformations des pieds (et des mains) dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth [4]. La qualité et la quantité de marche donc qualité de la vie sont ainsi longtemps préservées. Il ne faut plus voir des situations difficiles avec pieds creux majeurs, pris en charge trop tardivement, le plus souvent par le chaussage orthétique seul (Figure 8). ♦

Tailored orthotic shoes in Charcot-Marie-Tooth disease

LIENS D'INTÉRÊT

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

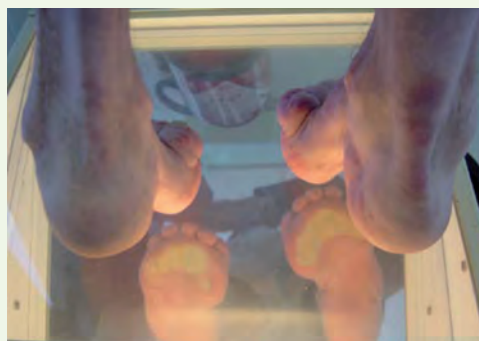


Figure 8. Pied creux très évolué chez un patient atteint de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Avec un équin de près de 10 cm, une très importante griffe des orteils surtout sur le premier rayon (gros orteil) et une atteinte majeure des mains.

RÉFÉRENCES

1. Johnson NE, Heatwole CR, Dilek N, et al. Quality-of-life in Charcot-Marie-Tooth disease: the patient's perspective. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 1018-23.
2. Dufek JS, Neumann ES, Hawkins MC, O'Toole B. Functional and dynamic response characteristics of a custom composite ankle foot orthosis for Charcot-Marie-Tooth patients. *Gait Posture* 2014 ; 39 : 308-13.
3. Ramdharry GM, Pollard AJ, Marsden JF, Reilly MM. Comparing gait performance of people with Charcot-Marie-Tooth disease who do and do not wear ankle foot orthoses. *Physiother Res Int* 2012 ; 17 : 191-9.
4. Bensoussan L, Jouvion A, Kerzencuf M, et al. Orthopaedic shoes along with physical therapy was effective in Charcot-Marie-Tooth patient over 10 years. *Prosthet Orthot Int* 2016 ; 40 : 636-42.

TIRÉS À PART

P. Sautreuil



Retrouvez toutes les actualités de la myologie
sur le nouveau site de la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org

> L'explosion des technologies connectées (capteurs synchronisés avec une application mobile) est aujourd'hui incontestable. Pourtant peu d'applications s'adressent aux maladies rares [1]. À l'aide d'exemples adaptés à la maladie de Duchenne, nous proposons de montrer, que des données vitales, comportementales, fonctionnelles, etc. recueillies en continu par le patient lui-même, permettraient d'anticiper ou de prévenir des complications (orthopédiques, cardiaques ou respiratoires, etc.), et d'offrir ainsi la perspective d'une meilleure prise en charge médicale, et d'une amélioration de sa qualité et de son espérance de vie. <

Les objets connectés peuvent-ils aider les patients atteints de pathologies neuromusculaires ?

Eytan Beckmann, Jean-Jacques Vignaux



Ostéopathes D.O., Institut Dauphine d'Ostéopathie, 2 bis, rue Nicolas Houël, 75005 Paris, France. contact@osteoparis13.com

Diagnostic et suivi d'une dystrophie musculaire de Duchenne

Le diagnostic de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) repose aujourd'hui principalement sur la mise en évidence d'une diminution voire disparition totale de la dystrophine ainsi que sur la recherche de mutations sur le gène *DMD*. Des examens cliniques conventionnels (e.g., anamnèse, questionnaire, imagerie, biopsie, électromyogramme, dosage de CPK... ; *Tableau I*) complètent ces analyses. Cependant, certaines composantes ne disposent pas aujourd'hui de moyens d'évaluation assez fiables pour suivre le patient, et les échelles et les scores fournis donnent des informations non continues [1]. Ceci diminue leur sensibilité [3] et rend difficile l'évaluation et la prise de décision concernant ces activités fonctionnelles (comme la nature et les effets des troubles respiratoires au cours du sommeil [2], etc.).

À ces limites liées à l'évaluation, s'ajoute la fréquence des consultations. Le suivi, habituellement semestriel chez l'enfant et annuel chez l'adulte, dépend principalement de l'état du patient, de la proximité d'un centre de soin et des habitudes du centre multidisciplinaire [3]. Les instantanés de l'état des sujets peuvent s'avérer insuffisants pour déceler à temps une dégénérescence

fonctionnelle ou une aggravation des paramètres de santé souvent responsables de complications. Ceci est d'autant plus limitant que ces processus ne sont pas linéaires.

Les tests proposés dans cette étude, qui reposent sur des tests non-invasifs obtenus par le biais d'outils connectés, peuvent compléter ces informations cliniques, permettant ainsi de pallier à certaines de ces limites.

Outils connectés

Parmi les nombreux outils connectés existants on trouve des montres, des bracelets, des bagues, des petits boîtiers, des smartphones et divers éléments s'y intégrant. Ceux-ci présentent de nombreux avantages (*Tableau IIA*).

Leur omniprésence facilite la capture d'informations, permettant de mieux suivre et analyser notre mode de vie, de jour comme de nuit, où que nous nous trouvions. Ces objets sont aussi conçus pour communiquer les informations captées en temps réel au système médical, afin que ce dernier les analyse et le cas échéant intervienne. L'un des grands avantages de ces outils connectés est leur faible coût et leur simplicité d'utilisation. À titre d'exemple, les dispositifs actuels requis pour réaliser un ECG ou une échographie sont incomparablement plus onéreux qu'un smartphone, alors que ce dernier peut servir pour réaliser les deux types d'exams.



	Éléments évalués	Méthodes	Limites
Développement neurologique	Fonctions motrices - Raideurs Douleurs - Activités sociales	Questionnaires Outils d'imagerie (type élastographie)	
Force musculaire	Tests de force Capacité à reproduire des mouvements	Testing manuels Outils mécaniques (ex. dynamomètre)	Difficultés liées à l'extrême faiblesse, aux possibles contractures et aux stratégies compensatoires
Atteintes fonctionnelles	Capacités physiques - Capacités fonctionnelles des membres - Évaluations de la démarche et de la posture - Amplitudes articulaires - Aptitudes à se lever et s'asseoir Capacité de marcher	Questionnaires - Analyses vidéos Gyroscope - Accéléromètre Goniomètre Test de 6 minutes de marche	Volonté du myopathe à se soumettre à l'effort - Capacités physiques au moment de l'évaluation - Facteurs externes (encouragements)
Atteintes respiratoires	Fonctions pulmonaires - Mesures de pression de l'œsophage Forces musculaires respiratoires lors de la toux Capacité vitale forcée - Étude des gaz du sang - <i>Sniff nasal inspiratory pressure</i> (SNIP) Évaluation des troubles respiratoires du sommeil	Épreuves fonctionnelles respiratoires Analyse des gaz du sang Polysomnographie	Manque d'études concernant les troubles respiratoires nocturnes sur le long terme - Difficulté pour les patients d'auto-évaluer leurs capacités respiratoires
Atteinte cardiaque	Douleurs précordiales Palpitations Lipthymies et pertes de connaissances	Électrocardiogramme (ECG) Holter - ECG - Échographie Étude du faisceau de His	Parfois symptomatique

Tableau I. Principaux outils d'évaluation des atteintes de la DMD.

Médecins et patients peuvent s'équiper de ces outils. Leur facilité d'utilisation permet à l'utilisateur de se concentrer sur l'interprétation des données plutôt que sur la manière de les collecter [4]. Recueillir autant de données pour un grand nombre d'individus garantit à la fois la qualité et la significativité des analyses et de leurs conclusions basées sur de larges cohortes. Nul doute que la nature de ces données fera à l'avenir partie de l'arsenal intégré dans le système de santé [6].

Il semble évident que ces nouvelles technologies pourraient être adaptées afin de permettre une analyse beaucoup plus fine de la mobilité du myopathe ainsi que d'autres indicateurs de sa santé. En outre, ils pourraient s'avérer utiles dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique lors d'essais cliniques.

L'intérêt pour les personnes atteintes de myopathies

En utilisant des outils connectés, les patients atteints de DMD pourraient collecter, sur de longues périodes, et en (quasi-)continu, des données quantifiables, fiables et objectives relatives à leur état de santé et à l'histoire naturelle de leur maladie (Tableau IIA). Ils

pourraient ainsi renforcer le lien avec leur médecin, les transformant en vrais partenaires de santé.

Ces données complèteraient de manière efficace les informations tirées des visites médicales périodiques. Citons quelques exemples d'objets connectés pouvant s'intégrer à l'évaluation de la force musculaire, des atteintes fonctionnelles ainsi que des troubles respiratoires et cardiaques.

• La force musculaire

Un pas important a été réalisé au sein de l'Institut de Myologie de la Pitié-Salpêtrière par la création d'outils comme MyoTool (Myogrip, MyoPinch) et la validation de la fiabilité des mesures obtenues sur les patients atteints de DMD et d'amyotrophie spinale (SMA) [5, 6]. Un dispositif connecté, la Grip Ball mesurant la force de préhension palmaire chez les personnes âgées [7], et estimant ainsi leur capacité à vivre de façon autonome, pourrait évaluer ces paramètres chez les patients

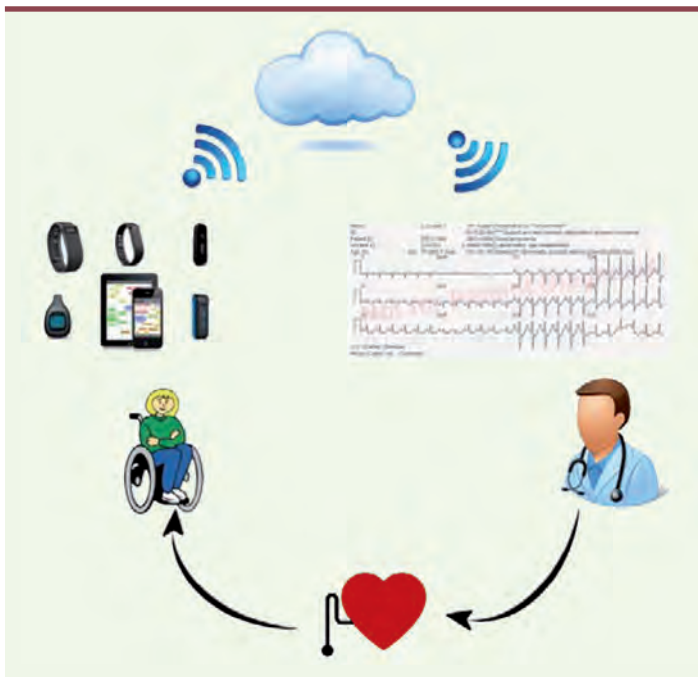


Figure 1. La santé connectée : détecter pour réagir plus vite.

DMD [8]. Des applications ciblant la maladie de Parkinson peuvent également s'avérer utiles, comme par exemple l'application évaluant le tapotement des doigts [9]. Certains jeux sur smartphone [10] dont le but est d'appuyer sur certains points éclairés selon un rythme défini ne nécessiteraient qu'une simple adaptation et pourraient analyser la vitesse de frappe et la précision du geste.

• Les atteintes fonctionnelles

Les informations sur le nombre et la cadence de pas réalisés dans la journée, la distance parcourue, le nombre d'étages montés et même sur la démarche peuvent renseigner sur la motricité. Un outil connecté développé par l'Institut de Myologie à Paris propose d'évaluer l'activité à distance des patients atteints de DMD [11] en détectant et analysant les mouvements liés à l'utilisation des chaises roulantes [12].

Une étude [13], réalisée chez les patients DMD, a permis d'évaluer la marche des sujets ainsi que leur fréquence cardiaque. Il a été démontré que l'application smartphone permettant l'enregistrement des données du test de 6 minutes de marche [14] produisait des résultats identiques à ceux récupérés lors de l'examen clinique [15], la seule différence étant bien sûr liée à l'observation du clinicien. Par conséquent, le patient pourrait, avec l'accord de son médecin, tester lui-même, à une fréquence convenue, le test de 6 minutes de marche [16] ou même le test assis/debout [17]. Les données obtenues suite à la réalisation régulière de ces tests permettraient de pallier les limites des tests actuels.

Différentes applications [18, 19] présentes sur smartphones servant aujourd'hui de goniomètre

[20] pourraient être utilisées chez les patients atteints de DMD pour évaluer les pertes d'amplitudes articulaires dues aux raideurs. Elles permettraient d'optimiser la prise en charge des patients dès diminution de ces amplitudes et d'empêcher le développement de déformations liées aux fibroses tissulaires [21], préservant leurs capacités de marche.

• Les atteintes respiratoires

Les outils analysant la fréquence respiratoire, la capacité vitale forcée et la saturation en O₂ pourraient s'avérer utiles pour étudier les atteintes respiratoires.

De plus, les faiblesses musculaires des voies aériennes supérieures, inhérentes à la DMD, peuvent induire une augmentation des troubles respiratoires lors du sommeil, justifiant l'utilisation de capteurs polysomnographiques [22]. Évaluer le sommeil en continu avec ces outils pourrait optimiser l'introduction précoce d'assistants respiratoires pour prévenir d'éventuelles complications respiratoires.

• Les atteintes cardiaques

Les outils réalisant un ECG ou mesurant la fréquence cardiaque et la tension artérielle permettront d'évaluer d'éventuelles atteintes cardiaques. Ils ont déjà permis de dépister et de diagnostiquer certaines pathologies comme des arrêts cardiaques [23, 24] et des mécanismes de tachycardie supraventriculaire chez les enfants [25]. Ils peuvent anticiper ces mécanismes au moins aussi bien que le moniteur Holter utilisé à ce jour, mais à un moindre coût et avec davantage de confort.

L'intérêt pour le clinicien

Au-delà de l'accélération du diagnostic ou de la prise en charge, ces outils permettront de diminuer ou d'optimiser les fréquences des visites du praticien ; le patient gérant lui-même ses examens de routine, s'il y a urgence le médecin sera averti et réagira en conséquence [26] (Figure 1). Un tel schéma laisserait plus de temps au médecin pour s'occuper des patients qui en ont le plus besoin, comme ceux souffrant de troubles aigus ou graves, leur permettant ainsi de passer plus de temps avec chaque patient, d'approfondir leur examen clinique ou leur apporter conseil.

La quantité et la qualité des informations obtenues permettront de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie et renseigneront le médecin sur les habitudes de ses patients ou sur d'éventuelles perturbations. De plus, les objets connectés pourraient révéler les impacts de la DMD sur d'autres paramètres de santé encore inconnus à ce jour. En conclusion, ces outils permettraient d'améliorer la compréhension de la maladie, de définir de nouveaux indicateurs de la



A Avantages

- Tests non invasifs
- Évolutivité et diversité des outils (smartphones, tablette, bagues, ceintures, vêtements, etc.)
- Économiques, ergonomiques, peu onéreux et donc omniprésents
- De plus en plus miniaturisés, non encombrants et donc faciles à utiliser
- Polyvalents (un même objet collecte divers types de données)
- Mesures effectuées de jour et de nuit, possiblement même en continu
- Collecte d'informations sur les données vitales, autres paramètres biologiques, comportementaux et géographiques
- Reliées, en temps réel, par internet aux systèmes de santé et aux bases de données
- Alertent le système médical lors de dégradation de données de santé
- Mesures de l'efficacité thérapeutique lors d'essais cliniques

B Limites

- L'âge précoce ou avancé des patients peut en restreindre l'utilisation
- Les objets connectés restent limités aux tests non invasifs
- Leur utilisation peut générer un effet anxiogène
- Leur manque de fiabilité et de régulation
- Le besoin de clarté sur la sécurisation et la confidentialité des données de patients
- Le besoin de formation des cliniciens à ces outils connectés et l'analyse des données
- La nécessité d'importants moyens pour enregistrer, stocker et analyser les gigantesques bases de données

Tableau II. Avantages et limites des objets connectés.

détérioration ou de l'évolution de la maladie et de personnaliser les soins.

Malgré leurs multiples qualités et promesses, les outils et applications connectés de santé ont cependant certaines limites (*Tableau IIB*) dont la plupart restent encore à découvrir, même si des obstacles potentiels sur leur utilisation font déjà l'objet d'études [27, 28].

Conclusion

Les outils connectés tendent à devenir d'excellents moyens d'évaluation des pathologies en général. Dans le cas des maladies neuromusculaires, le suivi des paramètres de santé par des technologies non-invasives permettra de pallier certaines limites des moyens d'évaluation actuels. Les informations objectives et quantitatives recueillies sur de longues périodes pourront aider à la prise en charge du patient et à l'identification de complications, dès leur apparition, facilitant le travail des professionnels de santé.

Au-delà du suivi thérapeutique, ces objets connectés ne pourraient-ils pas être considérés, à moyen terme, comme des outils d'aide au diagnostic ?

En ce qui concerne la maladie de Duchenne, ils peuvent servir de dispositifs d'évaluation des critères observés lors des consultations médicales. Mesurer force musculaire, activités fonctionnelles, capacités respiratoires et cardiaques semble d'ores et déjà facilement réalisable par le patient lui-même.

Leur utilisation pourrait rapidement s'étendre à la majorité des pathologies neuromusculaires. Un vrai bénéfice dans le cadre de la prise en charge du patient. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions les Professeurs B. Eymard, P. Portero et J.Y. Hogrel ainsi que J.P. Zana pour leurs soutien, encouragements et discussions.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Hellpap A. Rare disease apps need a boost: Innovenn [updated 21/01/2015. Available from: <http://innovenn.com/rare-disease-apps-need-a-boost/>
2. Sawnani H, Thampratankul L, Szczesniak RD, et al. Sleep disordered breathing in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2015 ; 166 : 640-5e1.
3. Urtizbera JA. Zoom sur... le diagnostic dans la dystrophie musculaire de Duchenne. In : *Savoir et Comprendre*. Évy : AFM-Téléthon, 2009.
4. Gaglani SM, Topol EJ. iMedEd: the role of mobile health technologies in medical education. *Acad Med* 2014 ; 89 : 1207-9.
5. Seferian AM, Moraux A, Canal A, et al. Upper limb evaluation and one-year follow up of non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: an observational multicenter trial. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0121799.
6. Hogrel JJ, Wary C, Moraux A, et al. Longitudinal functional and NMR assessment of upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2016 ; 86 : 1022-30.
7. Hewson DJ, Li K, Frerejean A, et al. Domo-Grip: functional evaluation and rehabilitation using grip force. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010 ; 2010 : 1308-11.
8. Hogrel JJ, Li K, Duchêne J, Hewson D. L'utilisation de la force de préhension palmaire pour le maintien en autonomie des personnes âgées. Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13. Institut Charles Delaunay, FRE CNRS 2848, Université de technologie de Troyes, 12 rue Marie Curie, BP 2060, 10010 Troyes Cedex. 2009. Available from: <http://www.silvereco.fr/wp-content/sftag/Hogrel.pdf>
9. Apple ResearchKit: Apple. Available from: <https://www.apple.com/researchkit/>
10. Smule. Magic Piano: Apple. Updated 23/06/2015. Available from: <https://itunes.apple.com/fr/app/magic-piano/id421254504?mt=8>
11. Myologie Id. Synthèse d'activités 2013. Institut de Myologie. Available from: http://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/ra-idm_bd1.pdf
12. Le Moing AG, Moraux A, Dorvaux N, et al. TP9: development of a cloud computing for Holter movement analysis in neuromuscular diseases. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 862-3.
13. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010 ; 41 : 500-10.
14. Capela NA, Lemaire ED, Baddour NC. A smartphone approach for the 2 and 6-minute walk test. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014 ; 2014 : 958-61.
15. Capela NA, Lemaire ED, Baddour N. Novel algorithm for a smartphone-based 6-minute walk test application: algorithm, application development, and evaluation. *J Neuroeng Rehabil* 2015 ; 12 : 19.
16. Lerario A, Bonfiglio S, Sormani M, et al. Quantitative muscle strength assessment in duchenne muscular dystrophy: longitudinal study and correlation with functional measures. *BMC Neurol* 2012 ; 12 : 91.
17. Hukuda ME, Escorcio R, Fernandes LA, et al. Evaluation scale development, reliability for sitting and standing from the chair for Duchenne muscular dystrophy. *J Mot Behav* 2013 ; 45 : 117-26.
18. Ferriero G, Vercelli S, Sartorio F, et al. Reliability of a smartphone-based goniometer for knee joint goniometry. *Int J Rehabil Res* 2013 ; 36 : 146-51.
19. Mourcou Q, Fleury A, Diot B, et al. Mobile phone-based joint angle measurement for functional assessment and rehabilitation of proprioception. *BioMed Research International* 2015 ; article ID 328142 : 16 p.
20. Jones A, Sealey R, Crowe M, Gordon S. Concurrent validity and reliability of the simple goniometer iPhone app compared with the universal goniometer. *Physiother Theory Pract* 2014 ; 30 : 512-6.
21. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 77-93.
22. Nozoe KT, Moreira GA, Tolino JR, et al. The sleep characteristics in symptomatic patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sleep Breath* 2015 ; 19 : 1051-6.
23. Topol EJ. Transforming medicine via digital innovation. *Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 16cm4.
24. Muhlestein JB, Le V Albert D, et al. Smartphone ECG for evaluation of STEMI: results of the ST LEUIS Pilot Study. *J Electrocardiol* 2015 ; 48 : 249-59.
25. Ferdman DJ, Liberman L, Silver ES. A smartphone application to diagnose the mechanism of pediatric supraventricular tachycardia. *Pediatr Cardiol* 2015 ; 36 : 1452-7.
26. Steinhubl SR, Muse ED, Topol EJ. Can mobile health technologies transform health care? *JAMA* 2013 ; 310 : 2395-6.
27. Bishop TF, Press MJ, Mendelsohn JL, Casalino LP. Electronic communication improves access, but barriers to its widespread adoption remain. *Health Aff (Millwood)* 2013 ; 32 : 1361-7.
28. Redelmeier DA, Detsky AS. Pitfalls with smartphones in medicine. *J Gen Intern Med* 2013 ; 28 : 1260-3.
29. Conseil national de l'Ordre des médecins. *Santé connectée. De la e-santé à la santé connectée*. Le Livre Blanc du Conseil national de l'Ordre des médecins, janvier 2015.
30. Servais L, Deconinck N, Moraux A, et al. Innovative methods to assess upper limb strength and function in non-ambulant Duchenne patients. *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 139-48.

TIRÉS À PART
É. Beckmann



L'École d'Été de Myologie fête ses 20 ans...

Cet enseignement intensif étalé sur huit jours est destiné avant tout à des médecins et chercheurs de venant de l'étranger. Depuis 1997, près de 700 élèves ont pu profiter de cette formation pour découvrir la myologie ou pour parfaire leurs connaissances.

Dispensé en langue anglaise, l'École d'Été comprend des cours théoriques et des ateliers pratiques dont beaucoup de cas cliniques.

Si vous-même, ou un de vos collaborateurs étrangers en stage dans votre service ou dans votre laboratoire, souhaitez participer à l'École en juin 2017, rien de plus simple.

Rendez vous sur le site <http://ssmparis.free.fr> pour vous inscrire.

