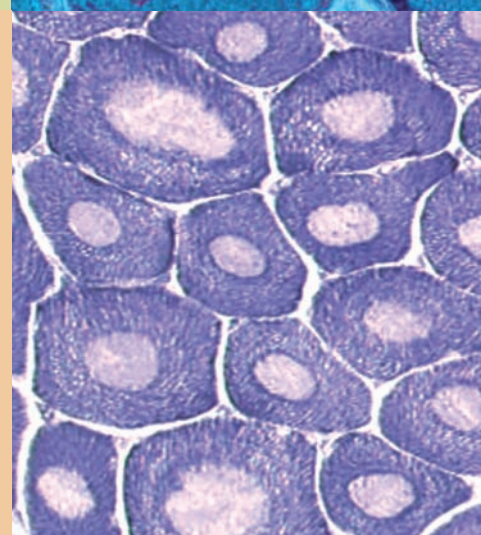
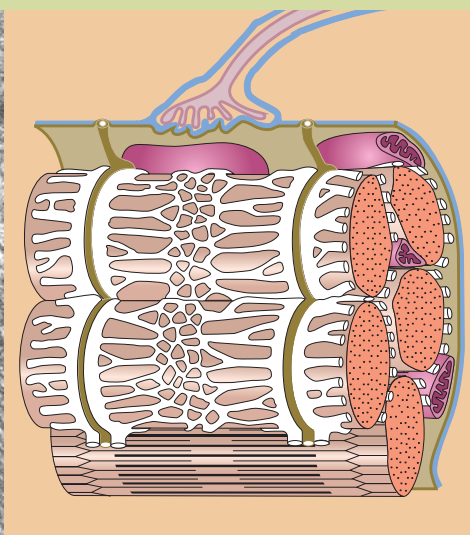
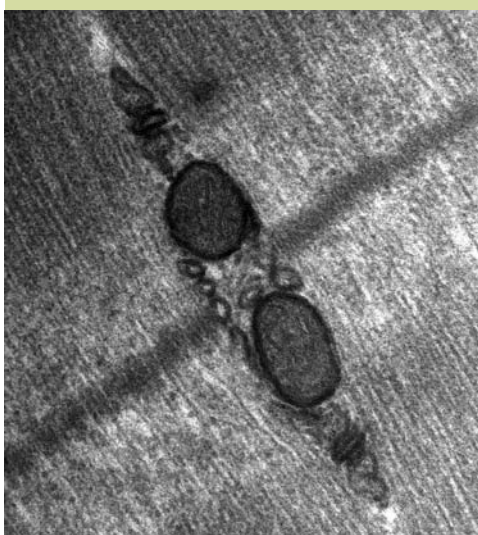
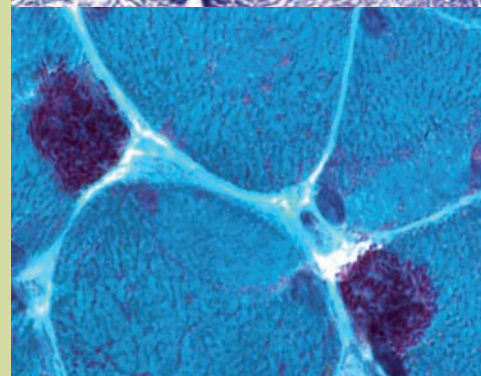
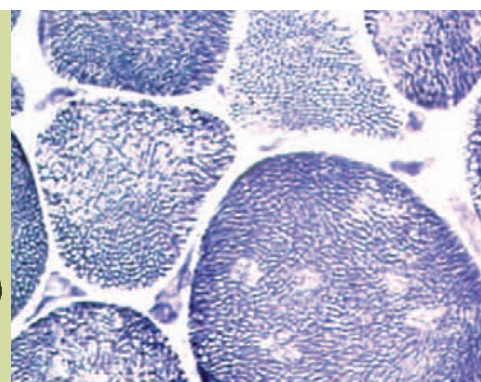
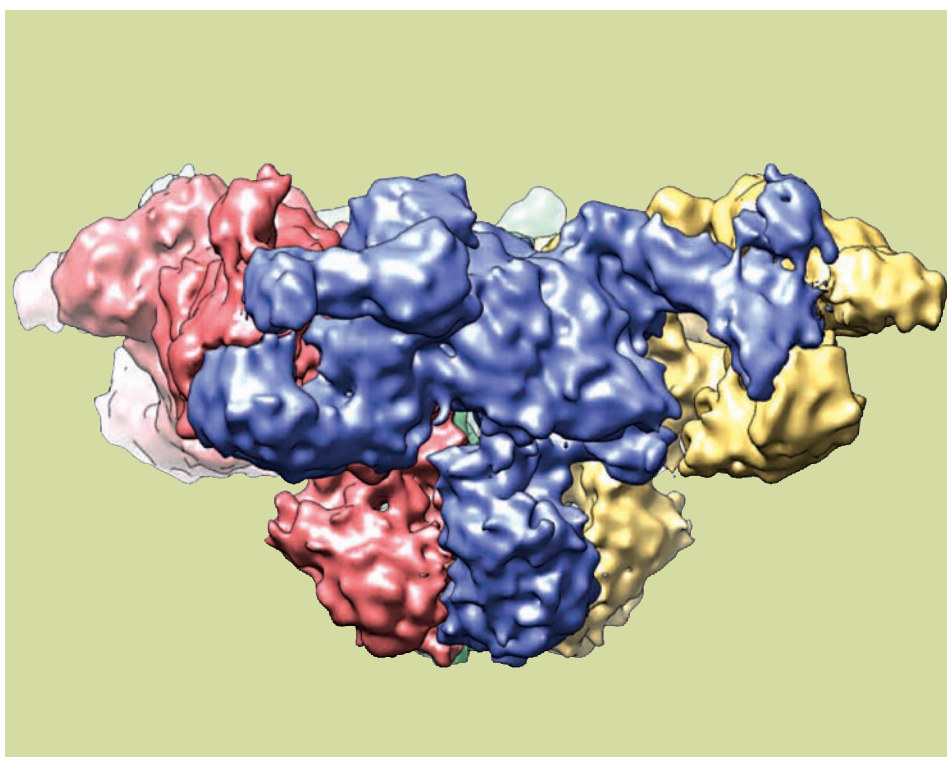


Les cahiers de **myologie**

Mise au point :
Récepteur de
la ryanodine
et pathologies
musculaires
associées



N° 7 - octobre 2012



Les cahiers de myologie

N° 7 OCTOBRE 2012

Rédaction

Directeurs de publication

Laurence Tiennot-Herment
Claude Desnuelle

Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea

Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol
Edwige Biard

Documentation

Christiane Bel

Correspondance

SFM

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

AFM

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

Siège social

Institut de Myologie
75651 Paris cedex 13

Conception

Sequoia (Makheia Group)