Un bulletin d'inscription et un CV suffisent mais ne tardez pas à les envoyer.

La prochaine édition aura lieu du jeudi 15 juin 2017 au vendredi 23 juin inclus.



Edition 2016 de la Summer School of Myology



> Une journée consacrée à la prise en charge respiratoire du patient neuromusculaire a été organisée le 16 septembre 2016 par l'AFM-Téléthon, en collaboration avec la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) et l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines (HandiMedex). Cliniciens, scientifiques et industriels ont échangé sur les conséquences engendrées par une ventilation mécanique au quotidien, en mettant l'accent sur *L'existant et Le souhaitable*. <

La prise en charge respiratoire chez le patient neuromusculaire

L'existant et le souhaitable

Ghilas Boussaid^{1,2}, Christian Devaux¹, Frédéric Lofaso¹⁻³



¹ Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon), 91000 Évry, France.

² Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Inserm U1179, France.

³ Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France. gboussaid@afm-telethon.fr

Dans le spectre hétérogène des différentes pathologies neuromusculaires, l'atteinte musculaire entraîne progressivement une altération mécanique de la pompe respiratoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. Seule une ventilation mécanique peut être proposée pour aider ou suppléer les muscles respiratoires affaiblis [1]. Par ailleurs, des outils d'aide à la toux peuvent aider à l'expectoration des sécrétions afin d'éviter toute surinfection (kinésithérapie manuelle, Cough-Assist®, air-stacking...) [2-4]. Ces différents outils thérapeutiques conjugués à une prise en charge cardiaque adaptée (médicamenteuse, électromécanique [pacemaker]...) permettent, pour certaines pathologies, une survie prolongée avec une qualité de vie jugée comme satisfaisante [5-7].

Ventilation et mobilité

Depuis 1990, la ventilation à domicile s'est fortement implantée/développée en Europe. L'efficacité des techniques de ventilation à domicile et leur pertinence médico-socio-économique ont largement contribué à leur développement. Les progrès effectués sur les nouveaux ventilateurs et leurs interfaces (masques nasaux ou nasaux, masques faciaux, embouts buccaux) ont été constants au cours de ces 25 dernières années : ceux-ci sont désormais moins chers, plus efficaces, plus sûrs (avec un large éventail de possibilités de surveillance) et aussi plus légers du fait de l'utilisation de

microturbines à la place de soufflets. Ceci s'est parfois traduit par une moindre durée de vie de la batterie [8]. Ces avancées ont permis une augmentation de l'utilisation des techniques non-invasives même chez les patients totalement dépendants, sous couvert d'une aide à la toux adaptée [9]. Ces améliorations ont permis une plus grande mobilité/autonomie de déplacement du patient. Toutefois, les fauteuils roulants n'ont pas été réfléchis en amont pour accueillir ce type de matériel, qui reste encombrant, et réduit la mobilité du dossier. D'autre part, le ventilateur est fixé à l'arrière du fauteuil dans une position rendant inaccessibles pour le patient, et difficilement accessibles pour l'entourage, les informations à visée curative (messages d'alarme) ou préventive généralement affichées sur l'écran du ventilateur (niveau de charge des batteries, programme en cours).

Ventilation par pipette buccale (aspects cliniques et techniques)

Les recommandations préconisaient de compléter une ventilation nasale nocturne par une ventilation de jour par pipette buccale sur la base de la présence d'une hypercapnie diurne¹. Toutefois, d'autres études suggèrent que la dyspnée peut être considérée comme un mar-

¹ Recommandations : compléter ventilation nasale nocturne par ventilation de jour et présence hypercapnie diurne.



Figure 1. Table ronde entre industriels et experts en ventilation.

queur précoce de surcharge trop lourde imposée aux muscles respiratoires. La dyspnée est souvent accompagnée de fatigue généralisée, de perte d'appétit, mais aussi d'une brusque perte de capacité vitale². Il a ainsi été démontré qu'en l'absence d'hypercapnie diurne, deux heures de ventilation après le déjeuner pouvaient permettre de reposer les muscles respiratoires ainsi que de diminuer significativement la dyspnée. Cet effet pouvait être rémanent jusqu'en soirée en l'absence de support ventilatoire mécanique après 16 heures. En conclusion de ces observations, il est cliniquement préférable de compléter la ventilation nasale nocturne par une ventilation de jour sur la base des symptômes et signes cliniques précédemment décrits avant que l'hypercapnie diurne s'installe. Sur un plan pratique, une individualisation des accessoires (choix du respirateur, du mode de ventilation et de ses paramètres de réglages) permet un meilleur confort et une meilleure efficacité de la ventilation. Le choix de l'interface (embout anguleux ou pipette cylindrique) ainsi que le support de pipette (sur mesure sur les épaules ou industriel sur la voiturette/fauteuil roulant du patient) est aussi très important. Il ne peut être réellement choisi qu'après avoir essayé différents modèles disponibles. Le masque nari-naire ou nasal de jour est souvent préféré à la pipette par les patients dans toutes les situations d'instabilité. Ces situations comprennent les voyages (voiture, bus, avion), les déplacements en fauteuil roulant à l'extérieur, les périodes d'infection respiratoire, les interventions médicales (ex. mise en place/placement d'une gastrostomie), en cas d'atteinte bulbaire majeure et, bien sûr, durant la nuit.

Techniques de toux assistée

La toux assistée repose d'abord sur l'obtention d'un volume pré-tussif conséquent, ce qui nécessite parfois d'accompagner les muscles inspiratoires par une technique d'insufflation des poumons, et ensuite sur la possibilité d'accompagner les muscles expiratoires pour permettre une expulsion énergétique de ce gaz précédemment inspiré. L'objectif étant de permettre des débits expiratoires de pointe à la toux suffisants pour effectuer un drainage trachéal efficace avec ou sans aides

instrumentales (ballon insufflateur, relaxateur de pression, in/ex-sufflateur, programmes spécifiques d'aide à la toux sur ventilateur) associées ou non à une aide manuelle de pressions thoraciques et/ou abdominales assurée par un kinésithérapeute ou un accompagnant entraîné sur le temps expiratoire. Le choix de la technique la plus adaptée dépend de l'examen clinique et paraclinique (explorations fonctionnelles respiratoires, gaz du sang et analyse du sommeil). À ce jour, aucune étude n'a démontré la supériorité d'une de ces aides instrumentales par rapport à une autre. Cependant, pour les patients au débit expiratoire de pointe très altéré (inférieur à 270 l/min), ces aides ont permis une amélioration de la survie, et de la qualité de vie. Elles ont également permis de reculer le recours à la trachéotomie chez les patients très dépendants, potentiellement candidats à des infections bronchiques à répétitions et incapables d'éliminer sans aide ces surcroits de sécrétions bronchiques.

Il paraît souhaitable d'intégrer dans les ventilateurs des solutions d'aide à la toux réalisant des hyperinsufflations (comme avec un relaxateur de pression) afin de permettre une meilleure prise en charge par le patient de sa fonction respiratoire.

Conclusions

Malgré les avancées techniques de ces dernières années, il n'existe aucune solution « universelle » disponible. Il est donc important de proposer une prise en charge individualisée du patient, qui tienne compte des attentes du patient et de ses besoins spécifiques. La médecine personnalisée implique alors un choix éclairé des dispositifs médicaux (caractéristiques des ventilateurs), de leur réglages (mode de ventilation, etc.) et donc du matériel consommable associé (interface, tuyaux, type d'humidification...). Plus encore, dans l'objectif de rendre le patient plus autonome, et afin qu'il puisse avoir un contrôle sur son environnement, il serait intéressant d'initier un travail conjoint entre les différents fabricants dont principalement ceux des fauteuils roulants et ceux des ventilateurs. ♦

Respiratory care in patient with neuromuscular disease: the existing and the desirable

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement : le Docteur Michel Toussaint (Inkendaal, Belgique), le Docteur Adam Ognia (Lausanne, Suisse), le Professeur Jean-Louis Pépin (Grenoble, France), le Docteur Perrine Delalande (Angers, France), le Professeur Hélène Prigent (Garches, France), le Professeur Brigitte Fauroux (Paris, France), et Monsieur Matthieu Lacombe (Garches, France), pour leurs présentations et le par-

² Dyspnée avec fatigue généralisée, perte appétit, brusque perte capacité vitale.



tage de leurs différentes expériences qui ont permis d'alimenter une discussion autour d'une table ronde avec différents industriels. Par ailleurs, nous remercions également Luis Garcia (Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines) qui a co-organisé cette journée aux côtés de l'AFM-Téléthon.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 12 : CD001941.
2. Lofaso F, Prigent H, Orlikowski D, et al. Neuromuscular diseases in adults: which respiratory muscle explorations for what type of management? *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 2S78-85.
3. Trebbia G, Lacombe M, Fermanian C, et al. Cough determinants in patients with neuromuscular disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2005 ; 146 : 291-300.
4. Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187 : 1046-55.
5. Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, et al. Impact of invasive ventilation on survival when non-invasive ventilation is ineffective in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective

cohort. *Respir Med* 2016 ; 115 : 26-32.

6. Toussaint M, Steens M, Wastels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 549-55.
7. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998 ; 53 : 949-52.
8. Falaize L, Leroux K, Prigent H, et al. Battery life of portable home ventilators: effects of ventilator settings. *Respir Care* 2014 ; 59 : 1048-52.
9. Bach JR. A comparison of long-term ventilatory support alternatives from the perspective of the patient and care giver. *Chest* 1993 ; 104 : 1702-6.

TIRÉS À PART

G. Boussaïd

www.myobase.org

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

Une sélection pertinente de plus de 31 000 notices bibliographiques

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

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

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

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo. **FILTRES**

Type de document

Article [3443]

Publication AFM [176]

Thèse/Mémoire [107]

Brève [102]

- Téléchargez le **texte intégral** des documents libres de droit
- **Partagez** les résultats de votre recherche

DIFFÉRENTS ACCÈS AUX NOUVEAUTÉS QUOTIDIENNES

Alertes Myobase

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

Veille Neuromusculaire

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

Fils RSS

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

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

> L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique et différentes approches de thérapie cellulaire sont expérimentées pour améliorer la fonction de myocarde défaillants. De nombreux types cellulaires ont été utilisés (myoblastes squelettiques, cellules hématopoïétiques, endothéliales ou mésenchymateuses, cellules d'origine cardiaque...), plus souvent dans des indications d'insuffisance post-ischémique que de cardiomyopathie dilatée génétique. Il est en effet plus aisé de cibler une zone de réparation localisée que l'ensemble du tissu myocardique. De nombreux essais cliniques ont fait état de résultats fonctionnels de faibles amplitudes mais encourageants, dont l'interprétation est souvent limitée par la taille des cohortes et les variabilités biologiques liées aux patients et aux candidats cellulaires. Ces essais ont aussi mis en lumière des mécanismes d'action inattendus, qui changent les concepts et méthodologies de traitement. En effet, les bénéfices proviendraient de sécrétions de facteurs trophiques, plutôt que d'une intégration structurale des cellules au sein du myocarde. Par conséquent, les nouvelles générations d'essais visent à accroître la taille et l'homogénéité des cohortes de patients afin d'améliorer la puissance statistique. Par ailleurs, des études misent sur l'accompagnement et/ou le conditionnement des cellules à l'aide de biomatériaux et/ou de cocktails de cytokines, en vue d'améliorer leur survie et leur fonctionnement. En parallèle, de nombreuses recherches en bio-ingénierie s'intéressent au soutien des cellules, au maintien de la structure du myocarde, à la fabrication *ex vivo* de tissu cardiaque de substitution, et finalement à la possibilité de remplacer les cellules par leurs produits actifs de sécrétion. Plusieurs dispositifs devraient émerger de ces recherches, dont le choix sera guidé par l'indication médicale. <

Thérapies cellulaires des cardiopathies

Évolution du paradigme

Jean-Thomas Vilquin, Jessy Etienne



Centre de Recherche en Myologie,
Sorbonne Universités,
UPMC-Inserm UMRS 974, CNRS
FRE 3617, Institut de Myologie,
Groupe Hospitalier Pitié-
Salpêtrière, Paris, France.
jt.vilquin@institut-myologie.org

Epidémiologie, contexte médical et social

L'insuffisance cardiaque (IC) représente l'une des principales causes de morbidité et de mortalité au XXI^e siècle dans les pays développés. En Europe, l'IC est responsable de 5 % des admissions hospitalières en urgence, et représente environ 10 % de l'occupation des lits. Le pronostic de cette maladie est sombre, puisqu'un patient sur cinq décèdera dans l'année suivant son diagnostic, et le taux de décès à 5 ans est de plus de 50 %. Ainsi, en France, près de 500 000 personnes présentent une insuffisance cardiaque, on dénombre environ 120 000 nouveaux cas et 32 000 décès chaque année, et les coûts représentent 1-2 % du total des dépenses de santé. Les approches pharmacologiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants...), la revascularisation, la réadaptation cardiovasculaire ont considérablement amélioré ce pronostic, mais restent des traitements symptomatiques, et les échappements ne sont pas rares. La transplantation cardiaque, qui constitue une solution ultime, est limitée par le nombre réduit de donneurs. Les approches de thérapie génique n'ont pas apporté tous les résultats escomptés. Les dispositifs d'aide mécanique ont des indications restreintes, et les nouvelles technologies de cœurs implantables sont encore en cours de développement.

L'une des causes principales de l'IC est l'ischémie myocardique. L'hypoxie puis la réponse inflammatoire entraînent la perte rapide et irréversible des cardiomyocytes adultes. Il n'existe pas, dans le muscle cardiaque, un stock important de cellules souches répara-



trices, à l'inverse de l'abondance des cellules satellites présentes dans les muscles squelettiques. C'est donc un tissu fibreux cicatriciel, non contractile, qui va remplacer progressivement des portions de myocarde, entraînant un remodelage local puis global, une baisse de la fonction contractile, un effondrement progressif de l'efficacité hémodynamique.

Les cardiomyopathies dilatées non ischémiques (CMD) sont également à l'origine d'IC réfractaires progressives. Elles sont définies par une dilatation des cavités ventriculaires associée à une altération de la fonction contractile du myocarde. Leur étiologie n'est pas toujours expliquée, mais une origine génétique peut être établie dans un nombre croissant de cas. Les gènes identifiés à ce jour codent des protéines structurales du cytosquelette ou du sarcolemme (myosines, actines, troponine T, desmine, sarcoglycans, lamines, dystrophine...) [1]. Certaines pathologies neuromusculaires sont associées à une atteinte cardiaque évoluant vers une forme de CMD accompagnée d'insuffisance cardiaque grave, responsable en définitive du décès du patient myopathe. Il existe moins d'options thérapeutiques pour les CMD que pour les pathologies d'origine ischémique. Les CMD constituent environ 50 % des indications de transplantation cardiaque, et sont associées à des taux élevés de morts subites par arythmies ventriculaires.

Les mécanismes endogènes de régénération ne sont pas suffisants pour assurer la réparation de myocards massivement endommagés, et cette constatation a amené de nombreuses équipes à tenter des approches de médecine régénérative, visant à repeupler ou revitaliser par des cellules des zones myocardiques lésées. Ces approches sont actuellement essentiellement basées sur la thérapie cellulaire, elles visent à remplacer les tissus fibrosés par des équivalents possédant des propriétés plus élastiques, à restreindre le remodelage, à restaurer une contractilité myocardique, à augmenter l'angiogenèse, à améliorer les conditions de survie des cellules localement présentes, à moduler les réponses inflammatoires, ou à recruter des cellules progénitrices locales ou circulantes. Ces approches thérapeutiques sont donc basées sur la restauration de fonctions nécessaires aux patients, plutôt que focalisées sur un type cellulaire en particulier. Ceci explique que de nombreux types cellulaires ont été proposés pour remplir ces offices, mais dont la pertinence clinique ultime a souvent été limitée par le manque de caractérisation phénotypique, les difficultés d'obtention, d'expansion, d'administration ciblée, d'intégration au sein du tissu cardiaque, et finalement le manque d'efficacité biologique avérée *in vivo* (Figure 1).

L'indication clinique peut dicter le choix d'un type cellulaire, ou d'un contexte immunologique. Ainsi un traitement préventif de l'IC en phase aiguë de l'ischémie myocardique fera appel à des cellules rapidement mobilisables, ne nécessitant pas de longs délais de cultures. Les traitements en phase chronique permettent l'utilisation de nombreux types cellulaires. Les approches autologues sont théoriquement préférées afin d'éviter les risques de rejet immunologique et de limiter les risques bactériovirologiques, mais les approches allogéniques ont pris progressivement une place importante dans cet arsenal. De nombreux essais cliniques sont en cours, soulignant

encore, pour l'instant, l'absence de consensus quant au choix d'un candidat idéal.

Types cellulaires envisagés et/ou utilisés

Les cardiomyocytes

Dans des modèles animaux, le transfert de cardiomyocytes fœtaux permet une reconstitution histologique et fonctionnelle de la zone nécrosée. Cependant, l'extraction directe de cardiomyocytes adultes est très difficile, leur capacité proliférative et d'intégration disparaît très peu de temps après la naissance chez les mammifères, et cette source de cellules n'est donc pas utilisable dans des perspectives cliniques.

Les cellules souches cardiaques

Plusieurs équipes ont identifié indépendamment de petits nombres de cellules souches cardiaques, présentes dans le myocarde, et dont les phénotypes peuvent varier d'une étude à l'autre. Un *turn-over* des cellules cardiaques existe en effet, mais il est extrêmement faible.

Des cellules responsables de la cardiomyogénèse ont été identifiées chez l'embryon et le jeune animal par l'expression du gène *Islet1*. Ces cellules sont impliquées dans la formation du champ secondaire cardiaque, du tissu de conduction, et du tissu vasculaire lors du développement [2]. Elles peuvent être multipliées *in vitro* sur un substrat d'origine cardiaque, pour se différencier en cardiomyocytes fonctionnels. Cependant, cette population présente une hétérogénéité phénotypique et fonctionnelle, sa localisation anatomique empêche son prélèvement chez le patient selon une modalité autologue.

Les populations de cellules c-Kit⁺ présenteraient une fréquence de 1/10 000 et reconstitueraient les myocards endommagés en participant à la fois à l'angiogenèse et à la cardiogénèse. Il est difficile de les produire rapidement et en grand nombre, et leurs caractéristiques phénotypiques ne sont pas conservées en culture. Elles ont fait l'objet de nombreuses controverses : leur rôle dans la cardiogénèse serait très mineur [3] et un essai clinique les utilisant a fait l'objet d'une enquête.

Les populations de cellules Sca-1⁺ représenteraient jusqu'à 20 % des cellules non contractiles du myocarde, certaines peuvent se différencier en cardiomyocytes, cependant le marqueur Sca-1 est essentiellement murin et son équivalent humain est encore énigmatique. Dans la plupart des cas, leur différenciation cardiaque est tributaire d'un environnement cellulaire cardiaque.

Les mésangioblastes sont une catégorie de péricytes ou de cellules périavasculaires et ont été décrites dans

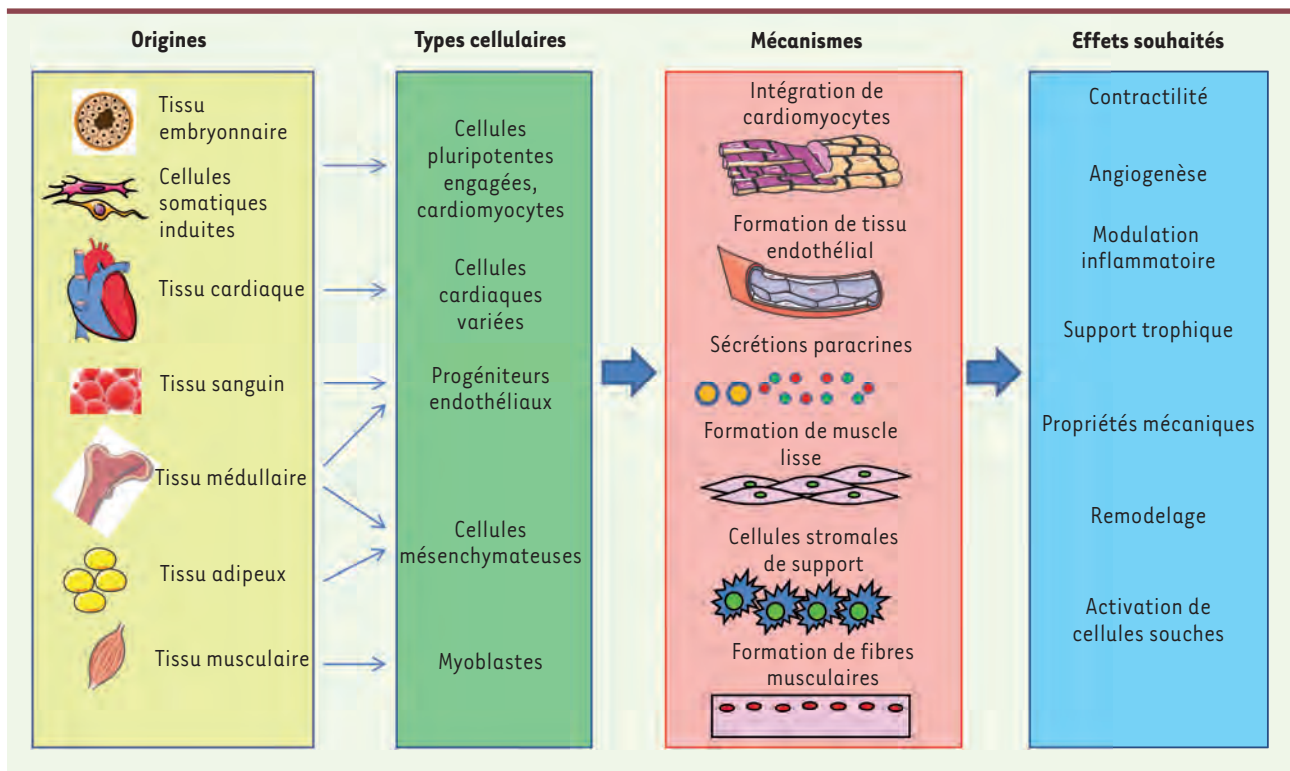


Figure 1. Types cellulaires testés en clinique, mécanismes discutés, et effets recherchés.

des compartiments cardiaques, mais ont surtout été étudiées dans le contexte de la régénération musculaire squelettique.

Il est possible de produire à partir de tissu cardiaque adulte des structures cellulaires appelées cardiosphères. Ces amas, issus de cultures réalisées dans des conditions particulières, contiennent des cellules présentant des caractéristiques proto-cardiogéniques, mais surtout mésenchymateuses si l'on se fonde sur les marqueurs qu'elles expriment préférentiellement. Les propriétés essentiellement trophiques de ces cellules ont été mises à profit au cours d'essais cliniques.

Il existe également, au sein du cœur adulte et en particulier au niveau des oreillettes, des populations de cellules exprimant des enzymes de la famille des aldéhydes déshydrogénases. Ces populations sont impliquées dans la détoxification des aldéhydes, favorisant la survie cellulaire en conditions hostiles, mais aussi dans le métabolisme de l'acide rétinolique, un acteur majeur des différenciations myogéniques et cardiogéniques [4, 5, 6]. Ces populations cellulaires, cependant, expriment surtout des phénotypes mésenchymateux, mais améliorent la fonction cardiaque dans des modèles animaux.

Les cellules souches hématopoïétiques

Ces cellules progénitrices peuvent être obtenues en quantités importantes à partir de biopsies médullaires (crête iliaque) ou de sang périphérique. La rapidité de préparation et la relative facilité d'obtention, au chevet du patient, ont motivé leur utilisation dans de nombreux protocoles cliniques. Cependant, plusieurs études ont établi la restriction de différenciation de ces cellules vers la voie hématopoïétique,

et les modestes bénéfices fonctionnels observés sont attribués à des mécanismes paracrines. Des cellules hématopoïétiques peuvent être mobilisées par le G-CSF pour une récupération dans le sang circulant. Le sang de cordon, qui peut être préparé à l'issue d'accouchements, est également considéré actuellement comme une source potentielle intéressante pour ses nombreuses composantes, les cellules hématopoïétiques, endothéliales, et mésenchymateuses.

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Ces cellules ont été décrites à partir du compartiment médullaire, mais peuvent être obtenues à partir d'autres tissus. En particulier, une fraction stromale du tissu adipeux, abondant et facile d'accès, contient également des cellules proches des CSM qui présentent des capacités angiogéniques plus marquées. Les CSM ont des capacités de différenciation établies, qui ont suscité des études très avancées de leur potentiel régénératif (formation d'os ou de cartilage), et des capacités plus controversées ont été revendiquées (participation à l'angiogenèse, à la myogénèse, à la cardiogénèse). Elles sont également étudiées et utilisées pour leurs propriétés immunomodulatrices, dont les mécanismes commencent à être élucidés. Enfin, lorsqu'elles ne se différencient pas de manière

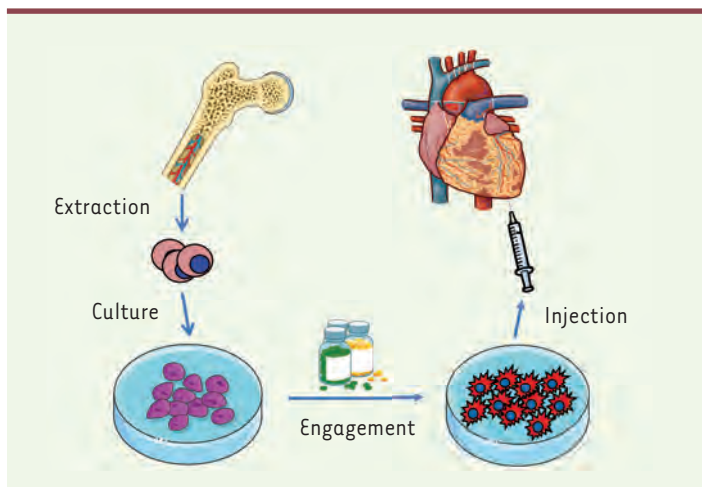


Figure 2. Conditionnement moléculaire des cellules avant utilisation.

terminale, elles participent au soutien stromal, en sécrétant des facteurs trophiques de différentes natures (cytokines, protéines, ARNs), solubles ou contenus dans des microvésicules [7]. Cependant, leur utilisation directe pour la réparation cardiaque dans des modèles animaux s'est parfois heurtée à la formation de tissus osseux ectopiques, et au risque de micro-embolisation lorsqu'elles sont injectées par la voie coronaire.

Une nouvelle modalité d'utilisation de ces cellules a donc été développée, basée sur l'engagement cardiogénique avant injection. La différenciation des cellules cardiaques passe par différentes étapes, au cours de la cardiogenèse, et ces étapes ont été décortiquées et modélisées *in vitro*. Des progéniteurs mésodermiques embryonnaires forment un mésoderme cardiaque, puis des progéniteurs cardiaques, puis des cardiomyocytes immatures, enfin des cardiomyocytes terminaux, mettant en œuvre plus de 25 gènes. Parmi ceux-ci, GATA4, NKx2.5 et Tbx5 ont des schémas d'expression caractéristiques, et leur induction a été testée à l'aide de nombreuses molécules. Ces recherches ont identifié des cocktails (activateurs et inhibiteurs de la voie wnt, protéines BMP, FGF, IGF1) qui, utilisés de manière séquentielle, permettent de produire des progéniteurs cardiaques immatures, à partir de CSM (Figure 2).

Cette approche d'un conditionnement des CSM *in vitro* est à l'origine de nouveaux essais cliniques [8] mais l'échec récemment rapporté de l'essai randomisé (CHART-1) qui a évalué ces CSM « cardiopoïétiques » pose la question de leur réelle efficacité.

Les cellules endothéliales

L'utilisation de précurseurs endothéliaux a été proposée dans le but d'augmenter l'angiogenèse locale ou de soutenir d'autres types cellulaires greffés en parallèle. Les progéniteurs endothéliaux peuvent être préparés à partir de moelle osseuse, de sang périphérique, et des méthodologies ont été développées pour les multiplier en culture. Elles sont très étudiées, en thérapie cellulaire, principalement pour le traitement de pathologies vasculaires telles que l'ischémie de membre inférieur liée au diabète.

Les myoblastes

L'utilisation des myoblastes a initialement reposé sur leurs capacités à former, *in situ*, du tissu musculaire squelettique fonctionnel. Ces cellules sont obtenues en grandes quantités à partir de biopsies musculaires, par expansion des cellules satellites qui sont les cellules souches résidentes des muscles squelettiques. Leur utilisation dans diverses indications d'IC s'est traduite par des bénéfices fonctionnels mitigés et transitoires, médiés par des mécanismes paracrines mais non structuraux.

Les cellules souches embryonnaires (ES)

Ces cellules pluripotentes peuvent, *a priori*, se différencier dans la plupart des types cellulaires d'un organisme. Leur différenciation en cardiomyocytes est de mieux en mieux maîtrisée. Les rendements de différenciation et la maturation pourront être encore améliorés en combinant des substrats synthétiques, un conditionnement par des contraintes mécaniques, ou la stimulation électrique. Les cellules ES engagées présentent des caractéristiques biochimiques et électrophysiologiques proches de celles de cardiomyocytes adultes. Dans des modèles d'IC post-ischémique, incluant les primates non humains, des cellules implantées en zone cicatricielle se différencient en cardiomyocytes et participent à la régénération histologique et fonctionnelle de l'organe [9]. Cependant, l'efficacité de ce type cellulaire peut être liée à l'indication, donc à l'environnement tissulaire où ces cellules sont implantées. L'intégration peut être très mauvaise, dans des modèles de CMD génétique, où le tissu cardiaque reste compact [10]. Sur le plan clinique, l'utilisation des cellules ES peut être limitée par plusieurs aspects : la possibilité de séparer, avec un très haut rendement et une très haute spécificité, les cellules prédifférenciées, afin de parer à la formation de tissus tumoraux ; le caractère immunogène à présent bien reconnu de ces cellules [11] qui sont forcément utilisées dans un contexte allogénique ; dans certains cas, des considérations éthiques liées à l'obtention et à la préparation de lignées humaines ; leur capacité de maturation terminale *in vivo*.

L'utilisation de ces cellules dans un contexte clinique est donc conditionnée par une série d'étapes et de contraintes à respecter pour garantir la sécurité des patients. Une banque de cellules doit être constituée, standardisée, et les caractéristiques des cellules doivent en être validées. À partir de celles-ci, une spécification cardiaque doit être mise en œuvre, et également validée. Puis, une purification poussée des cellules cardiogéniques doit être réalisée, dans le but d'éliminer les cellules non engagées et susceptibles de

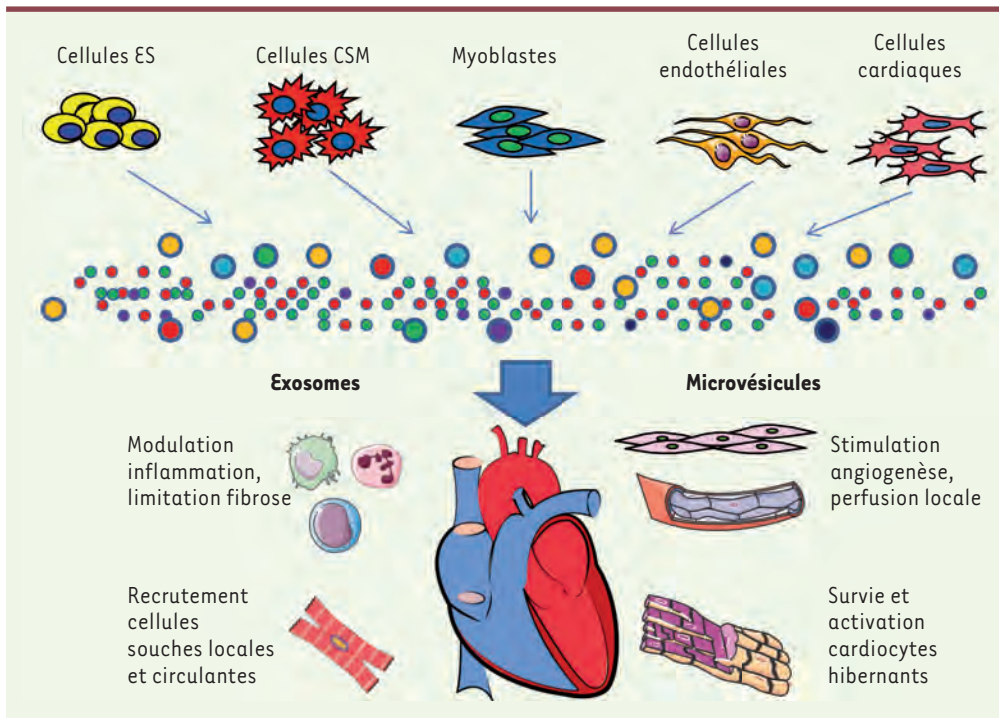


Figure 3. Productions cellulaires paracrines et effets sur l'homéostasie cardiaque.

diminue l'apoptose, l'inflammation, la fibrose et le remodelage, mais la formation de nombreux vrais cardiomyocytes n'a été obtenue qu'à partir de cellules ES engagées. La plupart des types cellulaires envisagés joue donc essentiellement un rôle trophique et de soutien [16].

Les exosomes sont des particules de 30 à 100 nm, les microvésicules mesurent de 100 à 1000

différenciations non souhaitées. Enfin, il ne faut pas sous-évaluer la variabilité biologique et des réactifs [12- 15]. La validation de ces étapes est réalisée en concertation avec les agences réglementaires. Ces obstacles ont été récemment surmontés, ce qui a permis le lancement d'un nouveau type d'essai clinique, appelé ESCORT, évoqué ci-après.

Les cellules souches induites pluripotentes (cellules iPS) suscitent un grand intérêt car elles peuvent être obtenues par l'introduction d'une série de gènes à l'intérieur de cellules somatiques adultes, c'est-à-dire dans un contexte potentiellement autologue. Ainsi reprogrammées, elles présentent un grand nombre des caractéristiques des cellules ES, notamment la capacité de différenciation cardiomyogénique. Le développement de ces cellules en est encore à ses débuts mais les résultats sont prometteurs chez le primate non-humain. Des progrès sont réalisés concernant la nature des reprogrammations (pour éviter des événements d'intégration de séquences proto-oncogènes) et leur différenciation terminale, mais leur stabilité doit être contrôlée avant une utilisation clinique.

Mécanismes d'action des candidats cellulaires

Les concepts liés aux mécanismes d'action des cellules proposées ont évolué, avec les mesures de leur efficacité, de leur survie et de leur capacité d'intégration... Initialement, ces cellules étaient supposées apporter un bénéfice structural, contractile, et dans certains cas la différenciation directe en cardiomyocytes intégrés au tissu cardiaque était espérée. De nombreuses études ont mis en évidence des améliorations modestes de l'efficacité contractile, mais il est apparu que ces bénéfices étaient vraisemblablement liés à des effets de sécrétions paracrines. La production de cytokines, de facteurs de croissance, d'exosomes et de microparticules stimule l'angiogenèse locale,

nm. Tous deux contiennent des protéines, des lipides, du matériel génétique, différents miARN, et sont libérés par de nombreux types cellulaires incluant les cellules ES, les iPS, les CSM, les myoblastes, notamment après activation. Captés par les cellules, ils leur apportent des informations, et font ainsi partie d'un réseau de communications intercellulaires. Des études ont montré que ces vésicules amélioreraient à elles seules la fonction cardiaque, l'angiogénèse locale, la survie des cellules ; ces effets sont médiés en partie par des miARN [17, 18]. Les vésicules produites par des cellules engagées dans la cardiogénèse (cardiosphères, cellules iPS et ES induites) sont plus efficaces que celles produites par des cellules engagées dans d'autres voies (fibroblastes) (Figure 3).

La compréhension des mécanismes d'action n'est pas sans importance pour la mise en œuvre de nouvelles stratégies, et peut entraîner un changement du paradigme de traitement [16]. En effet, si les cellules ne s'intègrent pas, il peut être possible d'utiliser indifféremment des cellules autologues et allogéniques. Et si les cellules n'agissent que par leurs sécrétions, peut-être peut-on se passer des cellules pour n'utiliser que les sécrétions ?

Essais cliniques

De nombreux essais cliniques ont été réalisés depuis une quinzaine d'années, essentiellement dans les indications de l'IC post-ischémique, utilisant différents



types cellulaires, et sous la promotion d'acteurs académiques ou privés. Les essais ouverts de phase I ont généralement fourni des résultats très enthousiasmants, des essais de phase II leur ont succédé et se sont conclus par des résultats mitigés. Plusieurs types cellulaires, dans différentes indications, font actuellement l'objet d'essais de phase III. Plusieurs milliers de patients ont été inclus, donnant lieu à de très nombreuses études.

Ainsi, pour ne citer que les essais à grands effectifs, l'efficacité des CSM (d'origine médullaire ou adipeuse) a été éprouvée au cours des essais APOLLO, C-Cure, CHART I, MESAD, POSEIDON, PRECISE, PROMETHEUS, REGENT, RENEW, SEED-MSC, STROMACELL, TRIDENT... Les cellules d'origine médullaire ont été testées au cours des essais ASTAMI, BAMI (en cours), BONAMI, BOOST, FOCUS, FINCELL, HEBE, REPAIR-AMI, TAC-HFT... Les cellules d'origine cardiaque (cardiosphères, cellules c-kit+) ont été testées dans les essais ALCADIA, DYNAMIC, CADUCEUS, SCIPIO, TICAP. Les myoblastes ont fait principalement l'objet de l'essai MAGIC [19].

Des méta-analyses, dédiées à des indications, à des types cellulaires ou à des voies d'administrations particuliers, ont été menées, regroupant parfois plus de 40 études et plus de 2 500 patients [20-23]. Ces analyses, globalement, notent une absence d'augmentation de la surmortalité des patients, mais aussi (et pas toujours) une légère amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche (de 2.5 à 5.5 % selon les études) et une limitation du remodelage, une amélioration variable de la qualité de vie des patients. Elles donnent aussi des résultats contradictoires, suggérant des bénéfices seulement dans certaines indications (différenciant par exemple l'indication d'ischémie chronique de la situation d'infarctus aigu). Généralement, ces analyses mettent en évidence de grandes hétérogénéités entre les essais, les cohortes, les méthodologies d'inclusion et de mesures, et elles soulignent la nécessité de réaliser des cohortes plus larges, plus homogènes, et, idéalement, randomisées. De manière plus inquiétante, l'étude DAMASCENE [24] établit une corrélation positive entre les biais relevés par une lecture attentive, et l'efficacité revendiquée, et plaide pour une rigueur accrue.

L'applicabilité, la pertinence thérapeutique de ces approches sont beaucoup moins explorées dans les indications d'IC non-ischémique pour des raisons conceptuelles, médicales et techniques. La nature progressive de ces atteintes, l'extension de la fibrose et du remodelage, rendent le ciblage d'une zone spécifique plus difficile que lorsqu'il s'agit d'une cicatrice d'ischémie clairement délimitée. Alors qu'il est relativement aisé de créer des modèles expérimentaux d'IC post-ischémique par des ligatures coronaires chirurgicales, peu de modèles pertinents ont été développés qui miment la physiopathologie des CMD non ischémiques. Enfin, les mécanismes thérapeutiques à l'œuvre dans les indications ischémiques ne sont pas forcément les mêmes que dans les CMD non-ischémiques. Une synthèse récente [25] répertorie une quinzaine d'études cliniques de différentes envergures. La plupart rapportent une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (de 3 à 11 %), une amélioration des scores cliniques et de la qualité de vie des patients, une absence d'effet sur la surmortalité, mais une incidence plus élevée de troubles rythmiques. Ici encore, de

fortes hétérogénéités sont notées concernant les critères d'inclusion, les procédures, les mesures. Plusieurs essais sont en cours : ALLSTAR, IMPACT-DCM, ixCELDCM, MiHeart, NOGA-DCM, POSEIDON-DCM, REGENERATE-DCM, Revascor...

De manière générale, l'hétérogénéité des études est liée notamment à la variabilité présentée par des patients ayant des caractéristiques et des parcours de vie différents : citons les co-morbidités associées, le degré de sédentarité, le genre, l'âge, la présence d'un tabagisme, la nature des lésions myocardiques, les traitements pharmacologiques associés... L'hétérogénéité peut aussi être liée aux cellules puisque le nombre de cellules disponibles, leur physiologie et leur activité, la nature de la délivrance, le nombre de doses... peuvent varier. Il sera nécessaire dans l'avenir de constituer des cohortes de patients plus importantes, et plus homogènes tant du point de vue de l'indication et des qualités des types cellulaires, que du point de vue de l'état physiologique des patients.

Quel modèle immunologique, quel modèle économique ?

Le développement de traitements ne peut échapper à une étude des modèles économiques qui pourraient être mis en œuvre pour en assurer une dissémination [26]. En plus des acteurs académiques, de certaines grandes institutions ou de grands hôpitaux, de nombreuses compagnies privées sont ou se sont impliquées dans ces recherches de thérapie cellulaire de l'IC ; citons par exemple : Aastrom, Aldagen, Amorce, Angioblast, Arterioocyte, Baxter, Biocardia, Bioheart, Caprico, Celyad, Cytori, Genzyme, Harvest-Tech, Miltenyi, Osiris, Stempeutics, TCA, Teva Pharmaceuticals, Theravita...

Le point le plus délicat est représenté par la production de cellules de qualité clinique. Le coût de production est lié au nombre d'étapes et à la quantité de matériels et réactifs nécessaires à la réalisation et à la validation d'un lot. Le risque, et sa maîtrise, sont liés au nombre de lots produits par unité de temps. On peut donc opposer deux stratégies basées sur l'utilisation de cellules allogéniques, ou de cellules autologues.

Les cellules allogéniques sont produites à partir d'un ou plusieurs donneurs sains, définis par certains critères (âge, état de santé, activité et disponibilité des cellules...). Les cellules sont produites à grande échelle et constituent un lot unique faisant l'objet des contrôles de qualité. Puis elles sont conservées en petits aliquotes, et utilisées au moment des besoins. Une production peut suffire à plusieurs centaines de patients, et la production à grande échelle est économique sur le

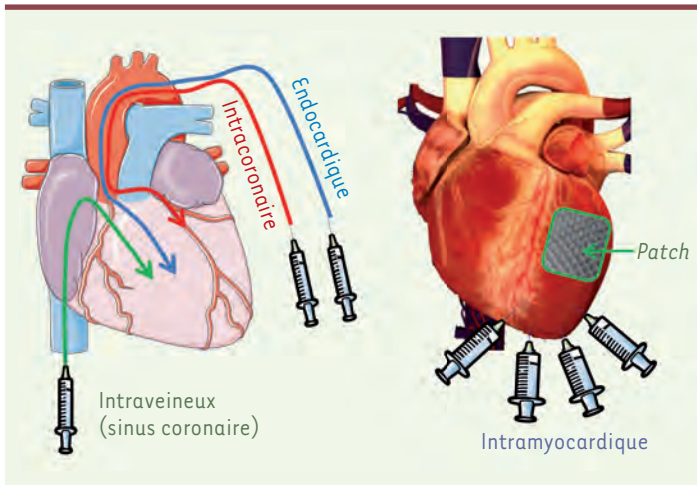


Figure 4. Modalités de délivrance des cellules.

plan des réactifs et des installations. Le différentiel de coût devient très intéressant, par rapport au coût de production de cellules autologues, lorsque le nombre de patients à traiter dépasse les 200 000 [26]. Cependant, les cellules allogéniques sont, par définition, immunogènes pour le receveur, qui devra recevoir une immunosuppression coûteuse et risquée pour en éviter le rejet. Si la persistance des cellules n'est pas recherchée à long terme, mais seulement pour un temps correspondant à la synthèse de facteurs à effet paracrine, l'immunosuppression pourra être plus limitée, et par conséquent mieux tolérée. Le développement d'une sensibilisation immunitaire du receveur, lors de la première injection, empêche les possibilités de ré-administration ultérieure des mêmes cellules allogéniques (un lot provenant d'un donneur différent pourrait théoriquement être utilisé).

Les cellules autologues sont produites à partir du donneur lui-même. Selon le type cellulaire considéré, la préparation peut prendre plus ou moins de temps, et de longues cultures cellulaires ne peuvent être entreprises si le traitement doit être réalisé très rapidement. Chaque production est donc considérée comme un lot indépendant, qui doit être qualifié individuellement, et dont la qualité intrinsèque dépend de chaque donneur. Les risques sont augmentés, ainsi que les difficultés logistiques et les coûts. Dans un certain nombre de cas, les productions peuvent échouer pour des raisons inhérentes aux patients ou à la qualité de leurs cellules. L'avantage de l'approche autologue est qu'elle évite les risques de rejet, et donc à la fois les coûts et les risques liés à l'immunosuppression, tout en permettant les ré-administrations des mêmes cellules en cas de nécessité. L'approche autologue est donc intéressante dans le cas où les cellules sont administrées plusieurs fois, justifiant la production en grandes quantités et générant des économies d'échelle.

Des études précliniques et cliniques récentes suggèrent une efficacité clinique comparable des CSM autologues et allogéniques [27, 28]. S'il s'avère qu'un effet transitoire est suffisant, les cellules allogéniques pourraient prendre le dessus sur les applications autologues pour des questions de coût et de simplicité de mise en œuvre. Nous verrons un

peu plus loin qu'il est même possible, dans l'avenir, que la présence-même des cellules ne soit pas une condition absolue... ce qui changerait tout à fait le paradigme de préparation de ces produits biologiques.

Délivrance des cellules, biomatériaux, et suivi des cellules

Outre les questions biologiques, la thérapie cellulaire se heurte à des questions de délivrance des cellules. La technique de transfert de cellules la plus utilisée jusqu'à présent repose sur des injections en des sites multiples directement dans une zone ciblée plus ou moins étendue (Figure 4).