Mise en page et Impression

Kremlin-Lino - 01 46 63 18 36

Parution

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

Réseau des correspondants

Algérie : Meriem Tazir

Allemagne : Hans H. Goebel

Argentine : Alberto L. Rosa,

Ana Lia Taratuto

Belgique : Peter Van den Bergh

Bénin : Jules Alao

Brésil : Edmar Zanoteli

Canada : Jean-Pierre Bouchard

Chili : Jorge A. Bevilacqua

Chypre : Kyproula Christodoulou

Costa-Rica : Maria Quesada

Croatie : Nina Canki-Klein

Espagne : Carmen Navarro

Etats-Unis : Kevin Flanigan

Finlande : Carina Wallgren-

Pettersson

Italie : Corrado Angelini

Japon : Keiko Ishigaki

Liban : André Mégarbané

Maroc : Ilham Slassi

Mexique : Rosa-Elena Escobar

Pérou : Ricardo Fujita

Royaume-Uni : Kate Bushby

Russie : Valery Kazakov

Suède : Anders Oldfors

Suisse : Thierry Kuntzer

Tunisie : Fayçal Hentati

Uruguay : Mario Medici

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine

Guillaume Bassez

Gisèle Bonne

Serge Braun

Gillian Butler-Browne

Françoise Chapon

Jamel Chelly

Bernard Clair

Jean-Marie Cuisset

Isabelle Desguerres

Christian Devaux

Denis Duboc

Brigitte Estournet

Bruno Eymard

Léonard Féasson

Xavier Ferrer

Luis Garcia

Marcela Gargiulo

Romain Gherardi

Frédéric Gottrand

Emmanuelle Guiraud

Jean-Yves Hogrel

Jean-Claude Kaplan

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Gilles Mazaltarine

Judith Melki

Nadine Pellegrini

Isabelle Pénisson-Besnier

Yann Péréon

Jean Pouget

Pascale Richard

Hélène Rivière

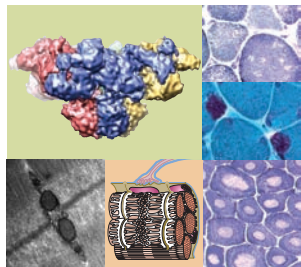
Norma Romero

Emmanuelle Uro-Coste

Jean-Thomas Vilquin

Louis Viollet

Karim Wahbi



A gauche, en haut : reconstruction tridimensionnelle de RyR1 (Dr I. Serysheva - *University of Texas Medical School*).

A gauche, en bas : "triade" en microscopie électronique (Dr I. Marty - Inserm U836) - organisation de la fibre musculaire montrant la distribution du réticulum sarcoplasmique et des tubules T (AFM).

A droite, en haut et en bas : fibres avec minicores - aspect classique de *central core disease* (laboratoire de Biochimie et Génétique moléculaire, CHU Grenoble).

A droite, au milieu : fibres musculaires avec cores et amas de bâtonnets (N.B. Romero, Institut de Myologie).

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



La filière de santé neuromusculaire ne demande qu'à émerger !

La structuration des « filières maladies rares » est une des principales actions structurantes du deuxième Plan National Maladies Rares. « Ces filières organiseront l'animation et la coordination des Centres de Référence et des Centres de Compétence, des plateaux techniques identifiés d'imagerie ou d'explorations fonctionnelles ou de toute autre structure intervenant dans la prise en charge des maladies rares ... ». « Chaque filière au niveau d'un groupe de maladies permettra : de revoir la coordination des centres de références en mutualisant les moyens de coordination et d'animation, de faciliter pour tous les patients atteints de maladie rare et pour leur médecin traitant la possibilité de se repérer dans le système de prise en charge, de mieux coordonner la prise en charge diagnostique, thérapeutique et médico-sociale, d'assurer la coordination des actions de recherche, d'organiser la collecte des données cliniques ..., de regrouper les ressources et l'expertise au niveau national pour accroître la visibilité au niveau international notamment pour les réseaux européens de référence ».

La mise en œuvre de cet objectif a été confiée à un groupe de travail animé par le Pr Sabine Sarnacki. Une des premières actions du groupe a été de réaliser une enquête auprès des coordinateurs des 131 Centres de Référence notamment, afin d'étudier les connexions établies entre les Centres de Référence. L'idée étant de partir de l'existant pour favoriser des regroupements cohérents.

Tout d'abord, il s'agit de structurer et de faire fonctionner une organisation en filière verticale, assurant le continuum entre les acteurs de la recherche, du diagnostic, du soin, de la recherche clinique et du développement thérapeutique pour améliorer l'efficacité collective. Ensuite, il convient de veiller à une parfaite déclinaison territoriale en prenant garde à la relation entre les acteurs de la filière, les professionnels et les services médicaux de proximité ainsi qu'à l'articulation avec l'action médico-sociale et sociale, notamment par le lien des Centres de Référence et de Compétence avec les MDPH, les services et professionnels du domaine social et médico-social. Le vocable « filière de santé maladies rares », pertinent pour signifier qu'il s'agit d'une approche globale, transdisciplinaire intégrant le concept de « filière de soins », va bien au-delà en prenant en compte la santé au sens défini par l'OMS, soit l'état de bien-être global de la personne.

Les acteurs de la sphère des maladies neuromusculaires n'ont pas attendu l'incitation du Plan pour commencer à s'organiser. La colonne vertébrale de la filière de santé neu-

romusculaire existe, représentée par le regroupement des Centres de Références neuromusculaires au sein de Cornemus. Les interactions et les collaborations entre les consultations spécialisées et l'AFM-Téléthon sont nombreuses, par exemple : participation des cliniciens et des scientifiques au Conseil Scientifique de l'AFM-Téléthon (notamment aux commissions spécialisées de l'appel d'offres), groupes de travail thématiques, Journées de Recherche Clinique, comité de coordination des bases de données neuromusculaires ou encore programme de soutien aux consultations. Ces liens très interactifs ont été développés au fil des années. La collaboration entre les Services Régionaux et les Centres de Référence ou de Compétence, maintenant inscrite dans la durée, est de plus en plus souvent formalisée dans une convention. La Société Française de Myologie, société savante dédiée, est à présent un acteur ancré dans le paysage. Parmi ces acteurs, sont à distinguer : ceux dont l'action prioritairement consacrée aux maladies neuromusculaires sont appelés à devenir membres de la filière et ceux qui ayant une action plus transverse ne seront pas « dans la filière », mais en interaction forte avec elle.

L'objectif de la filière de santé neuromusculaire est de rassembler les différents professionnels (cliniciens, biologistes, scientifiques) impliqués dans le diagnostic, la prise en charge des patients et la recherche afin d'articuler leur action. Elle devrait inclure les regroupements existants : la coordination Cornemus, les réseaux de laboratoires de référence, les sociétés savantes avec en priorité la SFM ainsi que l'AFM-Téléthon. Elle visera aussi à impliquer les professionnels de terrain (médecine de proximité, techniciens d'insertion, autres travailleurs sociaux). Il ne faut pas oublier les plates-formes (centres d'Investigation Clinique ou CIC, banques de tissus...) et les infrastructures « lourdes » de recherche (type Institut de Myologie). La filière « exemplaire » doit être par définition intégrative, allant du diagnostic jusqu'à la thérapeutique, du sanitaire jusqu'au médico-social, du scientifique au médical et *vice-versa*. Elle sera force de propositions tant pour une meilleure organisation que pour une demande coordonnée de moyens. En pratique, cette structuration ne se fera pas en un jour et il faudra définir des étapes d'intégration progressive des acteurs.

Christian COTTET

Directeur Général, AFMTELETHON

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE/CONTENTS

HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES

- 5-11 Le regard sur soi : une autre façon d'entrer en myologie (de Charles Darwin à Francis Bacon)
Looking at oneself : another way to get in Myology (from Charles Darwin to Francis Bacon)
Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY

- 12-15 Rhabdomyolyses de l'enfant : nouveautés diagnostiques sur le métabolisme lipidique
Rhabdomyolysis in children : new insights into the diagnosis of lipid metabolism disorders
Pascale de Lonlay, Chris Ottolenghi, Yves de Keyzer, Norma Beatriz Romero

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

- 16-17 Myopathie liée au gène *FHL1* : grande variabilité phénotypique intrafamiliale
FHL1-related muscular disorders : wide intrafamilial phenotypic variability
Jean-Marie Cuisset *et al*

PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT

- 18-20 Atteinte cognitive dans la dystrophie musculaire de Duchenne
Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy
Isabelle Desguerre
- 21-22 Evaluation de la qualité de vie dans les MNM : nécessité de concevoir des outils spécifiques
Evaluation of quality of life in neuromuscular disorders : more specific tools needed
Christian Réveillère

FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES

- 23-24 Conduite à tenir devant une hyperCKémie : arbre décisionnel
Management of hyperCKemia : a flowchart
Jean-Christophe Antoine, Pascal Sabouraud

MISE AU POINT/REVIEW

- 25-35 Récepteur de la ryanodine et pathologies musculaires associées
Ryanodine receptor and related muscular disorders
Nicole Monnier, Julien Fauré, Joël Lunardi

LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW

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

MYOLOGIE DANS LE MONDE/
MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 41-43 Renaissance de l'intérêt pour les MNM dans la nouvelle Russie
A renewed interest in neuromuscular disorders in the new Russia
Sergey S. Nikitin, Maria O. Kovalchuk

PARTENARIATS/PARTNERSHIPS

- 44 Consortium IRDiRC : une coopération internationale sans précédent
IRDiRC Consortium : an unprecedented international cooperation
Tuy Nga Brignol

CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE

- 45-47 Le point de vue du dinosaure Chronique d'une mutation annoncée : le génome en clinique
The dinosaure's viewpoint Chronicle of a mutation foretold : the genome in the clinical field
Jean-Claude Kaplan

INFOS/NEWS

- 48 Le Centre de Référence Rhône-Alpes : une coopération régionale exemplaire
The Reference Center Rhône-Alpes : an exemplary regional cooperation
Jean-Christophe Antoine, Hélène Gervais-Bernard, Emeline Lagrange
- 49 Le Groupe Positi'F de l'AFM et les Journées Régionales des Familles
The Positi'F Group of AFM and regional rallies of families
Edwige Biard, Elise Dupitier

COURRIER/READERS' LETTERS

- 50 Hommage à Patricia Jouinot
Hommage to Patricia Jouinot

51 AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS

Le regard sur soi : une autre façon d'entrer en myologie (de Charles Darwin à Francis Bacon)

MICHEL FARDEAU

Cherchant un angle inhabituel d'analyse de cette maladie, je me suis dit que les personnes atteintes de la maladie de Steinert avaient toujours un visage triste, une expression malheureuse : les traits de leur visage sont affaissés, elles ont un ptosis plus ou moins marqué des paupières supérieures, leurs joues sont creusées, les reliefs de leur cou sont effacés, leurs cheveux sont secs et chez les hommes, précocement disparus. Tout évoque la tristesse... Et la question, toute simple, que je me suis posée est la suivante : et si ce visage triste avait « en lui-même » une influence sur leur comportement et sur la façon dont ces personnes vivent leur maladie ? N'ayant pas trouvé de réponse immédiate à cette question dans les traités classiques que j'ai pu consulter, j'ai choisi de m'engager dans une réflexion personnelle, à mes risques et périls...

Outre une éventuelle influence sur leur comportement et sur la façon de vivre leur maladie, la tristesse apparente du visage des personnes atteintes de la maladie de Steinert (fig 1) retentit-elle sur la

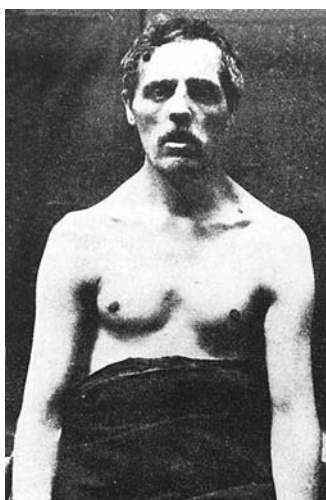


Figure 1
Première
photographie d'un
patient atteint
de la maladie
de Steinert,
in Batten et Gibb,
1909.

façon dont leurs proches et leur famille, les entourent ? Et pourquoi pas sur les modalités par lesquelles les médecins, les soignants, aident ou prennent en charge ces patients ? Contraste, en ce qui me concerne, entre le contact toujours difficile avec ces personnes et le plaisir de retrouver en consultation nombre de personnes atteintes d'amyotrophie spinale ou de calpainopathies, dont les déficiences motrices étaient bien plus sévères et dont le visage exprimait la joie de vivre.

Les modifications du visage, de la physionomie, de la mimique font

partie intégrante de nombre de maladies neurologiques ou neuromusculaires. Les descriptions cliniques abondent. La description du « faciès myopathique » par Landouzy a été la première étape de l'individualisation de la myopathie atrophique progressive (la myopathie FSH, qu'il décrira avec Dejerine). Le « retentissement » de cette modification du visage sur la vie de la personne est généralement passé sous silence (voir note, p 6).

Dans la dystrophie oculo-pharyngée, André Barbeau a bien insisté, dans son enquête, sur le retrait familial et l'isolement des personnes atteintes dans leurs fermes de la rive Sud du Saint-Laurent. Il mettait en avant les conséquences de la dysphagie, la honte que ces personnes ressentaient devant

l'extrême difficulté des repas, leurs régurgitations et leurs engouements, mais la transformation de leur visage n'était-elle pas également en cause ? N'étaient-elles pas également sensibles à l'image de plus en plus tragique que leur renvoyait leur miroir ?