L'injection peut être faite manuellement de manière sous-épicardique, ou à l'aide de cathéters empruntant la voie intra-coronaire ou endocardique (plus exceptionnellement, la voie rétrograde du sinus coronaire). Cette modalité d'administration n'est pas tout à fait satisfaisante pour plusieurs raisons : elle implique d'abord une trypsination des cellules qui les prive de leur ancrage naturel à une matrice ; elle projette les cellules sous pression, et sans protection dans un environnement qui n'est pas nécessairement favorable à leur intégration ; elle est peu précise et difficilement reproductible ; elle conduit à une dissémination de foyers intra-myocardiques potentiellement arythmogènes. Alternativement, les cellules peuvent être injectées dans la circulation cardiaque *via* un cathéter intra-coronaire, bloqué temporairement par un ballonnet gonflable. Cette technique ne permet aux cellules injectées qu'un temps de passage bref dans la circulation et leur réelle rétention est mal connue.

L'utilisation de biomatériaux s'impose progressivement en adjonction de cellules nues [14, 15]. Les biomatériaux « habillent » les cellules ; ils peuvent les protéger contre les effets de flux à l'injection ; ils augmentent la survie et la rétention précoce en fonction de leurs paramètres physico-chimiques ; ils peuvent mimer un environnement 3D à type de niche, et certains peuvent être fonctionnalisés par des facteurs de croissance ; ils peuvent renforcer la structure même des parois ou du myocarde en fonction de leurs propriétés physiques. Les différents types de biomatériaux sont les polymères naturels, les polymères synthétiques, les tissus décellularisés, voire les feuillets cellulaires (simples ou multiples) où les cellules se soutiennent mutuellement et se complètent fonctionnellement (Jackman, 2015). Les biomatériaux présentent différentes caractéristiques sur lesquelles il est possible de jouer selon la nécessité biologique, ou l'utilisation envisagée : structure (porosité ; géométrie du réseau ; fonctionnalisation ;



dégradation) ; élasticité ; capacité d'induction angiogénique ou cardiogénique ; état physique (liquide, visqueux, semi-solide...).

Plusieurs équipes expérimentent l'application sur les zones pathologiques cibles des feuilles de cellules, ou de matrices cellularisées biodégradables à base d'alginate, de Matrigel, de fibrine, de polysaccharides, de gélatine, de collagène, dans différentes espèces animales (Souris, Rat, Cochon d'Inde, Mouton, Macaque) [29]. Certaines matrices favorisent la survie cellulaire et promeuvent l'angiogénèse locale, et dans des modèles post-ischémiques, ces greffons améliorent la fonction cardiaque [30, 31]. Des progrès restent à accomplir concernant l'intégration réelle de ces biomatériaux, leur vascularisation, leur colonisation par des cellules de l'hôte, et réciproquement la migration des cellules qu'elles contiennent vers le tissu cardiaque hôte. Ces résultats fondent l'utilisation de matrices biodégradables. Certains biomatériaux peuvent aussi être utilisés *ex vivo* pour participer à la production de tissu cardiaque, qui pourra être ensuite implanté directement sur la zone à traiter [32]. Lors de leur conception, il ne faut cependant pas négliger le côté pratique de leur utilisation, pour le médecin qui sera amené à les mettre en place. Des techniques d'imagerie cellulaire ont été développées, ou mises à profit, pour suivre le destin de ces cellules que l'on voudrait promises à un engagement cardiaque [33]. Prises dans un état de flux permanent, il faut pouvoir en suivre l'état, le phénotype, l'activité, la migration, la différenciation ou la fonction *in vitro* et *in vivo*. Ces méthodes sont souvent complémentaires, directes ou indirectes, soit pour leurs hautes résolutions mises en œuvre dans les caractérisations *in vitro* (microscopie confocale, à deux photons, à super-résolution, analyse de seconde harmonique, spectroscopie Raman, imagerie photo-acoustique...), soit pour leurs capacités d'investigations de tissus épais mises en œuvre pour le suivi dans l'animal vivant (imagerie bioluminescente, imagerie par résonance magnétique ou tomographie par émission de positons, microscopie multimodale, tomographie à cohérence optique...) [33].

Vers des changements de paradigme ?

Trois constatations majeures, issues de l'expérimentation et des observations, commencent à s'imposer, et pourraient amener à changer progressivement de paradigme et de méthodologies : (1) dans de nombreuses études, l'effet bénéfique de l'injection des cellules persiste en dépit du faible nombre de cellules survivantes, en dépit de leur disparition ou de leur absence d'intégration ; cependant, les cellules qui présentent un réel phénotype cardiaque, une réelle capacité d'intégration, sont plus performantes ; (2) l'utilisation de biomatériaux, chez l'animal, peut améliorer la survie, la rétention et l'efficacité des cellules, et même certains biomatériaux sans cellules peuvent se révéler efficaces ; (3) enfin, les cellules libèrent des exosomes et des microvésicules qui contiennent de très nombreux composés de différentes natures capables d'interagir ensemble ou de se compléter, et qui sont probablement à l'origine de tout ou partie des bénéfices observés.

Une nouvelle catégorie d'essai a été initiée récemment. Dans l'essai ESCORT de phase I, des cellules ES engagées dans la différenciation car-

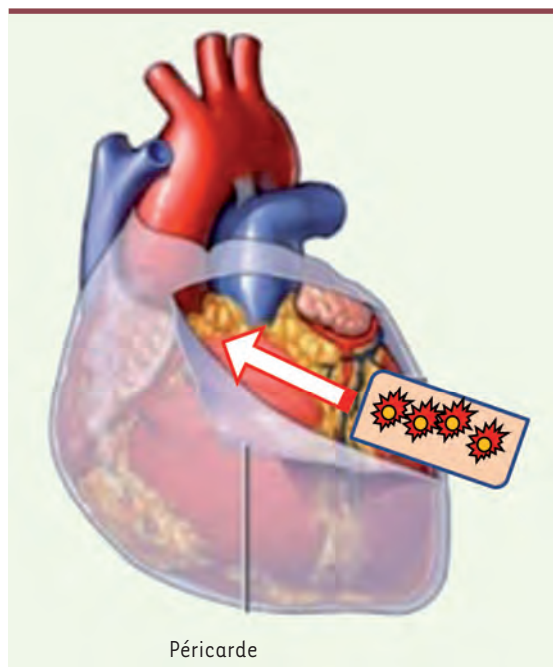


Figure 5. Mise en place sous-péricardique d'un biomatériau.

diogénique et sélectionnées sur cet engagement ont été incluses dans un gel de fibrine. Au cours d'une opération de pontage coronaire, cette pièce de biomatériau a été fixée en regard de la zone d'infarctus, puis recouverte et immobilisée par un lambeau du péricarde entrouvert du patient. Cette méthode permet de maintenir la pièce en place, et il permet également de la nicher au sein de tissus vascularisés (Figure 5). Les cellules étant allogéniques, les patients reçoivent une immunosuppression transitoire stoppée au bout d'un mois. Les premiers patients ont été inclus dans cet essai, destiné avant tout à évaluer la tolérance et la sécurité des procédures et matériels, et il se déroule à ce jour sans incident [12, 13]. Cet essai est donc particulièrement innovant, car il repose sur l'utilisation de cellules pluripotentes spécifiques et sélectionnées, en combinaison avec un biomatériau, et il mise autant, sinon davantage, sur la production de facteurs à activité paracrine par les cellules que sur leur intégration structurale au myocarde.

S'il s'avère que les exosomes et microvésicules produits par des cellules engagées sont capables d'améliorer la fonction cardiaque, il pourra être légitime de vouloir substituer l'administration de cellules par l'injection de microvésicules purifiées. Celles-ci pourraient améliorer, temporairement, l'efficacité cardiaque, et l'on pourrait évoquer une stratégie thérapeutique « *cell-based, cell-free* » [14, 15]. Cependant, les bénéfices en seraient probablement transitoires, et nécessiteraient des injections répétées. L'utilisation de biomatériaux pourrait

permettre une rétention prolongée de ces microvésicules au site de greffe. Une alternative consisterait à continuer d'utiliser des cellules, qui seraient choisies et sélectionnées pour leur capacité de production continue des vésicules les plus efficaces, et qui seraient implantées au titre de petites centrales de production.

Conclusions

Ces approches de médecine régénérative cardiaque ont été développées, chez l'homme, depuis une quinzaine d'années, à partir de concepts simples. De nombreux candidats de thérapie cellulaire ont été testés, avec des résultats mitigés, et il n'existe pas encore de consensus quant au type cellulaire préférentiel. Une compréhension plus fine des mécanismes d'action, le suivi des cellules, le développement de biomatériaux, permettent de progresser rapidement tous azimuts et de développer des concepts puis des approches innovantes. Un corollaire important de ces travaux dédiés à la santé humaine, est qu'ils permettent aussi une évolution rapide de la compréhension de la physiologie, de la biologie des cellules souches musculaires et cardiaques, et de la régénération musculaire, et qu'ils entraînent le développement de nouveaux outils. La prudence reste nécessaire, face aux incertitudes et aux variabilités de la biologie, aux risques d'erreurs et de mauvaises interprétations, aux excès d'enthousiasme. Les perspectives sont riches et nombreuses, la régénération ou au moins la préservation myocardiques restent des objectifs raisonnables. ♦

SUMMARY

Cell therapies for cardiopathies: the shift of paradigms

Heart failure is a major concern for public health systems, and several approaches of cellular therapy are being investigated with the goal of improving the function of these failing hearts. Many cell types have been used (skeletal myoblasts, hematopoietic, endothelial or mesenchymal progenitors, cardiac cells...), most often in the indication of post-ischemic heart failure rather than in the indication of genetic dilated cardiomyopathy. It is easier, indeed, to target a restricted area than the whole myocardium. Several clinical trials have reported slight but encouraging functional benefits, but their interpretations were frequently limited by the small sizes of cohorts, and by the biological variabilities inherent to the patients status and to the biology of the cells. These trials also shed light on unexpected mechanisms of action of the cells, which are changing the concepts and methodologies of the studies. The functional benefits observed would be due, indeed, to the secretion of trophic factors by the cells, instead of their true structural and mechanical integration within the myocardial tissue. Accordingly, the new generations of clinical trials aim at improving the size and homogeneity of the patient cohorts to increase the statistical power. On the other hand, several studies are associating or conditioning cells with biomaterials or cocktails of cytokines to improve their survival and their biological efficacy. In parallel, bio-engineering investigates several ways to support cells in vitro and in vivo, to sustain the architectural structure of the failing myocardium, to produce ex vivo some true substitutive cardiac tissue, or to purely replace the cells

by their active secreted products. Several therapeutic devices should emerge from these researches, and the choice of their respective use will be ultimately guided by the medical indication. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier particulièrement le Professeur Philippe Menasché pour ses conseils, recommandations, et relectures attentives de ce manuscrit, ainsi que Madame Tuy Nga Brignol pour son aide et ses conseils iconographiques.

RÉFÉRENCES

1. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2715-26.
2. Moretti A, Caron L, Nakano A, et al. Multipotent embryonic isl1+ progenitor cells lead to cardiac, smooth muscle, and endothelial cell diversification. *Cell* 2006 ; 127 : 1151-65.
3. Van Berlo JH, Molkentin JD. Most of the dust has settled: cKit+ progenitor cells are an irrelevant source of cardiac myocytes in vivo. *Circ Res* 2016 ; 118 : 17-9.
4. Balber AE. Concise review: aldehyde dehydrogenase bright stem and progenitor cell populations from normal tissues: characteristics, activities, and emerging uses in regenerative medicine. *Stem Cells* 2011 ; 29 : 570-5.
5. Koninckx R, Daniels A, Windmolders S, et al. The cardiac atrial appendage stem cell: a new and promising candidate for myocardial repair. *Cardiovasc Res* 2013 ; 97 : 413-23.
6. Roehrich ME, Spicher A, Milano G, et al. Characterization of cardiac-resident progenitor cells expressing high aldehyde dehydrogenase activity. *Biomed Res Int* 2013 ; 2013 : 503047.
7. Karantalis V, Hare JM. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circ Res* 2015 ; 116 : 1413-30.
8. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, et al. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 61 : 2329-38.
9. Chong JJ, Yang X, Don CW, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature* 2014 ; 510 : 273-7.
10. Catelain C, Riveron S, Papadopoulos A, et al. Myoblasts and embryonic stem cells differentially engraft in a mouse model of genetic dilated cardiomyopathy. *Mol Ther* 2013 ; 21 : 1064-75.
11. Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, et al. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J* 2007 ; 21 : 1345-57.
12. Menasché P, Vanneau V, Fabreguettes JR, et al. Towards a clinical use of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors: a translational experience. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 743-50.
13. Menasché P, Vanneau V, Hagege A, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 2011-7.
14. Menasché P. The future of stem cells: should we keep the stem and skip the cells? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016 ; 152 : 345-9.
15. Menasché P, Vanneau V. Stem cells for the treatment of heart failure. *Curr Res Transl Med* 2016 ; 64 : 97-106.
16. Silvestre JS, Menasché P. The evolution of the stem cell theory for heart failure. *EBioMedicine* 2015 ; 2 : 1871-9.
17. Bobis-Wozowicz S, Kmietek K, Sekula M, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived microvesicles transmit RNAs and proteins to recipient mature heart cells modulating cell fate and behavior. *Stem Cells* 2015 ; 33 : 2748-61.

RÉFÉRENCES

18. Ibrahim AG, Cheng K, Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Reports* 2014 ; 2 : 606-19.
19. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008 ; 117 : 1189-1200.
20. Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res* 2015 ; 116 : 1361-77.
21. Harvey E, Fisher SA, Doree C, et al. Current evidence of the efficacy of cell-based therapies in heart failure. *Circ J* 2015 ; 79 : 229-36.
22. Kandala J, Upadhyay GA, Pokushalov E, et al. Meta-analysis of stem cell therapy in chronic ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013 ; 112 : 217-25.
23. Sanganalath SK, Bolli R. Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ Res* 2013 ; 113 : 810-34.
24. Nowbar AN, Mielewczik M, Karavassilis M, et al. DAMASCENE writing group. Discrepancies in autologous bone marrow stem cell trials and enhancement of ejection fraction (DAMASCENE): weighted regression and meta-analysis. *Br Med J* 2014 ; 348 : g2688.
25. Gho JM, Kummeling GJ, Koudstaal S, et al. Cell therapy, a novel remedy for dilated cardiomyopathy? A systematic review. *J Card Fail* 2013 ; 19 : 494-502.
26. Smith DM. Assessing commercial opportunities for autologous and allogeneic cell-based products. *Regen Med* 2012 ; 7 : 721-32.
27. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA* 2012 ; 308 : 2369-79.
28. Jansen OF, Lorkeers SJ, Eding JE, Vesterinen HM, et al. Similar effect of autologous and allogeneic cell therapy for ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis of large animal studies. *Circ Res* 2015 ; 116 : 80-6.
29. Jackman CP, Shadrin IY, Carlson AL, et al. Human cardiac tissue engineering: from pluripotent stem cells to heart repair. *Curr Opin Chem Eng* 2015 ; 7 : 57-64.
30. Bellamy V, Vanneaux V, Bel A, et al. Long-term functional benefits of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors embedded into a fibrin scaffold. *J Heart Lung Transplant* 2015 ; 34 : 1198-207.
31. Segers VF, Lee RT. Biomaterials to enhance stem cell function in the heart. *Circ Res* 2011 ; 109 : 910-22.
32. Hirt MN, Hansen A, Eschenhagen T. Cardiac tissue engineering: state of the art. *Circ Res* 2014 ; 114 : 354-67.
33. Kupfer ME, Ogle BM. Advanced imaging approaches for regenerative medicine: emerging technologies for monitoring stem cell fate in vitro and in vivo. *Biotechnol J* 2015 ; 10 : 1515-28.

TIRÉS À PART
J.T. Vilquin

design by www.jeanneclavier.fr & pierre maugous

NEGATIVE RESULTS
SCIENTIFIC JOURNAL

to maintain the integrity of the scientific record
that refer to a phenomenon, identify an
ability to submit and journal editors are
they submit for publication. For
research associations should make use of
that they can be readily accessed and
negative results. For clinical trials
prior registration mandatory, as
likelihood of negative trial data being
being changed in retrospect. Research
to publish all novel information, and
researchers need to write up their
the journal they want to be published
negative results

www.negative-results.org



Gènes impliqués dans les alpha-dystroglycanopathies

Le point en 2016

Céline Bouchet-Séraphin^{1,2}, Malika Chelbi-Viallon²,
S. Vuillaumier-Barrot¹⁻³, N. Seta^{1,4}

Les alpha-dystroglycanopathies (α -DGpathies) forment un groupe hétérogène de maladies génétiques à transmission autosomique récessive dont les manifestations cérébrales et musculaires sont variées et parfois associées à des troubles oculaires [1]. Les formes les plus sévères se déclarent dès le développement fœtal. La mise en évidence d'une lissencéphalie de type II (LISII), lors de l'examen neuro-fœtopathologique, signe le diagnostic chez les fœtus. Les syndromes de Walker Warburg (WWS), de *Muscle Eye Brain Disease* (MEBD) ou de Fukuyama (FCMD) sont les manifestations post-natales de ces formes fœtales [2]. Les α -DGpathies sans LISII, avec ou sans atteinte cérébrale, sont découvertes au cours des premiers mois de vie pour les patients atteints de dystrophies musculaires congénitales (*Congenital Muscular Dystrophy* - CMD) ou beaucoup plus tardivement dans le cas des dystrophies musculaires des ceintures (*Limb-Girdle Muscular Dystrophy* - LGMD).

Le point commun à l'ensemble des α -DGpathies est un défaut de glycosylation d'une glycoprotéine, l'alpha-dystroglycane (α -DG). La glycosylation est une étape post-traductionnelle complexe qui nécessite l'intervention de nombreux éléments au niveau du réticulum endoplasmique ou de l'appareil de Golgi : glycosyltransférases, enzymes impliqués dans la synthèse des sucres activés et dans leur transport membranaire, etc. En effet, la synthèse des chaînes glycanes répond à une machinerie très précise où chaque protéine a un rôle défini avec une grande spécificité d'action, de localisation et d'ordre d'intervention. Parmi les différents types de glycosylation, la O-mannosylation est limitée à quelques glycoprotéines chez les mammifères [3].

L' α -DG est porteuse de nombreuses chaînes glycanes dont des chaînes O-mannosylées. Celles-ci jouent un

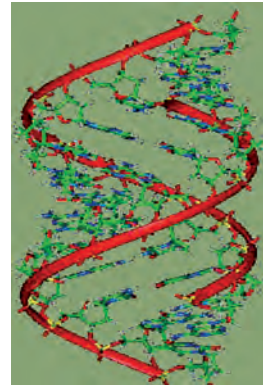
rôle essentiel au niveau du complexe dystrophine-glycoprotéines, en reliant les filaments d'actine du cytosquelette à la matrice extracellulaire [4]. Elles servent de récepteurs pour les protéines de la matrice extracellulaire possédant des domaines « G-laminine », comme, par exemple, la laminine dans le sarcolemme, la neurexine au niveau du cerveau ou l'agrine au niveau de la jonction neuromusculaire [5]. Michele *et al.* ont montré un lien évident entre un défaut de glycosylation de l' α -DG et l'altération de la migration neuronale ou le développement d'une dystrophie musculaire [6]. Le déficit spécifique de O-mannosylation à l'origine de ce groupe de maladies peut être mis en évidence par *Western blot* ou par immunohistochimie à partir d'une biopsie musculaire des patients, à l'aide d'anticorps spécifiques.

Ces dernières années, la découverte de nouveaux gènes en lien avec les α -DGpathies a conduit à reconsidérer la structure des chaînes O-mannosylées de l' α -DG. Ainsi, à côté de la structure initialement décrite M1, Yoshida-Moriguchi *et al.* [7] ont proposé en 2013, l'existence de deux autres structures glycaniques (=core), M2 et M3 (*Figures 1A, 1B, 1C*). Très récemment, la structure M3 a pu ainsi être complétée avec la description d'une séquence répétée de deux sucres (résidus xyloyles et glucuronyles) nommée « matriglycan » (*Figure 1E*) [8, 9].

Ces découvertes ont permis de compléter le lien entre l'ensemble des gènes identifiés à ce jour et les α -DGpathies.

Gènes associés aux alpha-dystroglycanopathies

Aujourd'hui, 18 gènes (*Tableau 1*) codant différents types de protéines sont impliqués dans les différentes formes cliniques d' α -DGpathies.



¹ AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Service de Biochimie, 75018 Paris, France.

² AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Département de Génétique, 75018 Paris, France.

³ Inserm U733, Faculté Bichat, 75018 Paris, France.

⁴ Université Paris Descartes, 75006 Paris, France.

celine.bouchet@aphp.fr

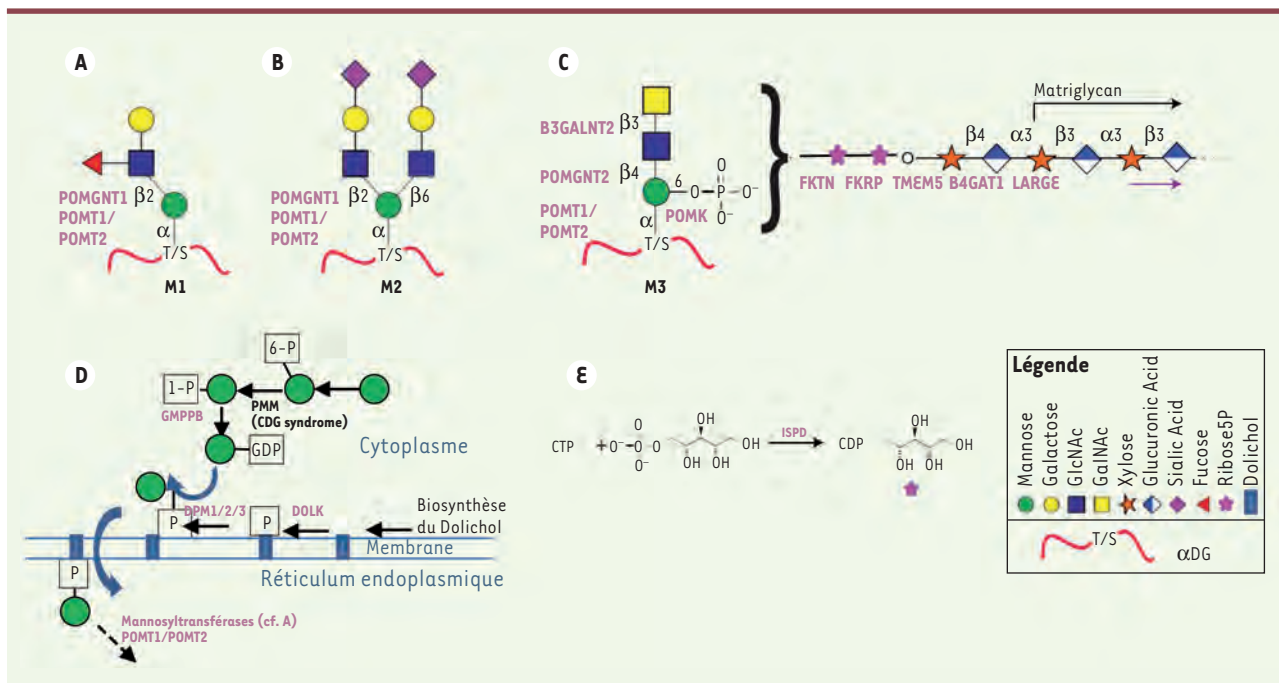


Figure 1. La O-mannosylation de l' α -DG. A-B-C. Structure des cores M1, M2, M3. Les sucres sont indiqués par un symbole coloré suivant les règles de représentation conventionnelle [57] ; les enzymes impliquées dans chacune des étapes de la synthèse de ces chaînes O-mannosylées sont indiquées en violet. **D-E.** Synthèse des sucres activés. **D.** Synthèse du Dol P-Man. **E.** Synthèse du ribose 5-P (schéma adapté de Praissman *et al.* [9]).