Dans les pathologies mitochondriales, comme dans les myasthénies, bien des personnes m'ont demandé conseil sur les possibilités d'une correction esthétique de la ptose de leurs paupières : correction en général contre-indiquée par l'atteinte oculo-motrice sous-jacente et la diplopie que la levée du ptosis aurait aussitôt entraînée.

Le visage est, chacun le sait, modifié dans les syndromes parkinsoniens, les syndromes pseudo-bulbaires, la SLA : tout cela est parfaitement et depuis longtemps décrit. Mais qui s'est intéressé vraiment au retentissement psychologique des transformations du visage offertes quotidiennement aux autres ? Aux modifications de l'apparence que nous renvoie chaque matin notre miroir ? A ce que ces transformations induisent dans le regard des proches, des enfants, bref, dans le regard des autres ? Certes, les modifications du visage sont dans toutes ces affections lentement progressives et permettent une certaine habitude. Elles ont en outre leur parallèle avec le vieillissement naturel du visage : d'où, sans doute, une sorte d'anosognosie et une certaine distance « médicale » vis-à-vis de modifications qui n'ont en soi rien de vital. Il m'est cependant apparu en pensant à la tristesse lisible dans le regard des personnes atteintes de maladie de Steinert, à l'incidence personnelle de ces transformations du visage et au retentissement possible sur leur prise en charge, qu'il y avait peut-être là une autre façon d'entrer en myologie.

Michel Fardeau
Professeur honoraire au
CNAM,
Fondateur de la Société
Française de Myologie
m.fardeau@
institut-myologie.org

NOTE

Pourtant, il m'est revenu cette confiance, qui m'a été rapportée par Christine Delaporte au moment de l'enquête que nous menions sur les conditions d'annonce du diagnostic de cette affection, que deux femmes, deux sœurs, toutes les deux fort engagées dans l'AFM, lui avaient faite. Ces deux femmes, socialement très actives, dont l'une avait fait de la peinture son métier, lui avaient confié que la déformation de leur visage, son asymétrie, la pose de leurs paupières inférieures, étaient pour elles beaucoup plus invalidantes et les tourmentaient bien davantage que leur steppage ou leur difficulté à se redresser.

Historique de l'analyse des mécanismes de la physionomie humaine

Dès l'abord de cette réflexion, il convient de remarquer que l'analyse des mécanismes de la physionomie a historiquement marqué l'entrée de la myologie dans la physiologie humaine. Ce fut la première grande affaire traitée par Duchenne, après qu'il eut découvert la possibilité de faire se contracter un muscle par la simple application d'un courant électrique, avec les électrodes (les rhéophores) d'une bobine à induction de sa fabrication. Duchenne ne devait jamais se départir de son intérêt pour ce champ d'investigation tout au long de sa vie. Il en fera un ouvrage, « Mécanisme de la physionomie humaine », qui paraîtra en 1876. Dans l'introduction de son ouvrage, faisant l'historique de cette thématique, il fait d'abord référence aux peintres : en particulier à Charles Le Brun, peintre du roi Louis XIV, qui publiera ses « Conférences sur l'expression des différents caractères des passions » en 1667 ; à l'anatomiste hollandais Camper, auteur d'une « Dissertation sur les variétés naturelles qui caractérisent la physionomie des hommes des divers climats et des différents âges » ; puis aux travaux de G. Lavater, en 1805, sur « la structure, les usages et les caractères des différentes parties de la face de l'homme » et surtout aux travaux de Sir Charles Bell sur « *The Anatomy and Physiology of Expression* », parus en 1806 (selon Duchenne, celui-ci ne pouvait avoir eu connaissance de l'ouvrage de Lavater). Il

faut noter que tous ces auteurs cultivaient avec amour l'art du dessin et que leurs ouvrages ont été très richement illustrés...

C'est avec Duchenne de Boulogne que l'on touche dans ce domaine à l'entrée explicite des « divers modes d'investigation en usage dans l'étude de la myologie » (fig 2). Duchenne souligne avec force l'avantage premier de sa méthode de stimulation électrophysiologique sur les dissections anatomiques ou sur les déductions faites à partir de l'observation des rides ou des sillons cutanés. « C'est par l'étude des muscles de la face

que je fis la première application de la méthode d'électrisation que je venais de créer... » Devant la richesse des nouvelles données accumulées, Duchenne se décida à présenter, dès mars 1851, une série de mémoires devant les Académies des Sciences et de Médecine. « Cela permettait pour la



Figure 3

Photographies extraites du livre de Duchenne (Mécanisme de la Physiologie humaine). En haut, l'Arrotino ; en bas à gauche, le Laocoon ; en bas à droite, la Niobé.

première fois, affirmait-il, de comprendre le mécanisme de la physionomie » et de connaître ce qu'il appelle joliment l'« orthographe de la physionomie en mouvement ». Il est si enthousiaste sur ses résultats qu'il joint à son ouvrage une partie esthétique faisant suite à l'étude critique de quelques sculptures antiques classiques de l'Arrotino, du Laocoon et de la Niobé (fig. 3). Duchenne sait très bien que faisant cela, il va certainement heurter l'opinion générale. Mais il ne peut s'empêcher de remarquer sur le visage de l'Arrotino, ce Scythe qui fut chargé d'écorcher le rival d'Apollon, que la direction du sourcil et celle des lignes frontales ne sont pas compatibles avec les résultats de ses propres expériences : d'où peut-être le sentiment d'incertitude que donne l'expression de ce visage auquel on a prêté toutes sortes de noms (le rémouleur, l'espion, l'esclave...) Pour la tête du Laocoon, grand prêtre d'Apollon, étranglé avec ses enfants par deux énormes serpents sur l'ordre de Minerve et donc en proie à une atroce douleur, les rides transversales du front ne peuvent aller, comme cela est représenté par la sculpture, d'une tempe à l'autre : la physiologie du muscle frontal s'y oppose. Même pour la Niobé, un des plus grands chefs-d'œuvre de la sculpture grecque, que l'on doit à Praxitèle et auquel Phidias lui-même aurait travaillé, Duchenne trouve à contrecœur à redire, car



Figure 2

Duchenne stimulant les muscles peauciers du visage (Mécanisme de la Physionomie humaine).

Figure 4
**Expression de tristesse
 produite par la
 stimulation du muscle
 triangulaire des lèvres**
 (Mécanisme de la
 Physiologie humaine).



l'obliquité du mouvement douloureux du sourcil (Niobé tient contre son sein la dernière de ses filles que la vengeance de Diane vient de frapper) contraste avec le calme parfait du reste du visage.

Ces exemples permettent de mesurer non seulement la finesse d'analyse de Duchenne, mais aussi l'étendue de sa culture classique. Ce qui n'empêche nullement les critiques et les historiens de l'art de se joindre aux scientifiques et aux médecins, toujours hostiles à l'œuvre de cet original praticien de Duchenne, pour dénoncer ces sacrilèges. Bref, le livre sur le « Mécanisme de la physionomie humaine » est un échec cinglant. Il y eut cependant un lecteur attentif au travail de Duchenne et pas le moindre. Charles Darwin, à Cambridge, travaille également sur le « Expression des émotions chez l'Homme et les Animaux ». Il est extrêmement intéressé par les résultats obtenus par son collègue. Il lui écrit pour lui demander l'autorisation de reproduire, pour son propre ouvrage, quelques-unes des photographies qu'il a réalisées avec le photographe Tournachon, le frère de Nadar. Ce que Duchenne accepte aussitôt. Cet échange de lettres a été conservé à Cambridge et mis en exergue dans l'article qu'Yves Rideau a consacré à Duchenne. Les méthodes utilisées par Darwin pour l'étude des expressions des émotions sont très différentes de

celles de Duchenne. Darwin s'attache à l'analyse des expressions de ses enfants et de ses animaux domestiques (son chien, son chat, ses poules) et de quelques animaux sauvages (singes, chimpanzés, oiseaux exotiques). Pour l'Homme, il cherche en outre à analyser la généralité des principales expressions à l'ensemble des « races » humaines. Pour ce faire, il rédige un questionnaire très détaillé qu'il envoie aux quatre coins du monde (Australie, Bornéo, archipel malais, Inde, Abyssinie, jusqu'aux tribus sauvages du Nord-Ouest des Etats-Unis) à des personnes en contact avec des « naturels ». Il demande à ses correspondants de décrire aussi précisément que possible les mimiques de l'étonnement, de la honte, de la réflexion, de l'indignation, de l'abattement, de la bonne humeur, de la moquerie, de la hargne, du mépris, de la frayeur, du rire, de l'affirmation et de la négation.

Darwin en tire des descriptions précises qu'il illustre de dessins ou de photographies (personnelles ou tirées du travail de Duchenne) (fig 5). L'intérêt qu'il a manifesté pour le travail de son collègue français n'est donc pas de pure courtoisie. Darwin n'en émet pas moins des remarques critiques sur ce travail. Critiques méthodologiques tout d'abord : Darwin souligne que l'analyse des expressions du visage ne peut être réduite à l'effet d'une stimulation forcée d'un muscle ou d'un couple de muscles peauciers. L'expression d'une émotion est beaucoup plus fine, beaucoup plus complexe et fugace. Elle met en jeu tout un ensemble de muscles peauciers pour des mouvements infimes des plis et des rides du visage. Comment réduire, par exemple en ce qui concerne la tristesse, une telle expression à la seule contraction du muscle triangulaire des lèvres (fig 4) ? Il y a loin de l'expression naturelle à la caricature d'une stimulation électrique. Mais les critiques de Darwin vont plus loin et portent sur l'interprétation que Duchenne a donnée de l'organisation de l'ensemble des muscles du visage. Pour Duchenne, tout cela est le résultat du travail du Créateur, sinon de sa divine fantaisie. Pour Darwin, tout cela est le résultat d'une très longue évolution : la plupart des mouvements de l'expression ont été acquis graduellement jusqu'à devenir « instinctifs ». Si les expressions humaines des émotions sont sensiblement les mêmes à travers le monde entier (ce qu'il s'est employé à démontrer), s'il y a tant de parenté entre les mimiques et les comportements des grands singes et les nôtres, on peut penser que toutes les « races » humaines descendent d'une seule et même souche lointaine. Darwin aurait mis un grand point d'exclamation dans la marge du livre de Duchenne lorsque celui-ci évoque l'origine « divine » de l'ensemble des



Figure 5
Illustrations issues du livre de Darwin, « L'expression des émotions chez l'homme et les animaux », reproduisant des photographies sur l'expression du chagrin, empruntées à Duchenne.

muscles du visage. Il a dégagé de leur étude trois principes de base : un « principe de sélection des habitudes utiles », un « principe de l'antithèse » quand l'état d'esprit est directement inverse et un « principe d'action directe » du système nerveux, indépendant de la volonté et même des habitudes. Qu'en est-il de l'interprétation des résultats des expériences de stimulation ? Darwin relève que si ses propres interprétations ont coïncidé avec celles de Duchenne, c'est qu'il en avait lu les légendes en même temps qu'il voyait les photos. Alors que s'ils montraient ces photos sans explication à d'autres personnes, elles pouvaient faire l'objet de jugements très différents. Cette difficulté d'interprétation doit amener à une autre critique majeure. La reconnaissance de la signification d'une mimique provoquée par une stimulation des muscles du visage n'est pas émise par la personne dont le visage est stimulé, mais par l'expérimentateur. **Ce dernier en réfère à sa propre expérience et non à celle du sujet.** Or la personne aurait parfaitement pu s'observer dans un miroir et analyser elle-même l'expression d'effroi, de haine, de joie, de chagrin ou de tristesse que Duchenne cherchait à reproduire. Ce qui n'a pas été le cas. Tous les travaux de Duchenne et de Darwin ont donc permis d'éclairer les mécanismes de l'expression faciale, mais ils ne nous renseignent pas sur le sentiment que la personne ressent ou peut ressentir en voyant son expression se modifier.

Le regard sur eux-mêmes des artistes

Il faut donc se tourner vers une autre approche pour tenter de répondre à la question concernant le rôle des modifications de notre visage sur notre humeur, notre comportement et notre personnalité.

L'approche venant à l'esprit est d'aller voir du côté des meilleurs analystes des expressions du visage, c'est-à-dire les peintres, les dessinateurs et les sculpteurs. Ce n'est pas très original, puisque c'est ce qu'ont fait Charles Bell, Camper, Duchenne et Darwin. Il m'a paru intéressant d'aller voir du côté des artistes qui ont peint leur autoportrait.