Dans ce groupe de pathologies, il n'existe aucune corrélation phénotype/génotype stricte : un même gène peut être incriminé dans des formes cliniques plus ou moins sévères. Le type de mutation, ainsi que l'association des mutations entre elles, sont à prendre en compte dans la sévérité de l'atteinte clinique des patients.

Selon le gène impliqué, les α -DGpathies sont réparties en deux catégories, primaires et secondaires. Des mutations du gène *DAG1* qui code la partie protéique du dystroglycan (sous-unités α et β) définissent l' α -DGpathie primaire ; seulement quelques patients sont rapportés à ce jour [10, 11]. Les α -DGpathies secondaires sont donc très majoritaires. Elles sont liées à des mutations sur des gènes intervenant dans la glycosylation de type O-mannosylation de l' α -DG.

Gènes impliqués dans la synthèse des cores M1 /M2 /M3

Les protéines POMT1 et POMT2, codées respectivement par les gènes *POMT1* et *POMT2*, forment un complexe enzymatique (*Protein O-Mannosyl Transferase*) catalysant le transfert d'un résidu mannose d'un Dol-P-Man sur un site de O-glycosylation (sérine ou thréonine) de la chaîne peptidique de α -DG. [12].

Ces gènes impliqués dans la première étape de la synthèse des chaînes O-mannosylées sont souvent identifiés dans les formes sévères d' α -DGpathies [13, 14]. Ils sont mis en cause dans près de la moitié des cas fœtaux [2]. Toutefois, ils ont également été identifiés, notamment *POMT2*, dans des formes moins sévères de type CMD [15] ou même LGMD [14, 16].

Les gènes *POMGNT1* et *GTDC2* codent respectivement les Protein O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférases 1 et 2 (*POMGNT1* et *POMGNT2*)

impliquées dans l'ajout d'un résidu N-acétylglucosaminyl par liaison β 1-2 pour *POMGNT1* dans le *cis*-Golgi (cores M1 et M2 ; *Figures 1A* et *1B*) [17] ou par liaison β 1-4 dans le réticulum endoplasmique pour *POMGNT2* (core M3 ; *Figure 1C*) [7]. Le gène *POMGNT1* est le gène historique des MEBD identifié initialement dans la population finlandaise [18]. Il est également impliqué dans des cas de LISII fœtale [2]. Le gène *GTDC2* est, pour sa part, impliqué dans des formes de LISII sévères, dans des cas de WWS post-natal ou des formes moins sévères de LGMD [19].

Enfin, un cinquième gène, *B3GALNT2*, code une glycosyltransférase du réticulum endoplasmique. Cette enzyme fixe un résidu N-acétylglucosaminyl via une liaison β -1,3 sur le résidu N-acétylglucosaminyl du core M3 [7]. À ce jour, moins d'une dizaine de patients CMD, tous avec atteinte neurologique [20, 21], et une dizaine de fœtus (données personnelles) ont été diagnostiqués comme porteurs de mutations sur ce gène.

Gènes impliqués dans la synthèse du « matriglycan »

Les gènes *LARGE*, *B4GAT1* et *TMEM5* jouent un rôle dans la synthèse du matriglycan (*Figure 1C*). Le gène *TMEM5* code une xylosyltransférase alors que le gène *B4GAT1* code une β 1-4 glucuronyltransférase. La protéine *LARGE* a une double activité xylosyl- et glucuronyl-transférase [22] et son action n'est possible qu'après intervention des transférases codées par *TMEM5* et *B4GAT1* [23].

Gène	Protéine	Localisation	Fonction	OMIM
<i>DAG1</i>	Dystroglycan (sous-unités α et β)	Membrane plasmique		OMIM 128239
<i>POMT1</i>	O-mannosyltransférase 1	Réticulum endoplasmique	Synthèse des cores M1, M2, M3	OMIM 607423
<i>POMT2</i>	O-mannosyltransférase 2			OMIM 607439
<i>POMGNT1</i>	O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférase 1	Appareil de Golgi	Synthèse des cores M1, M2	OMIM 606822
<i>GTDC2 (=POMGNT2)</i>	O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférase 2	Réticulum endoplasmique	Synthèse du core M3	OMIM 614828
<i>B3GALNT2</i>	N-acétylgalactosaminyltransférase			OMIM 610194
<i>LARGE</i>	β 1-3 glucuronyltransférase et xylosyltransférase			OMIM 603590
<i>B4GAT1 (=B3GNT1)</i>	β 1-4 glucuronyltransférase	Appareil de Golgi	Synthèse du matriglycan	OMIM 605517
<i>TMEM5</i>	Xylosyltransférase			OMIM 605862
<i>SGK196 (=POMK)</i>	Protéine O-mannosyl kinase	Réticulum endoplasmique		OMIM 605862
<i>FKTN</i>	Ribitol5-phosphate transférase		Liaison entre matriglycan et core M3	OMIM 607440
<i>FKRP</i>	Ribitol5-phosphate transférase	Appareil de Golgi		OMIM 606596
<i>ISPD</i>	<i>Isoprenoid Synthase Domain-containing Protein</i> (synthèse du ribitol5-phosphate)			OMIM 614631
<i>DPM1</i>				OMIM 603503
<i>DPM2</i>	DolP-Man synthase			OMIM 603564
<i>DPM3</i>		Cytoplasme	Métabolisme du mannose et du dolichol	OMIM 605951
<i>DOLK</i>	Dolichokinase			OMIM 610746
<i>GMPPB</i>	GDP-mannose pyrophosphorylase, sous-unité β			OMIM 615320

Tableau 1. Liste des gènes impliqués dans les α -DGpathies à ce jour.

Cette structure de sucres répétés assure le lien entre l' α -DG et les domaines G-Laminine et elle est essentielle au rôle de l' α -DG [24,25]. Il semblerait que LARGE puisse réguler la synthèse des chaînes glycanes ; des études proposent même un rôle thérapeutique possible pour cette enzyme [26].

Des mutations sur les gènes *LARGE*, *B4GAT1* et *TMEM5* ont été identifiées chez un nombre restreint de patients ; une quinzaine de patients pour *LARGE* et *TMEM5* avec des formes cliniques variables (formes fœtales [27,28], WWS, CMD ou LGMD [29-34]). À ce jour, seulement deux familles WWS [35,36] ont été identifiées en lien avec des mutations sur le gène *B4GAT1*.

Gènes impliqués dans la liaison entre le « matriglycan » et le core M3

La nature exacte de la liaison matriglycan/core M3 est encore à préciser, mais les éléments suivants ont été confirmés.

Le gène *SGK196* (= *POMK*) code une O-mannosyl kinase qui fixe un phosphore (en position 6) sur le mannose du core M3 [7]. La syn-

thèse du matriglycan n'est possible qu'après cette phosphorylation spécifique du core M3. Des mutations du gène *SGK196* ont été recherchées et identifiées suite à l'identification du rôle de cette protéine dans la synthèse des chaînes O-mannosylées. Ce gène semble être impliqué dans les différentes formes cliniques d' α -DGpathies (formes fœtales LISII et des WWS aux LGMD) [7, 37, 38].

L'identification récente de la présence de deux sucres de type ribitol 5-phosphate en amont du matriglycan résultant de l'action des protéines codées par les gènes *FKRP* et *FKTN* [9]. La fonction de ces deux protéines est restée longtemps inconnue même si le lien entre *FKRP*, *FKTN* et α -DGpathies était avéré depuis plus de 10 ans. *FKRP* et *FKTN* sont en fait deux ribitol-phosphate transférases qui permettent le transfert des deux résidus ribityle à partir de CDP-ribitol sur la chaîne M3, débutant ainsi le matriglycan.



Le gène *FKTN* (*fukutin*) a été initialement identifié dans la population japonaise au siècle dernier. L'insertion d'un rétrotransposon de 3 kb dans la région 3'UTR est responsable du syndrome de Fukuyama (FCMD), représentant la deuxième cause de dystrophie musculaire au Japon [39]. Cette mutation fondatrice explique le nombre de cas importants au Japon. Aujourd'hui, d'autres mutations ont été identifiées un peu partout dans le monde et sont responsables de CMD ou de LGMD avec atteinte cardiaque possible [14, 33, 40].

Le gène *FKRP* (*fukutin related protein*) a été identifié dans les α -DGpathies en 2001 [41]. C'est aujourd'hui le gène le plus fréquent dans les α -DGpathies post-natales, notamment du fait de la présence d'une mutation fréquente dans la population (c.826C>A ; p.Leu276Ile) [41, 42] qui, à l'état homozygote, est associée aux LGMD2I (faiblesse musculaire proximale, hypertrophie des mollets et de la langue). Les autres combinaisons de mutations sont associées à d'autres types de LGMD2 ou à des phénotypes plus sévères de type CMD, MEBD, etc. [43, 44].

Récemment, il a été montré que la synthèse du CDP-Ribitol (*Figure 1E*), substrat pour *FKRP* et *FKTN*, est catalysée par une enzyme codée par le gène *ISPD* [9, 45]. Ce gène avait été identifié par différentes équipes dès 2013, à partir d'études sur des patients LISII [28] ou WWS [46, 47]. Des mutations du gène *ISPD* avaient ensuite également été identifiées chez des patients avec une clinique moins sévère, parfois sans atteinte neurologique, à l'image de ce qui est constaté pour les patients *FKRP*. La relation entre *ISPD* et la synthèse des chaînes O-mannosylées n'avait pu être démontrée à l'époque malgré le nombre de cas d' α -DGpathies porteurs de mutations sur le gène *ISPD*. La compréhension de la fonction d'*ISPD* amène à évoquer une possible supplémentation en produit de la réaction défailante comme une voie thérapeutique future.

Gènes intervenant dans le métabolisme du mannose

Certains patients avec α -DGpathies sont porteurs de mutations sur des gènes intervenant dans le métabolisme du mannose, plus précisément dans la synthèse du dolichol P-mannose (Dol-P-Man), substrat pour les mannosyltransférases *POMT1* et *POMT2*. Dol-P-Man est synthétisé par le complexe Dol-P-Man synthase formé par les enzymes *DPM1*, *DPM2* et *DPM3* (codées par les gènes *DPM1*, *DPM2*, *DPM3*) après phosphorylation du dolichol par une dolichol-kinase codée par le gène *DOLK* [48] (*Figure 1D*).

Ces gènes étaient, jusqu'à peu, associés uniquement à des patients CDG (*Congenital Disorder of Glycosylation*) dont la physiopathologie est liée à des anomalies de la N-Glycosylation.

Récemment, leur implication a aussi été montrée dans les anomalies de O-mannosylation suite à l'identification de patients avec un déficit en α -DG et une atteinte musculaire (mutation du gène *DPM2* chez un patient avec une dystrophie musculaire [49] ; mutation des gènes *DOLK* [50] ou *DPM1* [51] chez des patients avec cardiomyopathie dilatée ; mutation du gène *DPM3* chez un patient présentant une clinique mixte dystrophie musculaire et CDG [52]).

L'étape commune de synthèse des sucres activés nécessaires à la synthèse des chaînes N- ou O- glycanes, dont le Dol P-Man permet

de comprendre le lien entre CDG et α -DGpathies, deux groupes de pathologies associées à des anomalies de glycosylation.

Le dernier gène connu impliqué dans les α -DGpathies est le gène *GMPPB* dont la protéine participe à la synthèse du GDP-Man à partir de GTP et Man-1-phosphate (*Figure 1D*) [53]. Le GDP-Man est à l'origine du Dol P-Man, substrat des mannosyltransférases qui vont initier la synthèse des cores M1, M2 et M3. Une dizaine de patients CMD ou LGMD [54, 55] porteurs de mutations sur ce gène ont été rapportés à ce jour. Alors que ce gène est impliqué dans la synthèse du GDP-Man, et donc du Dol P-Man, de la même manière que *DPM1*, *DPM2* et *DPM3*, aucun patient ayant une présentation clinique de type CDG n'a été décrit comme porteur de mutations sur *GMPPB*.

Profil moléculaire des α -DGpathies en France

En France, le nombre de patients porteurs de mutations sur *FKRP* est du même ordre de grandeur que celui des patients porteurs de mutations sur tous les autres gènes associés aux α -DGpathies.

Dans la population fœtale LISII, les gènes *POMT1*, *POMT2*, *TMEM5* et *POMGNT1* sont les plus fréquemment impliqués. Chez les sujets porteurs de dystrophies musculaires, les gènes mutés sont le plus souvent *FKRP*, *POMGNT1*, *POMT1* et *POMT2* chez les enfants, et majoritairement *FKRP* chez les adultes (données personnelles).

Gènes candidats

A ce jour, l'étude des gènes impliqués n'a pas permis d'identifier de mutations chez un certain nombre de patients avec une α -DGpathie. Il est possible que d'autres protéines/gènes intervenant dans la synthèse des chaînes O-mannosylées soient identifiées ultérieurement. L'un pourrait être le gène *LARGE2* qui agirait conjointement avec *LARGE* [22, 56]. Tout comme le gène *GnT-Vb* codant une O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférase spécifiquement exprimée au niveau du cerveau et impliquée dans la synthèse de la forme bi-antennée du core M2.

Toutefois, de notre expérience actuelle, le diagnostic moléculaire des LISII fœtales est désormais systématiquement posé par l'identification de mutations sur l'un des 18 gènes répertoriés dans les α -DGpathies, laissant supposer que peu de nouveaux gènes majeurs seront identifiés dans les formes sévères d' α -DGpathies à l'avenir. Un certain nombre d' α -DGpathies moins sévères restent encore néanmoins sans gène identifié.

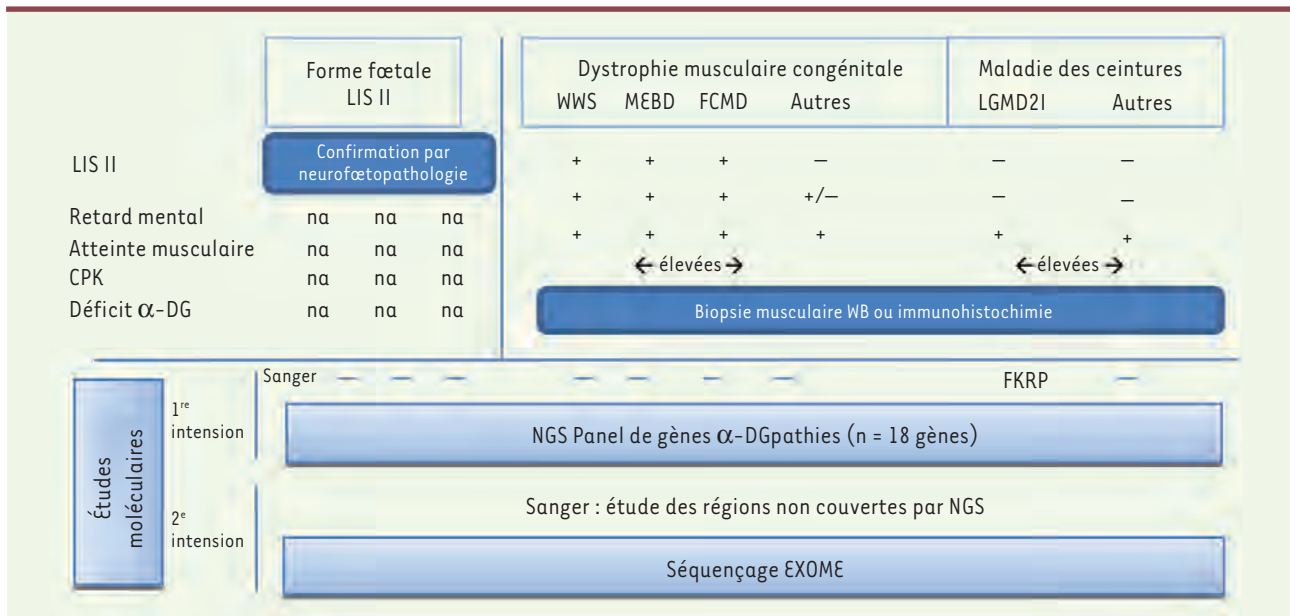


Figure 2. Stratégie de diagnostic moléculaire des α -DGpathies.

Conclusion

Historiquement, seulement six gènes étaient liés à la glycosylation de l' α -DG (trois codant des glycosyltransférases : *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1* et trois codant des protéines dont le rôle est longtemps resté inconnu : *LARGE*, *FKRP* et *FKTN*). L'exploration de ces six gènes ne permettait pas d'expliquer l'ensemble des cas de déficit en α -DG, d'où le fait qu'un certain nombre de patients sont longtemps restés sans diagnostic moléculaire. Il a fallu attendre l'essor de nouvelles technologies de séquençage haut débit (NGS) et notamment le développement de l'« exome » (séquençage de l'ensemble des régions codantes du génome) pour passer à une nouvelle étape dans la connaissance de ces pathologies. En effet, à partir de 2012, l'identification de nouveaux gènes a permis de décrire l'existence de nouvelles structures de chaînes O-mannosylées portées par l' α -DG, et, par conséquent de nouvelles voies de synthèse de ces chaînes glycanes.

Du fait de la grande hétérogénéité clinique et génotypique des α -DGpathies, les patients avec une anomalie de l' α -DG musculaire sont de parfaits candidats pour une exploration moléculaire par NGS via des panels ciblés comportant l'ensemble des gènes impliqués dans la O-mannosylation de l' α -DG. La Figure 2 résume la stratégie diagnostique actuellement suivie. Toutefois, si le déploiement de l'exome a indéniablement permis d'améliorer l'efficacité du diagnostic moléculaire des α -DGpathies, un des enjeux des prochaines années sera de ne pas perdre l'expertise acquise dans ce domaine particulier du métabolisme, comme pourrait le faire craindre la multiplication des panels généralistes de séquençage NGS. \diamond

Genes of alpha-dystroglycanopathies in 2016

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Godfrey C, Foley AR, Clement E, et al. Dystroglycanopathies: coming into focus. *Curr Opin Genet Dev* 2011 ; 21 : 278-85.
- Devisme L, Bouchet C, Gonzales M, et al. Cobblestone lissencephaly: neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain* 2012 ; 135 : 469-82.
- Stalnaker SH, Aoki K, Lim JM, et al. Glycomic analyses of mouse models of congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 21180-90.
- Henry MD, Campbell KP. Dystroglycan: an extracellular matrix receptor linked to the cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol* 1996 ; 8 : 625-31.
- Barresi R, Campbell KP. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. *J Cell Sci* 2006 ; 119 : 199-207.
- Michele DE, Barresi R, Kanagawa M, et al. Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature* 2002 ; 418 : 417-22.
- Yoshida-Moriguchi T, Willer T, Anderson ME, et al. SGK196 is a glycosylation-specific O-mannose kinase required for dystroglycan function. *Science* 2013 ; 341 : 896-9.
- Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, et al. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep* 2016 ; 14 : 2209-23.
- Praissman JL, Willer T, Sheikh MO, et al. The functional O-mannose glycan on alpha-dystroglycan contains a phospho-ribitol primed for matriglycan addition. *Elife* 2016 ; 5 : 14473.
- Geis T, Marquard K, Rodl T, et al. Homozygous dystroglycan mutation associated with a novel muscle-eye-brain disease-like phenotype with multicystic leucodystrophy. *Neurogenetics* 2013 ; 14 : 205-13.
- Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, et al. A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 939-46.
- Manya H, Chiba A, Yoshida A, et al. Demonstration of mammalian protein O-mannosyltransferase activity: coexpression of POMT1 and POMT2 required for enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 500-5.
- Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 1033-43.