Qu'est-ce qui pousse un peintre à reproduire les traits de son propre visage ? Que ressent le peintre lorsqu'il se retrouve face à son miroir, face au portrait qu'il a réalisé (fig 6) ? Peut-on en tirer quelque information ? De ce que j'ai lu, les experts en peinture considèrent l'autoportrait comme un genre tout à fait à part, ou même plutôt qu'un genre, un signe, un

message. Dans un autoportrait, la peinture est en quelque sorte orpheline. Un autoportrait est à la fois un déni et un défi. Le miroir, intermédiaire nécessaire, est comme escamoté : « Ce portrait me regarde, et par les regards échangés, prend part au portrait lui-même... Ce que le portrait du peintre donne à voir, c'est le regard même,... avec toujours une part irréductible qui échappe. » Est-ce parce qu'il ne pourrait y avoir de portrait de peintre par lui-même sans qu'il n'y ait de place pour le doute ou pour d'invérifiables hypothèses ? Sur le chevalet, le portrait est achevé : le peintre regarde le portrait, puis le miroir, de nouveau le portrait, encore le miroir... Peut-être alors, cette épreuve terminée, se lève-t-il et va-t-il remettre le miroir à sa place habituelle. On range le spéculum (on parle volontiers pour les autoportraits de peinture spéculaire). L'autoportrait interpelle, mais la seule réponse est le portrait lui-même. Le peintre ne peint pas son visage, mais son âme. Voilà donc une

porte d'entrée très intéressante. Il n'est qu'à consulter l'histoire des autoportraits.

Les tout premiers autoportraits se retrouvent dans les enluminures des manuscrits médiévaux. Le premier autoportrait bien individualisé serait celui de Jehan Fouquet, un petit médaillon peint vers 1450 (à Blois ?), d'une dizaine de centimètres de haut, mais diablement expressif. A la même époque, à Florence, Filippino Lippi se représente dans un tableau de grande dimension (Saint Pierre et Saint Paul devant le Proconsul) (fig 7). L'esquisse de son autoportrait, d'une grande finesse, a été préservée. Elle est d'une facture très pure, le peintre n'existe que par l'œuvre qu'il a laissée, pas un mot, pas un attribut : équivalent d'une simple signature.

Quelques années plus tard, cet anonymat se lève : la tête tranchée du Goliath que porte David est celle de l'auteur du tableau, le Caravage. Dès lors les peintres vont souvent figurer dans leurs tableaux. Au début, dans un détail, comme Jan Van Eyck, se représentant dans une lanière de cuir du bouclier de saint Georges dans le tableau de la Madone au Chanoine van der Poele ou comme Sandro Botticelli dans l'Adoration des Mages. Raphaël se représente



Figure 6
Le peintre peignant son autoportrait
(Johannes Gumpels, 1646).



Figure 7
Autoportrait de Filippino Lippi (vers 1485).



Figure 8
Autoportrait de Rembrandt (1657).

dans l'Ecole d'Athènes (1508) et se voit à l'égal des grands penseurs et philosophes. Velasquez se représente en pied en train de peindre dans les Ménines : ce ne sont encore, essentiellement, que des signatures.

Avec Dürer, l'autoportrait devient tableau, en toute gloire et richesse, avec vêtements de soie galonnés d'or : le peintre se veut l'égal des plus grands. Ici s'affirme non seulement l'identité du peintre, mais la volonté de dire la primauté de la peinture dans l'échelle des Arts. Avec Rembrandt, l'autoportrait va atteindre un sommet (fig 8). Rembrandt en aurait peint près d'une centaine entre 1625 et 1669. Parfois, il se cache sous une identité biblique, mais plus souvent, le tableau se résume à son seul visage. Le spectateur est alors uniquement subjugué par le poids de sa présence, par la tension particulière qui se dégage du tableau. Rembrandt n'est jamais aussi impressionnant que lorsqu'il se livre sans fard, sans aucune allusion symbolique, sans complaisance aucune. Dans son autoportrait de 1657, tout est massif, dur, le regard est aux aguets. Mais lui, Rembrandt, quel est son sentiment profond devant son autoportrait ? C'est, selon Michel Guérin, plus que de l'étonnement, c'est presque un effarement de se voir ainsi représenté, comme s'il se voyait parvenu de l'autre côté des choses. De fait, dans l'un de ses dessins, effectué alors qu'il était beaucoup plus jeune, il s'est représenté les yeux hagards. Rembrandt anticipe, de près de trois siècles, ce que deviendront les autoportraits (fig 9).



Figure 9
Autoportrait aux yeux hagards (Rembrandt, 1630).

En attendant, en ce XVII^e siècle, les autoportraits se multiplient, à la gloire du peintre, sans le moindre humour ni la moindre dérision. On pose pour soi-même. Charles Le Brun (peintre du roi Louis XIV), le premier à faire connaître une méthode pour apprendre à dessiner les passions devant l'Académie royale, se peint et offre la toile au Grand Duc de Toscane, Cosme III. Tout cela eut le don d'énerver profondément son

rival, Pierre Mignard, qui lui succédera dans la charge de peintre du roi. Cependant, il fera aussi son propre portrait. Au siècle des Lumières, il y aura encore de belles rencontres, déjà moins ostentatoires, comme celle de Jean-Baptiste Chardin ou de

Madame Vigée-Lebrun. On se trouve intéressant ou belle. Quel autre sentiment deviner derrière de tels autoportraits ?

Patatras ! Toutes ces belles manières vont être balayées par la Révolution, puis les guerres napoléoniennes. Jacques-Louis David et Francisco Goya ne cachent déjà plus leur angoisse. Il n'y a plus aucune autosatisfaction. Quelques années plus tard, on se voit comme Gustave Courbet, désespéré (fig 10) (illustration de la conférence de Le Brun sur l'effroi, mais pourquoi l'effroi ?) ou blessé, avec deux trous rouges au côté droit (peint en 1844 et retouché



Figure 10
Portrait de l'artiste, dit le « désespéré » (Gustave Courbet, 1843).

dix ans plus tard pour faire écho au poème d'Arthur Rimbaud). L'œil du peintre va devenir encore plus dur avec, par exemple, les autoportraits de Van Gogh à l'aube de la crise terrible qu'il traverse à la fin de sa vie.

Avec Edvard Munch, la transition est à nouveau brutale, brutale comme l'est sa peinture où la mort et la folie rôdent. Sur son autoportrait de 1895, le regard est comme vide et pour que l'on ne s'y trompe pas, il fait figurer en dessous des os du squelette (fig 11, p 10). Dans une période toute récente, avec Francis Bacon, l'analyse se fait soudain encore plus violente. On connaît la vie dramatique du peintre irlandais. Il aurait avoué avoir fait beaucoup d'autoportraits parce qu' autour de lui, les gens mourraient « comme des mouches » et qu'il ne restait personne d'autre à peindre que lui. Pour la première fois dans l'histoire de l'autoportrait, le visage est déformé, torturé, et même annihilé. « Je déteste mon propre visage », avoue-t-il (fig 12, p 10). La même décrépitude sera voulue par Lucian Freud qui n'aimait guère qu'on lui rappelle qu'il était le petit-fils de Sigmund.