RÉFÉRENCES

14. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007 ; 130 : 2725-35.
15. Yanagisawa A, Bouchet C, Quijano-Roy S, et al. POMT2 intragenic deletions and splicing abnormalities causing congenital muscular dystrophy with mental retardation. *Eur J Med Genet* 2009 ; 52 : 201-6.
16. Balci B, Uyanik G, Dincer P, et al. An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 271-5.
17. Yoshida A, Kobayashi K, Many H, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001 ; 1 : 717-24.
18. Santavuori P, Somer H, Sainio K, et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989 ; 11 : 147-53.
19. Manzini MC, Tambunan DE, Hill RS, et al. Exome sequencing and functional validation in zebrafish identify GTDC2 mutations as a cause of Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2012 ; 91 : 541-7.
20. Hedberg C, Oldfors A, Darin N. B3GALNT2 is a gene associated with congenital muscular dystrophy with brain malformations. *Eur J Hum Genet* 2014 ; 22 : 707-10.
21. Stevens E, Carss KJ, Cirak S, et al. Mutations in B3GALNT2 cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 354-65.
22. Inamori K, Hara Y, Willer T, et al. Xylosyl- and glucuronyltransferase functions of LARGE in alpha-dystroglycan modification are conserved in LARGE2. *Glycobiology* 2013 ; 23 : 295-302.
23. Willer T, Inamori K, Venzke D, et al. The glucuronyltransferase B4GAT1 is required for initiation of LARGE-mediated alpha-dystroglycan functional glycosylation. *Elife* 2014 ; 3 : e14473.
24. Inamori K, Yoshida-Moriguchi T, Hara Y, et al. Dystroglycan function requires xylosyl- and glucuronyltransferase activities of LARGE. *Science* 2012 ; 335 : 93-6.
25. Yoshida-Moriguchi T, Yu L, Stalnakier SH, et al. O-mannosyl phosphorylation of alpha-dystroglycan is required for laminin binding. *Science* 2010 ; 327 : 88-92.
26. Hildyard JC, Lacey E, Booler H, et al. Transgenic rescue of the LARGE^{em} mouse: a LARGE therapeutic window? *PLoS One* 2016 ; 11 : e0159853.
27. Vuillaumier-Barrot S, Bouchet-Seraphin C, Chelbi M, et al. Intragenic rearrangements in LARGE and POMGNT1 genes in severe dystroglycanopathies. *Neuromuscul Disord* 2011 ; 21 : 782-90.
28. Vuillaumier-Barrot S, Bouchet-Seraphin C, Chelbi M, et al. Identification of mutations in TMEM5 and ISPD as a cause of severe cobblestone lissencephaly. *Am J Hum Genet* 2012 ; 91 : 1135-43.
29. Astrea G, Pezzini I, Picillo E, et al. TMEM5-associated dystroglycanopathy presenting with CMD and mild limb-girdle muscle involvement. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 459-61.
30. Clarke NF, Maugey S, Vandebrouck A, et al. Congenital muscular dystrophy type 1D (MDC1D) due to a large intragenic insertion/deletion, involving intron 10 of the LARGE gene. *Eur J Hum Genet* 2011 ; 19 : 452-7.
31. Longman C, Brockington M, Torelli S, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 2853-61.
32. Meilleur KG, Zukosky K, Medne L, et al. Clinical, pathologic, and mutational spectrum of dystroglycanopathy caused by LARGE mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014 ; 73 : 425-41.
33. Mercuri E, Messina S, Bruno C, et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: a population study. *Neurology* 2009 ; 72 : 1802-9.
34. Van Reeuwijk J, Grewal PK, Salih MA, et al. Intragenic deletion in the LARGE gene causes Walker-Warburg syndrome. *Hum Genet* 2007 ; 121 : 685-90.
35. Buysse K, Riemersma M, Powell G, et al. Missense mutations in beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (B3GNT1) cause Walker-Warburg syndrome. *Hum Mol Genet* 2013 ; 22 : 1746-54.
36. Shaheen R, Faqeih E, Ansari S, et al. A truncating mutation in B3GNT1 causes severe Walker-Warburg syndrome. *Neurogenetics* 2013 ; 14 : 243-5.
37. Di Costanzo S, Balasubramanian A, Pond HL, et al. POMK mutations disrupt muscle development leading to a spectrum of neuromuscular presentations. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 5781-92.
38. von Renesse A, Petkova MV, Lutzkendorf S, et al. POMK mutation in a family with congenital muscular dystrophy with merosin deficiency, hypomyelination, mild hearing deficit and intellectual disability. *J Med Genet* 2014 ; 51 : 275-82.
39. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposon insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998 ; 394 : 388-92.
40. Vuillaumier-Barrot S, Quijano-Roy S, Bouchet-Seraphin C, et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2009 ; 19 : 182-8.
41. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 2851-9.
42. Walter MC, Petersen JA, Stucka R, et al. FKRP (826C>A) frequently causes limb-girdle muscular dystrophy in German patients. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e50.
43. Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C, et al. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e61.
44. Van Reeuwijk J, Olderde-Berends MJ, Van den Elzen C, et al. A homozygous FKRP start codon mutation is associated with Walker-Warburg syndrome, the severe end of the clinical spectrum. *Clin Genet* 2010 ; 78 : 275-81.
45. Gerin I, Ury B, Breloy I, et al. ISPD produces CDP-ribitol used by FKTN and FKRP to transfer ribitol phosphate onto alpha-dystroglycan. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 11534.
46. Roscioli T, Kamsteeg EJ, Buysse K, et al. Mutations in ISPD cause Walker-Warburg syndrome and defective glycosylation of alpha-dystroglycan. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 581-5.
47. Willer T, Lee H, Lommel M, et al. ISPD loss-of-function mutations disrupt dystroglycan O-mannosylation and cause Walker-Warburg syndrome. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 575-80.
48. Maeda Y, Kinoshita T. Dolichol-phosphate mannose synthase: structure, function and regulation. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1780 : 861-8.
49. Barone R, Aiello C, Race V, et al. DPM2-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol* 2012 ; 72 : 550-8.
50. Lefeber DJ, de Brouwer AP, Morava E, et al. Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to DOLK mutations results from abnormal dystroglycan O-mannosylation. *PLoS Genet* 2011 ; 7 : e1002427.
51. Yang AC, Ng BG, Moore SA, et al. Congenital disorder of glycosylation due to DPM1 mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol Genet Metab* 2013 ; 110 : 345-51.
52. Lefeber DJ, Schonberger J, Morava E, et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet* 2009 ; 85 : 76-86.
53. Ning B, Elbein AD. Cloning, expression and characterization of the pig liver GDP-mannose pyrophosphorylase. Evidence that GDP-mannose and GDP-Glc pyrophosphorylases are different proteins. *Eur J Biochem* 2000 ; 267 : 6866-74.
54. Carss KJ, Stevens E, Foley AR, et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013 ; 93 : 29-41.
55. Raphael AR, Couthouis J, Sakamuri S, et al. Congenital muscular dystrophy and generalized epilepsy caused by GMPBP mutations. *Brain Res* 2014 ; 1575 : 66-71.
56. Inamori KI, Beedle AM, de Bernabe DB, et al. LARGE2-dependent glycosylation confers laminin-binding ability on proteoglycans. *Glycobiology* July 22, 2016. doi: 10.1093/glycob/cww075.
57. Varki A. Essentials of glycobiology. *Glycobiology* 2015 ; 25 : 1323-4.

TIRÉS À PART

C. Bouchet-Seraphin



**Retrouvez toutes les actualités de la myologie
sur le nouveau site de la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org**



Lu pour Vous

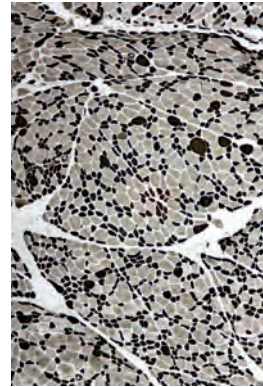
Génétique

Valérie Allamand

Une insertion de 78 kb du chromosome 8 au locus CMTX3 à l'origine d'une forme de neuropathie de type Charcot-Marie-Tooth

Résumé

Grâce aux progrès du séquençage d'exome, des cas pour lesquels aucune mutation pathogénique ne peut être identifiée sont de plus en plus rapportés dans différentes maladies. Dans deux grandes familles ayant des liens de parenté reculés, et qui étaient liées au locus CMTX3 de la neuropathie héréditaire de type Charcot-Marie-Tooth sur le chromosome Xq26.3-q27.3, toutes les mutations codantes ont été exclues. En utilisant le séquençage du génome entier, les auteurs de l'étude ont identifié une grande insertion d'ADN interchromosomique au sein du locus CMTX3. Cette insertion de 78 kb provient du chromosome 8q24.3, ségrège parfaitement avec la maladie dans les 2 familles, et est absente de la population générale ainsi que dans 627 chromosomes contrôles (neurologiquement normaux). De grandes insertions en Xq27.1 sont responsables de diverses maladies, et cette étude rapporte le premier phénotype de neuropathie dû à une insertion inter-chromosomique à ce locus. Cette insertion CMTX3 représente un mécanisme de variation structurelle pathogénique sous-étudié dans le cas de neuropathies périphériques. Les résultats de ce papier mettent en avant l'importance de prendre en compte tous types de variations de structure du génome non codant pour les études de cas non résolus de neuropathies périphériques héréditaires sans mutations pathogéniques identifiées.



Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRS 974, CNRS FRE 3617, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
v.allamand@institut-myologie.org

Commentaire

Avec plus de 80 gènes associés à des phénotypes de maladie de Charcot-Marie-Tooth, le diagnostic moléculaire est complexe et l'étude présentée ici révèle bien une des limitations du séquençage à haut débit (en l'occurrence ici, le WES pour *whole exome sequencing*). Comme dans de nombreux cas associés à d'autres phénotypes, le WES n'a pas permis d'identifier de mutation dans deux familles caractérisées cliniquement et génétiquement liées au locus CMTX3, localisé en Xq27.1. Les auteurs ont dû recourir au séquençage du génome entier (WGS pour *whole genome sequencing*) afin de mettre en évidence une insertion inter-chromosomique de 78kb provenant du bras long du chromosome 8. Un des intérêts de cette étude est le gros travail fourni par les auteurs afin de comprendre comment cette insertion pouvait être responsable du phénotype clinique, validant ainsi un nouveau mécanisme pathogénique dans les CMT. Les auteurs démontrent ainsi que ce n'est vraisemblablement pas un effet de dosage d'un gène inséré (*ARHGAP39*) qui est impliqué, mais plutôt une dérégulation de l'expression du gène *FGF13* localisé à proximité de la région d'insertion en Xq27.1.

Un message important à retenir de cette étude est qu'il n'existe pas une méthode universelle pouvant apporter toutes les réponses diagnostiques à toutes ces maladies hétérogènes, et que la validation de mécanismes pathogéniques aussi complexes que les variations de structures comme celle décrite ici reste un vrai défi. ♦

A 78 kb insertion from chromosome 8 at the CMTX3 locus causes a form of Charcot-Marie-Tooth neuropathy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCE

1. Brewer MH, Chaudhry R, Qi J, Kidambi A, et al. Whole genome sequencing identifies a 78 kb insertion from chromosome 8 as the cause of Charcot-Marie-Tooth neuropathy CMTX3. *PLoS Genet* 2016 ; 12 : e1006177.

Lu pour Vous

Génétique

Tuy Nga Brignol



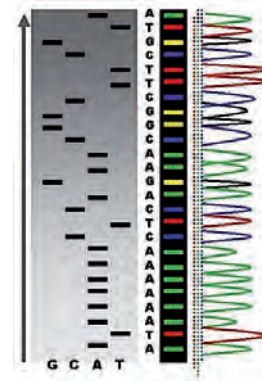
Apport du séquençage de nouvelle génération (NGS) dans le diagnostic des maladies neuromusculaires

Résumé

Cet article de revue d'Efthymiou *et al.* [1] fait partie d'un numéro spécial d'octobre 2016 de *Current Opinion in Neurology* sur les maladies neuromusculaires [2].

Les gènes des MNM, souvent de grande taille, contiennent de nombreux polymorphismes, rendant difficile l'identification des variants pathogènes. Cela est particulièrement vrai pour les gènes *DMD* de la dystrophine (> 2,3 Mb, 79 exons), *TTN* de la titine (> 100 kb, 363 exons) et *NEB* de la nébuline (183 exons). Dans le contexte d'une histoire familiale où frères et sœurs sont atteints, le diagnostic d'une MNM est en général évident. Toutefois, le mode de transmission reste souvent difficile à définir dans des petites familles où l'histoire de la famille fait défaut, ou chez des cas apparemment « sporadiques » pouvant prendre n'importe quel mode de transmission ou être *de novo* dominant.

Vignette (© Wikipedia, By Abizar at en.wikipedia, CC BY-SA 3.0, - <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3800855>)
https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_sequencing#/media/File:Radioactive_Fluorescent_Seq.jpg



AFM-Téléthon, Évry, France.
tbrignol@afm-telethon.fr

L'utilisation du NGS permet de résoudre de plus en plus des cas difficiles mais l'analyse des données est loin d'être simple. L'absence d'histoire familiale en présence de phénotypes MNM peu spécifiques complexifie l'interprétation des données du NGS, nécessitant souvent l'étude d'autres membres sains de la famille et la poursuite d'analyses fonctionnelles. Une analyse clinique de qualité ainsi qu'une bonne collaboration entre généticiens et cliniciens sont essentiels pour parvenir à une interprétation correcte des résultats.

Cependant, le taux d'erreur avec le NGS reste élevé par rapport aux méthodes classiques de séquençage (type Sanger). Des mutations peuvent être artificiellement produites lors de l'amplification, source de résultats faussement positifs. Un autre défi est lié à la détection des répétitions d'expansions ou de variations structurelles. Ces mutations peuvent passer inaperçues si elles sont supérieures à une longueur de lecture de 150 paires de base, conduisant à des résultats faussement négatifs. Par ailleurs, parmi les nombreux variants détectés par le NGS, il est souvent difficile de faire la distinction entre les mutations authentiquement pathogènes et les variations individuelles rares sans signification clinique.

Une autre difficulté est la couverture incomplète des bibliothèques de capture disponibles dans le commerce. Bien que de nouvelles versions des kits de capture soient proposées de façon régulière, aucune capture de toutes les parties codantes de tous les gènes n'est actuellement disponible. Ceci peut être résolu par le séquençage ciblé de régions d'intérêt et par l'amélioration du processus de capture. L'augmentation de la couverture de la séquence, une longueur de lecture supérieure à 150 pb, l'amélioration des algorithmes vont également permettre de résoudre certaines limites du NGS. Une autre alternative est la combinaison des différentes méthodes de séquençage.

Commentaire

Les maladies neuromusculaires sont d'une grande hétérogénéité clinique et génétique. Par exemple, pour les MNM à début précoce

telles que les myopathies congénitales, les dystrophies musculaires congénitales et les syndromes myasthéniques congénitaux, il existe une grande hétérogénéité, avec une extension sans précédent des « diagnostics par séquençage » suite au NGS ainsi que des corrélations phénotype-génotype [3]. Plus que jamais, des évaluations cliniques, incluant l'imagerie musculaire par RMN, sont nécessaires pour guider le diagnostic génétique moléculaire. Il est maintenant techniquement, cliniquement et éthiquement possible d'effectuer le NGS pour des pathologies graves à l'échelle de la population ; c'est notamment le cas pour le dépistage des porteurs avant un projet parental, ou de dépistage néonatal de certaines MNM à début précoce.

Un pourcentage significatif de patients reste cependant sans diagnostic moléculaire, ce qui suggère que beaucoup de gènes et de mécanismes seraient encore à identifier. De nombreux variants « pathogènes » souvent rapportés dans les populations témoins seraient plutôt des polymorphismes rares. La validation fonctionnelle des candidats variants d'une pathologie est cruciale pour une interprétation précise du séquençage NGS et pour un conseil génétique approprié. La recherche de polymorphismes et de mutations dans un gène particulier au niveau international par les centres de référence est devenue une nécessité de plus en plus évidente, et la dissémination et la mise en commun de ces informations est importante.

Malgré certaines limites, le NGS a considérablement fait progresser la recherche et la pratique du diagnostic génétique de routine dans les MNM. Son coût ne cesse de diminuer et de nouvelles améliorations techniques sont attendues dans les prochaines années. Elles vont permettre d'obtenir plus rapidement des données encore plus précises et fiables. Si actuellement, l'étape limitante reste la validation fonctionnelle des nouveaux gènes/variants identifiés, le NGS devrait se généraliser afin de déterminer dans tous les cas la nature de la mutation causale, dont la connaissance est indispensable pour un diagnostic correct et pour l'inclusion dans les essais thérapeutiques. ♦

Added value of next generation sequencing (NGS) in the diagnosis of neuromuscular disorders

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Efthymiou S, Manole A, Houlden H. Next-generation sequencing in neuromuscular diseases. *Curr Opin Neurol* 2016 ; 29 : 527-36.
2. <http://journals.lww.com/co-neurology/pages/currenttoc.aspx>
3. Ravenscroft G, Davis MR, Lamont P, et al. New era in genetics of early-onset muscle disease: breakthroughs and challenges. *Semin Cell Dev Biol* 2016 ; pii : S1084-9521(16)30241-5.

Et si 100 % des reçus étaient abonnés à *médicine/sciences* ?

Une seule solution Abonnez-vous à m/s



www.medecinesciences.org



Nom - Prénom :
 Institution :
 Adresse :
 CP Localité : Pays :
 Tél. : E-mail (obligatoire) :

PRIX TVA 2,1%	Institutions		Individuels		Étudiants*		Enseignants*	
	P + E	E	P + E	E	P + E	E	P + E	E
France	○ 528 € HT 539 € TTC	Nous contacter	○ 230 € TTC	○ 137 € TTC	○ 122 € TTC	○ 81 € TTC	○ 152 € TTC	○ 108 € TTC
Reste de l'U.E.	○ 644 € HT 657 € TTC		○ 312 € TTC		○ 172 € TTC		○ 262 € TTC	
Reste du Monde	○ 668 €		○ 312 €	○ 135 €	○ 194 €	○ 79 €	○ 282 €	○ 107 €

* Joindre un justificatif

Paiement Envoyez-moi une facture proforma P + E : Papier et Electronique / E : Electronique seule
 Chèque joint (à l'ordre d'EDP Sciences)
 Carte de crédit : Visa Eurocard American Express

N° de carte _____ Date de validité _____ Code crypto _____

Date : / /
 Signature : _____



Lu pour Vous

Préclinique

Dominique Mornet



La dystrophine présente plusieurs sites indépendants pour son ancrage membranaire

Résumé

La liaison au sarcolemme est essentielle pour que la dystrophine protège efficacement le muscle des blessures induites au cours des cycles de contraction/relaxation. À sa découverte la liaison de la dystrophine à la membrane semblait limitée à son domaine riche en cystéines (CR), mais la présente approche [1] donne des preuves *in vivo* (expression de protéines recombinantes ciblées) qui viennent confirmer une association sur trois domaines. Ainsi un tel ancrage membranaire comprend également les répétitions centrales de type « spectrine-like », qui sont annotées (R) et qui correspondent aux segments dits (R 1-3) et (R 10-12). D'autre part la zone C-terminale (CT), et le segment correspondant à la zone (R 1-3), ont été exclusivement localisés au niveau du sarcolemme, tandis que la zone (R 10-12) se présente à la fois distribuée dans le cytosol et ancrée dans le sarcolemme. De plus des études supplémentaires suggèrent que les zones (R 1-3) et CT se lient également au niveau du sarcolemme dans le coeur, bien que de manière relativement faible. Aussi ce travail apporte-t-il la preuve que la dystrophine contient plusieurs domaines pour une liaison indépendante à la membrane. Cela indique que d'une part la dystrophine joue un rôle d'amortisseur au cours des cycles de contractions/relaxations, de manière structurelle, et que d'autre part elle possède un rôle fonctionnel pour un assemblage correct du complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine (DGC). Ces résultats non seulement mettent en lumière un avis critique sur le rôle biologique de la dystrophine, ils apportent aussi des données sur la pathogénèse de la DMD, pour orienter une ingénierie rationnelle de la dystrophine permettant de mieux définir la thérapie génique à appliquer à cette pathologie en tenant compte des zones nécessaires et importantes pour une fonction totalement correcte.



Ancien DR2 CNRS,
Webmaster de l'Unité
PhyMedExp, Université
de Montpellier, Inserm U1046,
CNRS, UMR 9214, 34295
Montpellier Cedex 5, France.
domimornet@gmail.com

Commentaire

À l'origine, il était pensé que la dystrophine, découverte et séquencée en 1988, se localisait à la membrane du muscle et présentait quatre domaines bien distincts

Elle devait adopter une structure allongée d'environ 150 nm. La dystrophine, *via* la région riche en cystéine (CR) était associée plus particulièrement aux dystroglycanes, un complexe adaptateur pour l'ancrage membranaire. La partie N-terminale de la dystrophine, en interaction avec les filaments d'actine sous-membranaires, réalisait une connexion avec le système contractile cytoplasmique assurant le lien nécessaire pour accomplir son rôle d'amortisseur dans la structure membranaire au cours des cycles de contraction/relaxation. Cependant une récente étude indiquait que la zone (R 16-21) pouvait correspondre à des séquences hydrophobes pour une association avec la membrane car il y avait des résidus consensus pour une reconnaissance de groupements cholestérol. Une étude détaillée montre que des mutations de cette région [2] semblent susceptibles de perturber le comportement moléculaire de la protéine par rapport à la membrane.

Pour conclure ce travail présente l'ancrage membranaire de la dystrophine selon le type de muscles, squelettique et/ou cardiaque, et indique la présence de plusieurs liaisons indépendantes qui coexistent au long de sa séquence. Il apparaît de plus que les régions CR et CT de la dystrophine participent à la formation du complexe avec les glycoprotéines associées au sein de la membrane mais pas les zones (R 1-3) et (R 10-12). ♦

Several independent anchorage sites for dystrophin at the muscle membrane

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Zhao J, Kodippili K, Yue Y, et al. Dystrophin contains multiple independent membrane-binding domains. *Hum Mol Genet* 2016 Jul 4. pii: ddw210.
2. Ameziane-Le Hir S, Paboeuf G, Tascon C, et al. Dystrophin hot-spot mutants leading to Becker muscular dystrophy insert more deeply into membrane models than the native protein. *Biochemistry* 2016 ; 55 : 4018-26.

Déficit de cognition sociale dans la DM1 chez des patients sans déficience intellectuelle et lien avec une atteinte du système nerveux central

Résumé

Depuis une dizaine d'années, des travaux se développent dans le domaine de la cognition sociale dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Des altérations ont été retrouvées dans (1) la reconnaissance des expressions faciales des émotions, corrélée négativement à la taille du triplet CTG ; (2) la reconnaissance des visages non familiers ; (3) la théorie de l'esprit (ToM)]. La ToM se définit par la capacité à se représenter et à inférer un état mental à soi-même et à autrui (une intention, une émotion, une croyance...). Composante de l'empathie, un déficit dans ce domaine perturbe les interactions sociales.

La présente étude de Serra *et al.* [1] vise à rechercher la présence d'un déficit de ToM chez des patients DM1 dont le quotient intellectuel (QI) se situe dans la zone de normalité [QI total : 108,5 (15,0) ; QI verbal : 102,8 (15,0) ; QI performance : 114,5 (15,2)]. L'étude vise également à établir un lien entre un éventuel déficit de ToM et certaines anomalies cérébrales. Vingt patients atteints de DM1 et 18 sujets contrôles ont passé à la fois des épreuves de ToM et d'IRM fonctionnelle [âges respectifs moyens de 43,9 (écart-type 10,7) et 42,7 (écart-type 12,4)]. La ToM a été évaluée par le *Reading the Mind in the Eyes* (RMET ; test non-verbal de reconnaissance des émotions d'autrui à partir d'expressions visuelles) et le *ToMstory* (test de compréhension d'histoires narratives de situations sociales). La recherche d'anomalies cérébrales a été effectuée par IRM 3T incluant l'étude volumétrique (séquence MDEFT) et l'imagerie fonctionnelle de repos (RS-fMRI). Les résultats ont



¹Psychologue, Attaché Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil, FILNEMUS, Professeur Université, Tours.

²AFM-Téléthon, Évry, France. creveillere@afm-telethon.fr tnbrignol@afm-telethon.fr

montré l'existence de déficits dans les deux tests évaluant la ToM. Ces déficits sont associés à des anomalies spécifiques de connexions entre le lobe temporal inférieur gauche et la connexion fronto-cérébelleuse.

Commentaire

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou dystrophie myotonique de Steiner est une maladie génétique, multisystémique, incluant une atteinte du système nerveux central. L'expression clinique de la maladie est variable et si les troubles cognitifs sont plus fréquents et plus sévères avec la précocité de maladie (formes congénitale et infantile), certains patients atteints de DM1 « non-congénitale » peuvent présenter des déficits cognitifs dont l'impact peut être élevé dans le domaine des interactions sociales et celui de la vie quotidienne. C'est l'intérêt de cette étude de montrer qu'en dépit d'un niveau intellectuel normatif (pas d'atteinte cognitive globale), les patients DM1 présentent des dysfonctionnements de ToM et que ces derniers ne sont pas d'origine psychogène (ou réactionnelle) mais cérébrale. Cela a été rendu possible par l'utilisation de techniques d'imagerie conventionnelle incluant une analyse volumétrique (3D). Cette étude confirme l'atteinte du système nerveux central dans la DM1 [2]¹. Elle incite également à mieux se pencher sur les conséquences de ce déficit de cognition sociale dans les interactions. Ce déficit est générateur d'erreurs d'attributions des intentions et émotions d'autrui, ce qui est source de « quiproquos », « malentendus » relationnels et gêne la vie familiale et sociale [3]. Nul doute que cela influe sur les carrières professionnelles à forte dominante relationnelle. Par ailleurs, la relation soignant-soigné est parfois compliquée dans la DM1. Les difficultés de compliance vis-à-vis des traitements sont connues [4]. Ce déficit de cognition sociale, y compris chez des patients DM1 sans déficience cognitive globale, peut éclairer l'origine des difficultés d'observance voire celle des difficultés plus globales dans les interactions soignant-soigné.

¹ Voir Brève suivante, page 51.