Ce long et très rapide survol de l'histoire de l'autoportrait montre que la représentation de son propre

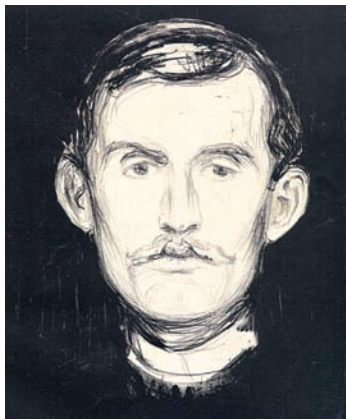


Figure 11
Autoportrait d'Edvard Munch (1895).

travail est le tableau lui-même. Pour tenter d'aller un peu plus loin, il fallait pouvoir interroger l'auteur d'un autoportrait. C'est ce qu'il m'a été donné de faire, grâce à un artiste très connu auquel me liait une grande amitié. Il est l'auteur d'un autoportrait sans concession figurant en tête d'un ouvrage réalisé pour une de ses récentes expositions (fig 13, p 11). Il m'a livré deux remarques importantes, sinon quelque peu contradictoires. La première est que toute œuvre peinte, tout dessin, peut être considéré comme un autoportrait. Même chez un peintre abstrait comme Pollock, un tableau peut être lu comme une représentation de lui-même. La seconde remarque est qu'une fois en cours de réalisation, un autoportrait est en quelque sorte dépersonnalisé, comme peut l'être un modèle vivant devant un peintre débutant. Coup du destin, cet artiste réputé et très célèbre, entre autres pour les bandes dessinées dont il est l'auteur, signe celles-ci du nom « Moebius ». Ceci va introduire la troisième partie de cet exposé.

Retour à la pathologie

Deux voies d'approche du regard sur soi ont été explorées : la voie physiologique, permettant de mieux comprendre la mécanique neuromusculaire de l'expression des passions, des émotions sur notre visage ; la voie artistique, révélant l'amplitude des sentiments que peut provoquer la vision de notre propre visage. Il faut maintenant revenir à la pathologie, à une approche neuropsychologique de la perception des modifications de notre propre visage. Au départ, la littérature ne me paraissait pas très riche, notamment dans les traités de neurologie où l'on s'intéresse essentiellement aux atteintes nucléaires ou tronculaires responsables des atteintes faciales.

Le premier article retrouvé avait trait au syndrome

de Moebius. Ce syndrome congénital rare comporte une paralysie faciale bilatérale entraînant un manque complet d'expression du visage, souvent associée à une paralysie bilatérale de l'abduction des yeux. Réalisée en 2007 et incluant 22 adultes, une première étude allemande avait mis en évidence, chez les sujets atteints de ce syndrome, une fréquence supérieure à la normale de traits psychologiques d'inhibition, d'introversion et de sentiments d'infériorité avec une tendance accrue à la dépression et à la perte de toute joie de vivre. Une seconde étude, menée en 2009 aux Etats-Unis à l'université de San Francisco (Bogart K.R. et Matsu- moto D., 2010) a permis de recruter 27 personnes, le groupe contrôle étant formé d'étudiants et de professeurs de cette université. Tous ont été testés selon des échelles d'anxiété et de dépression clas- siques et dûment validées. Y était joint un question- naire sur la communication et l'expression faciale établi dans la ligne des travaux menés par Ekman (traducteur et exégète aux Etats-Unis des travaux de Duchenne et de Darwin).

Les résultats de cette dernière étude ont été très clairs : il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes concernant la tendance à l'anxiété et à la dépression, aucune différence non plus quant à la satisfaction de vivre. Mais, était observée une différence significative dans la compé-



Figure 12
Autoportrait de Francis Bacon (1973).

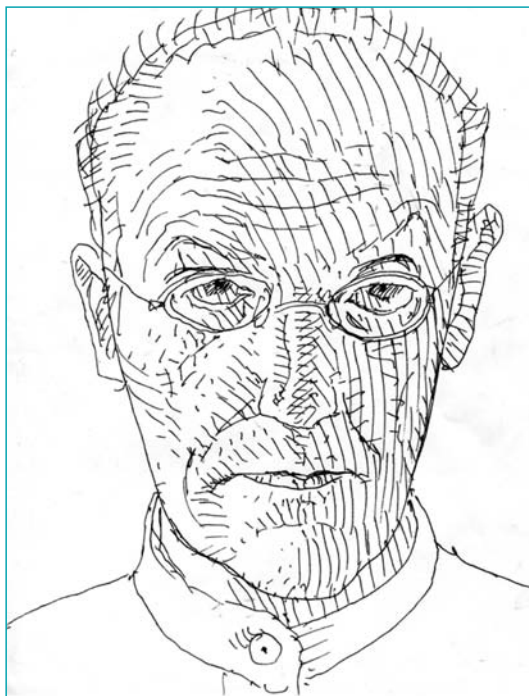


Figure 13
Autoportrait de Jean Giraud (Moebius).

tence sociale avec une moindre confiance en soi et une perception de moindre assurance en « situation sociale ». Les résultats étaient donc en contradiction avec l'étude allemande. Cela suggérerait que les personnes atteintes du syndrome de Moebius avaient développé des stratégies de résilience et de « coping », leur permettant de maintenir un ajustement psychologique intra-personnel optimal.

Au demeurant, ce travail de l'équipe de San Francisco renvoyait à des travaux antérieurs de quelques années, portant sur un panel plus large de personnes dont l'atteinte faciale s'intégrait dans un tableau d'atteinte neuromusculaire (Van Swearingen J.M. et al, 1999). Sur 29 patients adultes atteints de paralysie faciale d'origines diverses, des symptômes dépressifs étaient présents, en général modérés

chez 40% et plus sévères chez 25% d'entre eux. Le point marquant de cette étude était que les traits de l'atteinte anxieuse ou dépressive n'étaient pas liés à l'atteinte globale de la motilité faciale, mais **sélectivement liés à une atteinte précise, celle de l'incapacité à sourire.**

Cette fois, nous y étions. Nous retrouvions l'importance du sourire dans les relations interpersonnelles et les relations sociales. Si des personnes présentent une atteinte restreignant ou annihilant leur capacité de répondre à un sourire par un sourire, il peut s'ensuivre une vraie tristesse et même un état dépressif.

Conclusion

Quelles conclusions en tirer pour les personnes atteintes de dystrophie myotonique ? Elles ont certes bien des raisons d'être malheureuses, la sévérité de leur atteinte, son caractère irréversible, sa transmission possible à leurs enfants et petits-enfants, la nécessité d'une surveillance du cœur, des yeux, du sommeil, de la glycémie... Nombre de personnes atteintes de maladies neuromusculaires ont les mêmes contraintes, mais elles n'expriment pas la même tristesse sur leur visage. **La difficulté de sourire, de répondre à un mot ou à un regard par un sourire est sans doute en soi un facteur additif de tristesse.** Cela devra être confirmé par d'autres études, car la prise en charge de ces personnes devra désormais prendre en compte cette déficience.