Social cognition deficits among DM1 patients without intellectual disability and their relationship with involvement of the central nervous system

RÉFÉRENCES

1. Serra L, Cercignani M, Bruschini M, et al. *I know that you know that I know: neural substrates associated with social cognition deficits in DM1 patients. PLoS One* 2016 ; 11 : e0156901.
2. Zanigni S, Evangelisti S, Giannoccaro MP, et al. Relationship of white and gray matter abnormalities to clinical and genetic features in myotonic dystrophy type 1. *Neuroimage Clin* 2016 ; 11 : 678-85.
3. Michon CC. *Maladies neuromusculaires, attachement et communication. Étude d'un contresens relationnel*. Thèse de doctorat, Université Paris 8, Vincennes, Saint-Denis, 2016.
4. Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, et al. Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 666-74.

DM1 et système nerveux central : Quelles implications de l'atteinte de la substance blanche et grise ?

Résumé

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie multisystémique dans laquelle des altérations diffuses de la substance blanche et grise du cerveau ont été décrites. Zanigni *et al.* [1] ont réalisé une étude chez 24 patients DM1 adultes (14 hommes, 10 femmes ; âge moyen : 38,5 ± 11,8 ans). Parmi eux, le nombre de répétitions de triplets CTG est réparti comme suit : 50-150 CTG (n = 4) ; 150-1 000 CTG (n = 13) ; > 1 000 CTG (n = 7). Ils ont été comparés à 25 sujets sains appariés en âge et genre. Le protocole comporte IRM cérébrale (analyse des substances blanche et grise et de l'épaisseur corticale) et évaluation neuropsychologique en relation avec le nombre de triplets.

Les patients DM1 présentent des anomalies diffuses de la substance blanche du compartiment supra-tentorial, associées à une atrophie de la substance grise de la région sous-corticale, et en degré moindre celle de la région corticale. Par rapport aux sujets contrôles, un amincissement cortical dans la région pariéto-temporo-occipitale a été observé.

Chez 19 patients, l'étendue des lésions de la substance blanche est en corrélation avec l'âge, le nombre de triplets, la gravité clinique et le score du test de l'état cognitif MMSE (*Mini Mental State Examination*). La corrélation est statistiquement significative entre le score MMSE et certains paramètres de la substance blanche (partie postérieure du corps calleux, radiations thalamiques postérieures, partie rétro-lenticulaire droite de la capsule interne). Onze sur 24 patients ont présenté une atrophie corticale légère à modérée et/ou une dilatation ventriculaire latérale.

Commentaire

Grâce à l'IRM, les altérations cérébrales dans la DM1 sont mises en évidence depuis une dizaine d'années. Mais Zanigni *et al.* [1] ont

réalisé pour la première fois, chez un même groupe de patients DM1 vs contrôle, une étude associant à la fois l'IRM conventionnelle, technique d'analyse volumétrique VBM (*Voxel Based Morphometry*), évaluation cognitive et sévérité génétique. Leurs résultats relatifs à l'atteinte de la substance blanche sont concordants avec les données déjà publiées : corrélation entre atteinte de la substance blanche et atteinte cognitive, corrélation entre atteinte de la substance blanche et nombre de triplets. Mais ils ont observé chez leurs patients une atteinte de la substance blanche même en absence de déficit cognitif. Les zones d'atteinte correspondent aussi aux résultats de l'étude [2] réalisée chez 12 patients DM1 (nombre de triplets > 100 ; âge moyen : 47) présentant des troubles de poursuite visuelle avec atteinte de la substance blanche dans les régions pariéto-occipitales et du cortex frontal. De même, l'atteinte de la substance grise correspond aux résultats déjà publiés : diminution du volume de substance grise sous-corticale, notamment dans la région de l'hippocampe, du thalamus et du noyau strié. L'atteinte de ces régions, impliquées dans le contrôle moteur et la fonction cognitive, pourrait contribuer au développement des symptômes liés au système nerveux central (SNC) des patients DM1. Le degré d'atteinte de la substance grise n'étant pas corrélé avec les données cliniques ou génétiques, Zanigni *et al.* [1] ont émis l'hypothèse d'une atteinte primaire de la substance blanche avec secondairement une implication de la substance grise chez les patients DM1. Cette hypothèse va dans le même sens que les observations de Kimmig [2] sur l'atteinte de la poursuite visuelle chez les patients DM1. Dans les conditions physiologiques normales, la maturation de la capacité de poursuite visuelle (capacité de suivre des yeux de façon continue et fluide une cible en mouvement sans que l'image de l'objet s'écarte de la fovéa) se fait essentiellement au cours de la première année de vie. Elle représente un indicateur de l'intégrité du système nerveux et visuel.

D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre la complexité des implications du SNC dans la DM1. ♦

DM1 and central nervous system: involvement of the white and gray matters?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Zanigni S, Evangelisti S, Giannoccaro MP, et al. Relationship of white and gray matter abnormalities to clinical and genetic features in myotonic dystrophy type 1. *Neuroimage Clin* 2016 ; 11 : 678-85.
2. Kimmig H, Petrick M, Orszagh M, Mergner T. Role of anterior and occipital white matter lesions for smooth eye tracking in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 808-11.

> Si la Finlande est souvent assimilée à une « petite » nation du fait de la taille restreinte de sa population, elle n'en est pas moins un géant en matière de myologie. Sa contribution, très originale, à la découverte de nombreuses myopathies et neuropathies héréditaires est là pour le prouver. Rarement pays aura valorisé son patrimoine génétique autant que la patrie de Sibelius. Particulière par les origines de sa population et fière de sa langue non-indo-européenne, la Finlande cultive pourtant une ouverture d'esprit et une volonté de collaboration sans pareilles. Deux qualités très utiles et très appréciées dans le concert international des équipes travaillant dans le domaine neuromusculaire. <

La Finlande : un héritage génétique idéalement mis en valeur

Bjarne Udd¹, Tuy Nga Brignol², J. Andoni Urtizberea³



¹ Université de Tampere, Finlande.

² AFM-Téléthon, Évry, France.

³ Hôpital Marin, Centre GNMH, FILNEMUS, Hendaye, France.

Contact :

[cahiersdemyologie@](mailto:cahiersdemyologie@afm-telethon.fr)

afm-telethon.fr

Historique

À partir des années 1960, l'intérêt des cliniciens finlandais pour les maladies neuromusculaires (MNM) s'est considérablement développé dans les suites d'un projet de recherche national mené par Reijo Norio. Celui-ci, destiné à valoriser le patrimoine génétique du pays, avait permis d'identifier et de répertorier de nombreuses maladies génétiques rares en Finlande [1]. Dans les années 1970, Juhani Rapola et Hannu Kalimo, tous deux neuropathologistes, avaient introduit de nouvelles techniques histo-chimiques de biopsie musculaire permettant ainsi, pour la première fois, de caractériser des maladies musculaires au-delà de la simple description du déficit musculaire et de l'analyse des arbres généalogiques. C'est à cette époque que de nouvelles entités ont été décrites en Finlande telles que le syndrome muscle-œil-cerveau (*Muscle-Eye-Brain* ou *MEB syndrome*) par la neuropédiatre Pirkko Santavuori [2] et la myopathie avec autophagie excessive liée à l'X

(XMEA) par Hannu Kalimo [3]. Ces efforts ont également été facilités par le déploiement de nombreux neurophysiologistes dans l'ensemble des hôpitaux du pays disposant de consultations de neurologie. Heikki Lang a été un des pionniers en mettant en place, dès les années 80, un registre national des MNM en collaboration avec l'association de patients nouvellement créée, la *Lihastautiliitto-Muskelhandikappförbundet* (Association Finlandaise de Dystrophie Musculaire ou FMDA). Ce registre n'a toutefois pas résisté aux bouleversements induits par l'irruption de la génétique moléculaire dans le champ neuromusculaire. La FMDA a néanmoins survécu. Elle a étendu ses activités avec la création d'un centre de soutien aux familles dans la ville de Turku et est devenue membre associé de l'ENMC (*European Neuromuscular Center*).

À partir des années 1980, un des principaux neurologues d'adultes menant des travaux de recherche tant clinique que génétique sur les MNM aura été Hannu Somer. Celui-ci avait d'ailleurs obtenu son doctorat en étudiant la créatine-phospho-kinase (CPK) [4]. Vint ensuite l'époque triomphale des généticiens. Parmi eux, Leena Peltonen, une chercheuse qui poursuivra sa carrière au prestigieux Institut Sanger en Angleterre, avait utilisé avec profit les marqueurs de type microsatellite rendant ainsi les analyses de liaison plus faciles et plus robustes au sein de familles finlandaises concernées par des génopathies rares et complexes [5].

Parmi les autres pionniers finlandais de la génétique moléculaire moderne, on citera bien évidemment Albert de la Chapelle qui devien-

Vignette (© wikipedia. Drapeau : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flag_of_Finland.svg).

Armoiries : https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/ae/Coat_of_arms_of_Finland.svg



La Finlande en quelques chiffres

- 5,4 millions d'habitants (Figure 1)
- 2 langues officielles : le finnois et le suédois
- 330 000 km² (taille comparable à celle de l'Italie)
- 5 facultés de médecine (Helsinki, Tampere, Turku, Kuopio, Oulu)
- Plus de 400 neurologues répartis dans les 5 hôpitaux universitaires, les 15 hôpitaux centraux et le secteur privé
- Assurance nationale de santé : oui
- Centenaire de l'Indépendance en 2017 après la révolution russe de 1917 (après 600 ans de rattachement à la Suède puis un siècle comme Grand-Duché autonome de l'Empire Russe)

dra plus tard directeur de l'Institut de Génétique du Cancer à Cleveland, dans l'Ohio.

Les nouvelles possibilités de compréhension de l'étiologie des MNM rares offertes par les avancées en biologie moléculaire, ont suscité un regain d'intérêt chez les neurologues. Ceux-ci ont examiné ou ré-examiné des familles atteintes de MNM rares, dont beaucoup d'entre elles ne correspondaient pas aux catégories de MNM alors répertoriées. Ce fut le cas, notamment, pour la forme finlandaise de neuropathie amyloïde causée par une mutation de la gelsoline (FAP5, Meretoja [6]).

la dystrophie musculaire tibiale (TMD, Bjarne Udd [7]) et la dystrophie musculaire des ceintures de type 2J (LGMD 2J, Bjarne Udd [8]).

Ces deux dernières entités étant la conséquence directe de mutations de la titine [9]. Par ailleurs, des thèses de doctorat soutenues par de jeunes médecins (comme Carina Wallgren-Pettersson [10] et Jaako Ignatius [11]) avaient permis de réelles avancées dans la compréhension des myopathies congénitales de type némaline et des amyotrophies spinales infantiles, respectivement. Parmi les trente-trois maladies appartenant au patrimoine génétique finlandais, seules trois sont autosomiques dominantes : FAP5, TMD et un nouveau type de SMA appelé Jokela (SMAJ) et causé par une mutation du gène *CHCHD10* [12].

L'ère de la génétique moléculaire

L'intérêt croissant des cliniciens finlandais pour les MNM provient en grande partie des nouvelles possibilités offertes par la génétique moléculaire pour expliquer la maladie et le cas échéant la traiter. Non seulement la cause de ces maladies peut être clairement identifiée, mais en plus, la découverte de gènes et protéines jusque là inconnus ouvre des perspectives tant pour la recherche fondamentale que pour une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de nombreuses maladies neuromusculaires. Sans la découverte de ces gènes morbides décrits en pathologie humaine, la biologie fondamentale n'aurait jamais atteint un tel niveau de connaissances et ce pour beaucoup des processus intracellulaires se déroulant dans les tissus musculaire et nerveux. Des propriétés fondamentales des protéines ont été mises au jour tout comme des réarrangements d'ADN parfois subtils tels que des expansions de répétitions nucléotidiques, des



Figure 1. Carte de la Finlande (©Peter Hermes Furian/FOTOLIA.COM).

contractions de ces mêmes expansions, des anomalies d'épissage de l'ARN, ou des mécanismes fondamentaux de biologie cellulaire comme l'autophagie.

Parmi les multiples travaux originaux menés par des équipes finlandaises, on retiendra ceux, très féconds, sur la dystrophie myotonique de type 2 (DM2, ou PROMM). La recherche des expansions pathologiques au sein du gène *ZNF9* a été menée en Finlande, en étroite collaboration avec Kenneth Ricker en Allemagne et avec tous les autres chercheurs réunis au sein du consortium international DM2 encouragé par l'ENMC [13-15]. Il en est de même concernant le rôle-clé du filament de titine et des différents composants des filaments fins (nébuline, actine, tropomyosine, troponine et tropomoduline) dans le fonctionnement du sarcomère. La physiologie de ce dernier a largement bénéficié de la découverte des gènes correspondants en pathologie humaine. Par ailleurs, Anu Suomalainen [16], grande spécialiste de la mitochondrie, a également élargi ses recherches à la sphère neuromusculaire. Nombre de ces travaux ont été accomplis grâce aux collaborations initiées et poursuivies par des chercheurs finlandais avec l'ensemble de la communauté myologique. Au cours de ces trente dernières années,

ceux-ci ont collectivement publié plus de 600 articles en lien avec les MNM dans des revues scientifiques de très bon niveau. Un rendement impressionnant à tous points de vue.

Activités cliniques et de recherche

Le diagnostic étiologique des patients neuromusculaires finlandais repose désormais sur les techniques les plus récentes de génétique moléculaire et sur l'imagerie (RMN et/ou spectroscopie). La démarche est grandement facilitée depuis la labellisation en 2004 du centre de référence neuromusculaire national dans la ville de Tampere (*Tampere NeuroMuscular Center* ou TNMC) (Figure 2). Bjarne Udd, à l'origine de sa création, y a transféré l'essentiel des activités cliniques qu'il avait précédemment à Vaasa. Le TNMC est chargé d'étudier aussi le cas des patients sans diagnostic précis. Le TNMC a fourni un diagnostic génétique précis à plus de 1 000 patients au cours des dix premières années d'exploitation. Le centre est maintenant de plus en plus fréquenté par des patients en provenance de pays étrangers, preuve de son excellence en la matière. De nouvelles méthodes innovantes à visée diagnostique ont été mises au point telles que la technique immunocytochimique de double coloration de la myosine pour la séparation des types de fibre, ou le marquage immunohistochimique du canal chlore. Par ailleurs, le centre utilise en routine le séquençage de nouvelle génération (NGS) avec plusieurs panels de gènes ciblés. Le centre collabore activement avec les deux groupes de recherche les plus actifs en myologie en Finlande : celui de Bjarne Udd, dans le TNMC, et celui de Carina Wallgren-Pettersson à l'Institut génétique Folkhälsan d'Helsinki. A eux deux, ils ont ainsi pu décrire une nouvelle entité neuromusculaire par an au cours des 15 dernières années.

L'esprit de collaboration, l'ouverture à l'international et le travail en réseau ont été de tout temps des caractéristiques fondamentales des chercheurs et des cliniciens finlandais. D'ailleurs, beaucoup d'entre eux animent ou ont animé plusieurs consortiums internationaux, notamment au sein de l'ENMC (myopathies congénitales, DM1, myopathies distales). C'est fort de cette tradition d'excellence et de coopération que le TNMC a naturellement rejoint Réseau Européen de Référence neuromusculaire (EURO-NMD en cours de constitution).

Les liens avec les équipes françaises, enfin, sont particulièrement forts et durables, notamment avec l'Institut de Myologie (autour des myopathies congénitales, des dysferlinopathies et autres myopathies distales, et de bien d'autres pathologies encore) mais aussi avec l'équipe d'Isabelle Richard à Généthon (titinopathies, myopathies des ceintures, etc.).

Finland: an ideally valued genetic heritage

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Norio R. Finnish disease heritage I: characteristics, causes, background. *Hum Genet* 2003 ; 112 : 441-56.
- Santavuori P, Somer H, Sainio K, et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989 ; 11 : 147-53.



Figure 2. TNMC (Tampere NeuroMuscular Center).

- Kalimo H, Savontaus ML, Lang H, et al. X-linked myopathy with excessive autophagy: a new hereditary muscle disease. *Ann Neurol* 1988 ; 23 : 258-65.
- Somer H, Dubowitz V, Donner M. Creatine kinase isoenzymes in neuromuscular diseases. *Neuropadiatrie* 1975 ; 6 : 239-58.
- Varilo T, Paunio T, Parker A, et al. The interval of linkage disequilibrium (LD) detected with microsatellite and SNP markers in chromosomes of Finnish populations with different histories. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 51-9.
- Haltia M, Levy E, Meretoja J, et al. Gelsolin gene mutation-at codon 187-in familial amyloidosis, Finnish: DNA-diagnostic assay. *Am J Med Genet* 1992 ; 42 : 357-9.
- Udd B, Kääriäinen H, Somer H. Muscular dystrophy with separate phenotypes in a large family. *Muscle Nerve* 1991 ; 14 : 1050-8.
- Udd B, Vihola A, Sarparanta J, et al. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology* 2005 ; 64 : 636-42.
- Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy (TMD) is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 492-500.
- Wallgren-Pettersson C, Rapola J, Donner M. Pathology of congenital nemaline myopathy. A follow-up study. *J Neurol Sci* 1988 ; 83 : 243-57.
- Ignatius J. The natural history of severe spinal muscular atrophy: further evidence for clinical subtypes. *Neuromuscul Disord* 1994 ; 4 : 527-8.
- Penttilä S, Jokela M, Bouquin H, et al. Late onset spinal motor neuronopathy is caused by mutation in *CHCHD10*. *Ann Neurol* 2015 ; 77 : 163-72.
- Udd B, Meola G, Krahe R, et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management 3-5 December 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2011 ; 21 : 443-50.
- Udd B, Meola G, Krahe R, et al. 140th ENMC International workshop: myotonic dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromuscul Disord* 2006 ; 16 : 403-13.
- Udd B, Meola G, Krahe R, et al. Report of the 115th ENMC workshop: DM2/PROMM and other myotonic dystrophies. 3rd Workshop, 14-16 February 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003 ; 13 : 589-96.
- Tyynismaa H, Carroll CJ, Raimundo N, et al. Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 3948-58.

TIRÉS À PART

B. Udd

Institut NeuroMyoGène : un partenariat franco-canadien au service de la recherche sur les maladies neuromusculaires

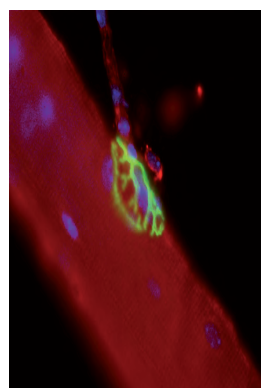
Laurent Schaeffer



L'Institut NeuroMyoGene (INMG) a été créé à Lyon en 2016 afin de favoriser la recherche fondamentale et translationnelle de pointe sur le système neuromusculaire et les pathologies associées. Les ambitions de l'INMG sont de (1) mieux comprendre la physiopathologie des maladies neuromusculaires, (2) d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et (3) de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques et diagnostiques. Grâce au développement de différents modèles vertébrés et invertébrés, la recherche à l'INMG se veut multidisciplinaire allant du gène aux fonctions physiologiques et étudie la biologie cellulaire du muscle et du système nerveux depuis le développement embryonnaire jusqu'au vieillissement. Ces approches sont rendues possibles grâce à un environnement extrêmement favorable regroupant 14 équipes de recherche de premier plan et des cliniciens renommés, dont les directeurs de trois centres de référence « maladies rares » dédiés aux maladies neuromusculaires, aux syndromes paranéoplasiques et aux maladies génétiques du rythme cardiaque.

La recherche à l'INMG est fortement soutenue par l'Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon) qui permet à l'INMG d'être un acteur important de la structuration de la recherche française sur les maladies neuromusculaires au travers du réseau MyoNeurALP. À terme, l'INMG pourra accueillir jusqu'à 250 personnes dédiées à la recherche sur les maladies neuromusculaires.

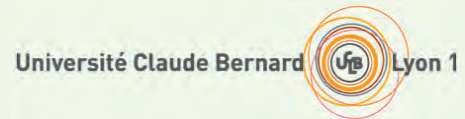
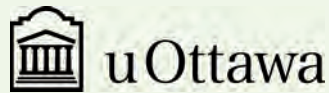
En vue de renforcer et d'étendre les liens existants aux chefs de file dans le domaine, l'INMG a récemment forgé un Accord de partenariat stratégique avec le Centre de recherche sur les maladies neuromusculaires de l'Université d'Ottawa (CRMN), à Ottawa au Canada. Créé en 1999, le mandat du CRMN est « *d'améliorer la compréhension des MNM et des troubles connexes, et de promouvoir la santé par l'élaboration et la mise en œuvre de nouveaux traitements pour les MNM* ».



Directeur, Institut NeuroMyoGene,
UMR 5310/U1217/UCBL,
Université Claude Bernard Lyon 1,
France.
laurent.schaeffer@ens-lyon.fr

Plus de quinze ans plus tard, le CRMN a connu une croissance remarquable et compte aujourd'hui plus de 25 équipes de spécialistes en recherche fondamentale et clinique (~200 chercheurs et stagiaires), constituant l'une des plus importantes concentrations de chercheurs de calibre mondial dédié au domaine des MNM. Les membres du CRMN se sont illustrés partout dans le monde grâce à leur expertise en MNM pédiatriques et chez les adultes, y compris la maladie de Duchenne de Boulogne, la myotonie dystrophique, la maladie d'Aran-Duchenne, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, les syndromes myasthéniques congénitaux, la myasthénie grave et l'atrophie musculaire.

Une vision intégrée et concertée de la recherche, assortie d'une expertise complémentaire représente une occasion exceptionnelle de regrouper les chercheurs et les cliniciens du CRMN et de l'INMG avec le but commun d'accélérer la création de nouvelles connaissances fondamentales des MNM et de développer des approches thérapeutiques novatrices. L'accord de partenariat stratégique entre le CRMN et l'INMG soutiendra des domaines ciblés d'intérêt et d'expertise communs en vue de catalyser des initiatives de recherche concertées afin d'améliorer (la prise en charge et les stratégies thérapeutiques) pour les patients atteints de MNM. Ainsi, le CRMN et l'INMG créeront un programme de formation conjoint bilingue dédié aux MNM ouvert à



la prochaine génération de chercheurs et de cliniciens. Dans le cadre du programme de formation binationale, les stagiaires, les chercheurs principaux et les cliniciens seront en mesure de se déplacer librement entre les deux instituts. De plus, des vidéo-conférences et séminaires sur les travaux en cours seront prévus sur une base régulière. En dernier lieu, cette stratégie de recherche concertée permettra d'améliorer les initiatives conjointes de recherche en multipliant les possibilités de partage des échantillons de patients et de l'expertise technique en laboratoire, tout en augmentant la participation aux essais cliniques thérapeutiques.

Ce partenariat précieux et unique vient renforcer les efforts de recherche des deux instituts et fournira un milieu de recherche international, novateur, et productif pour former la prochaine génération de spécialistes en recherche fondamentale et clinique sur les MNM.

NeuroMyoGene Institute: a Franco-Canadian partnership promoting research in neuromuscular disorders

REMERCIEMENTS

L. Schaeffer remercie Mlle Charlene Clow ainsi que les Drs Bernard Jasmin, Rashmi Kothary, Robin Parks et Jodi Warman Chardon (membres du comité exécutif du CNMD à Ottawa) pour leurs contributions à l'établissement de ce partenariat et à l'écriture de ce document.

TIRÉS À PART

L. Schaeffer

12th
EPNS CONGRESS
Lyon • France • 2017

June 20-24, 2017

« Lifelong course of diseases of
the child's nervous system »

October 1st, 2016 : Opening call for abstracts
December 1st 2016 : Registration and Accommodation booking opens
January 15th, 2017 : deadline for abstract submission

© Nicolas Robert

► Aux États-Unis, les associations de familles de DMD sont montées au créneau pour demander l'agrément par la FDA¹ de la première molécule induisant un saut d'exon thérapeutique. Fait sans précédent et méritant un *Clin d'œil*, elles ont obtenu satisfaction². ◀

2000-2016 : seize ans pour aller de la pailasse au médicament

La stratégie du saut d'exon thérapeutique (SET) ciblant le transcrite primaire du gène *DMD* [1-3] a été imaginée il y a déjà 16 ans par G.J. van Ommen et son équipe [4]. Elle a donné lieu à des développements considérables visant à obtenir un produit efficace et inoffensif [5]. Comme je l'ai expliqué dans un *Clin d'œil* précédent [6], les concepteurs ne peuvent pas aller au-delà de l'obtention des Preuves de Concept, ou POC, et le développement en clinique des procédés inventés et testés de manière artisanale dans les laboratoires académiques relève des sociétés privées de type *start-up* ou de puissants groupes pharmaceutiques qui seuls disposent de l'infrastructure et de la logistique adéquates. Dans ces processus, les associations de malades (AFM-Téléthon, MDA, *Duchenne Parent Project*, etc.) jouent un rôle important, à la fois incitatif et lubrifiant.

Parmi les nombreuses variantes proposées pour le SET mono-exonique, les premières molécules ayant franchi une à une les étapes (essais cliniques de phases II et III) préliminaires à une éventuelle autorisation de mise sur le marché, figurent deux oligonucléotides antisens ou AON (*Antisense Oligonucleotide*) [1]. Tous deux sont destinés à faire sauter l'exon 51 pour rétablir le cadre de lecture chez les patients atteints de DMD par délétion génomique de type 45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52, 52-63, ce qui représente au total 13 % des cas de figure. Ils diffèrent par leur squelette chimique : le premier en date, développé dans le groupe de GJ van Ommen (Leiden), est un dérivé de type 2'O-méthyl phosphorothioate administré par voie sous-cutanée ;

Vignette (Photo © Dinosaur_Fotolia_3993924-V).

¹ FDA : *Food and Drug Administration* : organisme fédéral des États-Unis autorisant la commercialisation des médicaments.

² Les faits rapportés ici ne concernent que les États-Unis.

Clin d'œil du Dinosaur émérite

Quand les parents DMD montent au créneau de la FDA...

Jean-Claude Kaplan



Institut Cochin,
Faculté de Médecine Paris
Descartes, Paris, France.
jeanclaude.kaplan@gmail.com

l'autre, injecté par voie IV, est un dérivé de type phosphorodiamidate morpholino oligomère (PMO) réputé plus stable, développé ultérieurement sous l'impulsion de Steve Wilton (Perth) et Francesco Muntoni (Londres).

Le duel entre 2'O-méthyl phosphorothioate (*Drisapersen*) et phosphorodiamidate morpholino oligomère (*Eteplirsén*) a duré plus d'une décennie, au cours de laquelle les AON ont changé plusieurs fois de nom ainsi que les compagnies assurant leur développement, au gré de rachats successifs (*Tableau I*).

L'agrément accordé à *Eteplirsén* : une décision de la FDA obtenue à l'arraché [7]

Cette décision est intervenue le 19 septembre 2016 au terme d'une véritable bataille³ entre d'une part les partisans des deux produits, c'est-à-dire les compagnies Sarepta Therapeutics et BioMarin, et les associations de malades, et d'autre part les détracteurs, c'est-à-dire les experts de la FDA chargés de statuer. Dans un premier temps, en janvier 2016, ceux-ci ont retoqué l'AON historique, présenté par BioMarin sous le nom de *Kyndrisa*[®], au motif d'une efficacité non convaincante (en termes de réexpression de la dystrophine) et d'une indéniable toxicité. Ce verdict a entraîné l'abandon du projet par BioMarin avec les conséquences boursières que l'on imagine. Le dossier du produit concurrent, présenté par Sarepta Therapeutics sous le nom d'*Exondys 51*[®] a bénéficié d'un sursis à statuer, pendant lequel la FDA

³ Les journalistes anglo-saxons ont utilisé le terme de « *bickering* », en français chamailleries.



Type de liaison polynucléotidique	POC	Développement	Dénomination	FDA
2'O-méthyl phosphorothioate	Leiden University Medical Center (LUMC)	Prosensa ↓ Glaxo-Smith-Kline ↓ BioMarin	PRO051 GSK2402968 Drisapersen* Kyndrisa**	- Dépôt du dossier (décembre 2015) - Décision finale de la FDA : NON (janvier 2016) programme abandonné
phosphorodiamidate morpholino oligomer (PMO)	University College London	AVI-BioPharma ↓ SareptaTherapeutics***	AVI-4658 Dys 51 Eteplirsen* Exondys 51**	- Dépôt du dossier (février 2016) - Avis négatif du Comité Consultatif d'experts auprès de la FDA (avril 2016) - Décision finale de la FDA : OUI (septembre 2016)

Tableau 1. Pour s'y retrouver dans le dédale des appellations des AON pour le SET de l'exon 51 des DMD (13% des cas). *Nom du produit générique. **Nom du médicament devant être commercialisé. ***Le credo de cette compagnie s'exprime par le slogan labellisé « *Turning Discovery Into Recovery™* ». Le nom de Sarepta est sans doute une allusion à un miracle biblique (Figure 1).

a été soumise à un intense *lobbying*. En effet, au départ, l'opinion des experts était négative. Ceux-ci estimaient que sur le plan strictement scientifique les résultats de l'essai de phase 2 n'étaient pas concluants. Tout en reconnaissant que, contrairement à son concurrent malheureux, ce produit n'entraînait pas d'effets secondaires importants, ils considéraient que le bénéfice était modeste, variable et non scientifiquement objectivé, et que la cohorte était numériquement insuffisante (seulement 12 malades). Ces réserves ont été consignées dans un rapport préliminaire établi en avril 2016 et recommandant un rejet. Or certaines familles ayant participé à l'essai avaient constaté un effet clinique positif chez leur enfant ayant continué à recevoir ce produit. Une active campagne de la part des associations américaines de patients s'en est suivie, et l'affaire est remontée jusqu'au Sénat américain qui, un mois plus tard, intima à la FDA l'ordre d'approuver le médicament ! Celle-ci a fini par s'incliner dans un rapport signé par Janet Woodcock, Présidente du CDER (*Center of Drug Evaluation and Research*)⁴ [8]. Les commentaires sur le web vont bon train à propos de cet événement qui déborde largement le cadre habituel des essais thérapeutiques, puisqu'il introduit pour la première fois dans les attendus une notion éthico-sociétale. La plupart des commentateurs critiquent ce retournement de la FDA car ils y voient un dangereux précédent. Il me semble cependant que quiconque est impliqué dans le combat des familles se doit d'approuver cette décision, car après 30 ans de promesses non tenues et de lendemains qui n'ont pas chanté, on ne pouvait pas évacuer sans ménagement un espoir même ténu et



Figure 1. Élie et la pauvre veuve de Sarepta, Bernardo Strozzi (1640-44) [https://fr.wikipedia.org/wiki/Sarepta]. Sarepta est une ville phénicienne, illustrée dans l'Ancien Testament par un miracle du prophète Élie (1 Rois 17 : 8-24) (© https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Elias_and_the_Widow_of_Serepta_Bernardo_Strozzi.jpg).

même extrêmement coûteux (on évoque le chiffre de 300 000 \$ par an et par patient). S'agit-il d'une victoire du cœur sur la raison ou d'une victoire à la Pyrrhus ? On devrait être assez rapidement fixé, en 1 à 2 ans peut-être. Signalons que l'action Sarepta s'est envolée de 120 % le jour de l'annonce⁵.

⁴ En fait, on n'est pas encore sorti de l'auberge car cette décision est conditionnelle, étant subordonnée à la démonstration d'un effet bénéfique sur les fonctions motrices dûment objectivé chez les patients traités. Ceci implique la mise en œuvre d'un nouvel essai clinique... voir https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-exondys-51-eteplirsen-duchenne-muscular-dystrophy-4430.html

⁵ Trois semaines plus tard, elle n'avait fléchi que de 14 %.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Kaplan JC. DMD et saut d'exon thérapeutique : tout ce qu'il faut savoir en deux leçons. *Les Cahiers de Myologie* 2011 ; 5 : 46-47.
2. Kaplan JC. DMD et saut d'exon thérapeutique. Leçon n° 2 : réalisation et perspectives. *Les Cahiers de Myologie* 2012 ; 6 : 45-46.
3. Aartsma-Rus A, Van Ommen GJB. Antisense-mediated exon skipping: a versatile tool with therapeutic and research applications. *RNA* 2007 ; 13 : 1609-24.
4. Van Putten MDWC, Heemskerk H, De Kimpe S, et al. Systemic delivery of antisense oligonucleotides restores dystrophin expression and functionality in the mdx mouse. Nice : Congrès AFM-Myologie, 2000, Poster PW26-322.
5. Bilan de l'European Medicines Agency (EMA) établi en avril 2015. Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping therapy development for Duchenne muscular dystrophy (DMD). <http://exonskipping.eu/wp-content/uploads/2015/04/Briefing-Documents-COST-and-SCOPE-DMD-EMA-meeting-April-2015-FINAL-VERSION.pdf>
6. Kaplan JC. L'enfer du génothérapeute est pavé de POC. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 (hs3) : 41-4.
7. Voir l'historique sur le site de Drugs.com : Exondys 51 Approval History <https://www.drugs.com/history/exondys-51.html>
8. Voir <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-exondys-51-eteplirsen-duchenne-muscular-dystrophy-4430.html>

POUR EN SAVOIR PLUS

Suivre la saga Sarepta sur StatNews

- FDA panel votes against Sarepta's drug for Duchenne muscular dystrophy <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/04/25/fda-panel-sarepta-muscular-dystrophy/>
- Senators urge FDA to approve Sarepta drug for Duchenne - STAT <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/05/24/senators-urge-fda-approve-sarepta-drug-duchenne/>

- FDA confirms that critic of Sarepta drug has left the agency <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/09/14/fda-sarepta-farkas-duchenne>
- FDA approves Sarepta's controversial drug for Duchenne muscular dystrophy <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/09/19/sarepta-wins-dmd-drug-approval/>
- Intense FDA bickering <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/09/19/sarepta-fda-duchenne-behind-the-decision/>
- Tough as nails: Storm swirls around FDA drug cop who approved controversial drug <https://www.statnews.com/2016/09/20/janet-woodcock-sarepta-fda/>
- Sarepta to charge \$300K for Duchenne drug. We tried to be reasonable, CEO says <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/09/19/sarepta-duchenne-drug-prices/>
- Did the FDA set 'a dangerous precedent' with its latest drug approval? <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/09/19/fda-sarepta-precedent/>

Voir le Communiqué de presse de Sarepta du 19/09/2016 :

<http://investorrelations.sarepta.com/phoenix.zhtml?c=64231&p=irol-newsArticle&ID=2204492>

Voir l'article Eteplirsén sur wikipedia :

<https://en.wikipedia.org/wiki/Eteplirsén>

TIRÉS À PART

J.C. Kaplan



UNE MÉDECINE GÉNOMIQUE : UN CHANGEMENT MAJEUR DU SYSTÈME DE SANTÉ

Cinquième séminaire international FHU – TRANSLAD

Co-organisé avec la filière de santé AnDDI-Rares

Co-organisé avec l'équipe Trajectoires d'innovations en santé : enjeux bioéthiques et impact en santé publique et la plateforme sociétale de Genotoul (UMR 1027, Toulouse)

Co-organisé avec la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée

Sous l'égide de la Société française de génétique humaine (SFGH)

Lundi 5 Décembre 2016

www.anddi-rares.org/assets/files/161205-FHU-ethique.pdf

Amphithéâtre Centre Des Sciences du Goût - 9E Boulevard Jeanne d'Arc - DIJON

Invités :

Dr Heidi Howard, Centre for Research Ethics and Bioethics, Uppsala University (Suède)

Pr Pascal Borry, Centre for Biomedical Ethics and Law, Leuven (Belgique)



LE CERNEST : Centre de référence neuromusculaire Grand Est

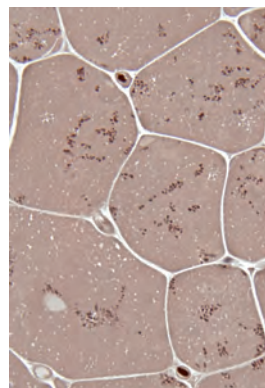
Andoni Echaniz-Laguna¹, Christine Tranchant¹,
Vincent Laugel², Cyril Schweitzer³,
Maud Michaud⁴, François Boyer⁵, Pascal Sabouraud⁶

Le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Rares de la région Grand-Est (CERNEST) est un centre multi-sites labellisé en 2006. Il rassemble les équipes médicales et les compétences scientifiques des CHU de Strasbourg, Nancy et Reims. Ses objectifs principaux sont la prise en charge des patients et la recherche clinique et fondamentale. L'enseignement aux professionnels de santé et la diffusion de l'information médicale au grand public fait également partie des missions du CERNEST sur son territoire.

Sur chacun des trois sites, des consultations spécialisées destinées à la prise en charge des enfants et des adultes ont été développées. Le Centre couvre l'ensemble des maladies neuromusculaires incluant les myopathies, les maladies du système nerveux périphérique, les myasthénies et les amyotrophies spinales à l'exclusion de la SLA (centres de référence spécifiques à Strasbourg et Nancy). Plus de 3 000 patients sont reçus chaque année au CERNEST. Ils sont suivis en consultations simples ou pluridisciplinaires et si nécessaire en hospitalisation classique ou en hôpital de jour. En fonction des besoins, les patients peuvent consulter sur chaque site des neurologues, pédiatres, médecins rééducateurs, cardiologues, pneumologues ou généticiens. Des équipes paramédicales regroupant infirmières, diététiciennes, psychologues, ergothérapeutes, kinésithérapeutes et assistantes sociales sont également disponibles sur chaque site. Des laboratoires spécialisés assurent les explorations neuromusculaires - EMG, biopsie musculaire, biopsie de nerf - mais également les analyses histologiques et les tests génétiques.

Le CERNEST : un centre de référence intégré au sein de la nouvelle région Grand Est

La labellisation du CERNEST en 2006 a structuré les équipes et organisé la prise en charge des patients



au sein de la nouvelle région Grand Est. De multiples efforts ont été consacrés à l'harmonisation des modes de fonctionnement par la mise au point de procédures communes. Les liens avec l'AFM-Téléthon, qui soutient financièrement les consultations spécialisées, ont été formalisés et les directeurs des services régionaux AFM participent régulièrement aux réunions du CERNEST. Enfin, le centre joue un rôle actif dans la Filière Nationale Neuromusculaire (FILNEMUS).

Une activité de recherche clinique et fondamentale de premier plan

La recherche est une activité prioritaire du CERNEST, comme l'attestent les nombreuses publications scientifiques issues de notre centre depuis 2006. Plusieurs membres du CERNEST appartiennent à des équipes de recherche Inserm, CNRS ou universitaires tant à Strasbourg qu'à Nancy et Reims. Ils consacrent une part significative de leur activité à la recherche clinique et fondamentale, notamment par le biais d'un travail en réseau avec les Centres d'Investigations Cliniques. Des projets de recherche thérapeutiques régionaux ont ainsi pu voir le jour, comme par exemple le Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) UPACOMT (Ulipristal Acétate dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A - A. Echaniz-Laguna, Strasbourg) qui fédère l'ensemble des équipes du CERNEST dans un projet commun, ou le projet « Qualité de vie et maladies neuromusculaires » (F. Boyer, Reims).

¹ Département de Neurologie, CHU Haute-pierre, Strasbourg, France.

² Département de Pédiatrie, CHU Haute-pierre, Strasbourg, France.

³ Département de Pédiatrie, Hôpital d'Enfants - CHU de Brabois, Nancy, France.

⁴ Département de Neurologie, Hôpital Central, Nancy, France.

⁵ Service de médecine physique et de réadaptation, CHU de Reims, France.

⁶ Département de Pédiatrie, CHU de Reims, France.

andoni.echaniz-laguna@chru-strasbourg.fr



La région Grand Est abrite par ailleurs de nombreuses équipes de recherche Inserm et CNRS qui participent à la vie du CERNEST par la mise au point de nouvelles techniques de séquençage génétique, indispensables au diagnostic complexe des maladies neuromusculaires (Projet Myocapture dont l'objectif est la recherche de nouveaux gènes responsables de myopathie, en collaboration avec le laboratoire Généthon et l'Institut de Myologie, J. Laporte et V. Biancalana, Strasbourg). ♦
The Eastern France Neuromuscular Reference Center (CERNEST)

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

A. Echaniz-Laguna



Bulletin d'adhésion 2016

NOM/Prénom :

Clinique Fondamentale Autre fonction

Adresse :

Code Postal : Ville :

E-mail :

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

Membre titulaire : 40 €

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

RÈGLEMENT

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

J'effectue un virement bancaire de 40 €

A RETOURNER A :

Rémi.mounier@univ-lyon1.fr

ou

Rémi MOUNIER – Trésorier de la SFM
 CR HDR CNRS – UMR CNRS 5534
 Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire
 Université Claude Bernard Lyon 1
 Bâtiment Gregor Mendel – 2è étage
 16 Rue Raphaël Dubois
 F-69622 Villeurbanne Cedex

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

DONNÉES ADMINISTRATIVES

Date de la demande :

Identification du patient :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Sexe :

Hospitalisé (*coller étiquette patient*)

Soins externes

Indiquer adresse du patient :

Numéro de Sécurité Sociale :

Identification du prescripteur et correspondants :

Préleveur (indiquer Hôpital/service) :

Prescripteur :

Adresse :

Téléphone :

Autres médecins destinataires :

Adresse :

Téléphone :

BILAN MINIMUM AVANT LA BIOPSIE MUSCULAIRE

Antécédents :

Familiaux :

Notion de consanguinité

Personnels :

Autres biopsies musculaires :

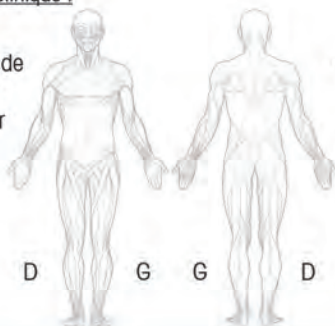
CLINIQUE

Griser ou flécher les zones

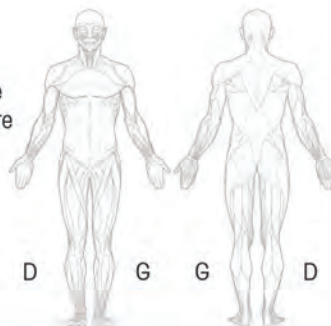
Anamnèse :

Examen clinique :

• Zones de déficit moteur



• Zones d'atrophie musculaire



• Zones de myalgies



ÉVALUATION BIOLOGIQUE

Bilan de coagulation

Enzymes musculaires : CPK/ Aldolases

Bio inflammatoire /AC circulants

Activité maltase acide (maladie de Pompe) :

ANALYSES GÉNÉTIQUES

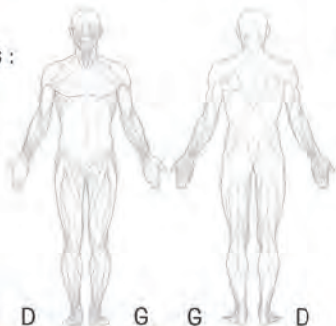
BILAN MINIMUM AVANT LA BIOPSIE MUSCULAIRE (suite)

EXPLORATION FONCTIONNELLE - EMG

Griser ou flécher les zones

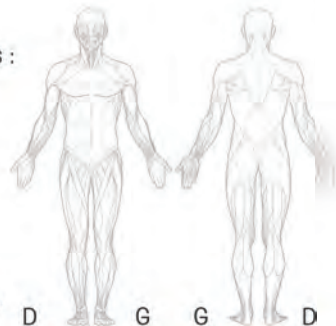
Date de réalisation :

• Activités neurogènes :



- fasciculations
- ROT anormaux

• Activités myogènes :



- myotonie
- autres activités

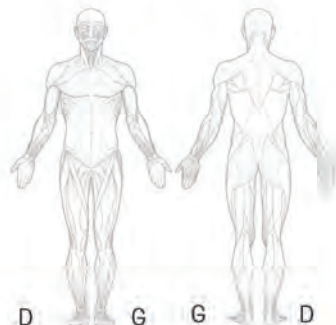
IMAGERIE

- SCANNER
- IRM

• Les zones de dégénérescence musculaire :



• Les zones d'inflammation :



ÉLÉMENTS DE LA DEMANDE

Pathologies suspectées :

Traitements en cours :

Muscle biopsié / à biopsier (suggestion) :

COMMENTAIRES



A g e n d a

2 0 1 6

Téléthon

2-3 décembre 2016
(Partout en France)

www.afm-telethon.fr

GEN (Groupe d'Études des Neuropathies)

8 décembre 2016
(Paris, France)

www.societedunerfperipherique.org/index.php/joomla-fr/groupe-d-etudes-en-neurologie

2 0 1 7

3^e Conférence IRDiRC

8-9 février 2017
(Paris, France)

www.irdirc.org/activities/conference-2017/

7^e Journée de la Maladie de Pompe

10 février 2017
(Paris, France)

Contact : pascal.laforet@aphp.fr

2nd Global Conference on Myositis

5-8 mai 2017 (Potomac, Maryland,
États-Unis)

www.gcom-int.com/

5^e réunion du Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares de Limoges

1^{er} juin 2017 (Paris, France)

Renseignements : jean-michel.vallat@unilim.fr

Myograd Summer School of Myology

8-14 juin 2016
(Berlin, Allemagne)

muskelforschung.de/en/startseite-myograd/myograd

20^e édition de la Summer School of Myology

19-23 juin 2016
(Paris, France)

ssmparis.free.fr

Congrès de la Société Européenne du Nerf Périphérique (EPNS)

20-24 juin 2017
(Lyon, France)

www.epns2017.com/

European Intermediate Filaments Meeting

14-17 juillet 2017
(Saint Malo, France)

www.pgl-congres.com

Congrès international sur les dystrophies myotoniques (IDMC-11)

5-9 septembre 2017
(San Francisco, États-Unis)

idmc.org/idmc11.html

Congrès Annuel de la World Muscle Society (WMS, 22^e édition)

3-7 octobre 2017
(Saint-Malo, France)

www.worldmusclesociety.org/

Conférence « Imagerie dans les maladies neuromusculaires »

22 - 24 novembre 2017
(Berlin, Allemagne)

myo-mri.eu/imaging-in-neuromuscular-disease-2017/

Conférence TREAT-NMD Alliance

27-29 novembre 2017
(Freiburg, Allemagne)

www.treat-nmd.eu/