En fait, le seul endroit où j'ai trouvé un écho à ma question se trouve dans un livre tout récent sur la dystrophie myotonique. Il s'agit d'un chapitre rédigé par l'animatrice d'un groupe de soutien, Shannon Miller Lord, elle-même atteinte. Elle cite un propos de la fondatrice du groupe britannique, Margaret Bowler : « *Myotonic Dystrophy is such a sad disease.* ». J'étais très heureux de cette confirmation. Dans ce domaine, il faut donc savoir sourire pour deux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Batten F.E. et Gibb H. P., « *Myotonia atrophica* », Brain, 1909, 32 : 187-205
 Bogart K.R. et Matsumoto D., Cleft Palate Craniofacial Journal, 2010, 47 : 134-42
 Bonafoux P., « *Les Peintres et l'autoportrait* », 1 vol., Editions d'Art Albert Skira S.A. Genève, 1984
 Cuthbertson, 1 vol., Cambridge University Press, 1990.
 Darwin C., « *L'Expression des émotions chez l'Homme et les Animaux* », traduction de S. Pozzi et R. Benoît, 2^e édition, C. Reinwald & Cie, Paris, 1877
 Duchenne (de Boulogne) G.B., « *Mécanisme de la Physiologie*

- humaine ou Analyse électrophysiologique de l'Expression des Passions* », 2^e édition, J.B. Baillière & fils, Paris, 1876
 Ekman P., « *Duchenne and Facial Expression of Emotion* », in the Mechanism of Human Facial Expression, edited by R. Andrew Giraud J., « *Moebius* », communication personnelle
 Guérin M., « *La Peinture effarée, Rembrandt et l'autoportrait* », 1 vol., Editions de la Transparence, 2011
 Rideau Y. et al, Sem Hôp Paris, 1998, 74 : 1003-17
 Sylvester D., « *Francis Bacon à nouveau* », 1 vol., André Dimanche Editions, 2006
 Van Swearingen J.M. et al, *Aesthet Plast Surg*, 1999, 23 : 416-23

Remerciements

A celles et à ceux qui m'ont aidé à élaborer cet article :
 Dominique Fagnart,
 Christine Delaporte,
 Sylviane Deraeve,
 Jean Giraud (Moebius),
 Marcela Gargiulo,
 Norma B. Romero,
 Favienne Borsato-Levy,
 Andrée Rouche.

Rhabdomyolyses de l'enfant : nouveautés diagnostiques sur le métabolisme lipidique

PASCALE DE LONLAY, CHRIS OTTOLENGHI, YVES DE KEYZER, NORMA BEATRIZ ROMERO

Les défauts de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras et les déficits en lipine-1 sont les deux principales causes de rhabdomyolyse « congénitale » chez l'enfant. Les causes plus rares sont les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale et les glycogénoses musculaires (Dubowitz, 1995 ; Tein, 1990 ; Tonin, 1990), ainsi que des anomalies de protéines constitutives du muscle squelettique, comme certaines dystrophies musculaires et en particulier les dystrophinopathies. Les rhabdomyolyses correspondent à la destruction de fibres musculaires striées squelettiques. Elles sont liées à un défaut de production ou d'utilisation d'ATP (Tein, 1999 ; Tonin, 1990).

Les acides gras sont une source importante d'énergie chez l'homme. Ils ont surtout deux origines, l'alimentation et les triglycérides stockés dans les adipocytes, la synthèse *de novo* étant limitée.

La voie de catabolisme des acides gras est principalement leur bêta-oxydation dans les mitochondries, laquelle constitue une source d'énergie majeure dans de nombreux tissus (en particulier le muscle et le cœur) pour la production d'ATP se faisant principalement par la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM). La synthèse des enzymes de la bêta-oxydation des acides gras et la chaîne respiratoire mitochondriale sont régulées par de nombreux facteurs transcriptionnels.

Les lipidoses musculaires sont définies par une accumulation de contenu lipidique dans les fibres musculaires avec un aspect de vacuolisation du cytoplasme mis en évidence par les colorations de routine.

Ces myopathies peuvent s'inscrire dans le cadre de maladies de la bêta-oxydation mitochondriale, notamment dans leurs formes à expression tardive. Cependant, elles peuvent aussi être liées à des mutations de gènes appartenant à d'autres voies métaboliques, particulièrement les « *neutral lipid storage diseases* » par mutations des gènes *ABHD5* ou *PNPLA2* et les déficits en lipine-1 (gène *LPIN1* codant la phosphatidate phosphatase LPIN1), nouvelles myopathies lipidiques du jeune enfant (revue : Laforêt *et al*, 2010 ; Michot, 2012).

Les défauts de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (OAG) et les déficits en lipine-1 sont les deux principales causes de rhabdomyolyse « congénitale » chez l'enfant, survenant de façon épisodique avec normalisation des enzymes musculaires (CPK).

Les défauts de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras

Les défauts de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras sont à l'origine d'au moins 12 maladies rares pouvant entraîner des décompensations métaboliques sévères. Une des caractéristiques importantes de ces maladies est qu'il s'avère possible de les prévenir par des mesures essentiellement diététiques. Les symptômes apparaissent à des âges variables et sont souvent associés à des états de catabolisme comme lors de la naissance, d'une infection virale, d'un état de stress physiologique ou d'une activité physique prolongée.

Suivant le déficit spécifique impliqué, les patients peuvent souffrir d'hypoglycémies hypocétotiques au cours d'un jeûne prolongé ; développer une cardiopathie, une rhabdomyolyse (normalisation des enzymes musculaires au décours) et/ou des douleurs musculaires à l'effort sans repos « réparateur », une dysfonction hépatique ou d'autres pathologies pouvant conduire à la « mort subite ». Des neuropathies et des rétinopathies pigmentaires sont observées dans certaines de ces maladies.

• Le profil des acylcarnitines

Le développement relativement récent d'un outil diagnostique « puissant » a révolutionné le diagnostic des déficits de l'OAG. Il s'agit du profil des acylcarnitines avec détection par spectrométrie de masse en tandem, dans le plasma et dans la plupart des tissus et des milieux biologiques.

Le profil des acylcarnitines peut non seulement identifier les formes cliniques habituelles des déficits de l'OAG, mais peut aussi distinguer, par un seul dosage, toutes les maladies connues appartenant à cette classe.

Le profil spécifique à chaque déficit de l'OAG sera

Pascale de Lonlay
Chris Ottolenghi
Yves de Keyzer

Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes

Norma Beatriz Romero

Institut de Myologie, Unité de Morphologie Neuromusculaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Contact

pascale.delonlay@nck.aphp.fr

identifié sur la base de critères consensuels de concentration relative des acylcarnitines de longueurs de chaîne différentes (Schaefer *et al*, 1995 ; Ventura *et al*, 1999 ; Tyni *et al*, 2002 ; Schulze-Bergkamen *et al*, 2005 ; Law *et al*, 2007) :

- soit une anomalie sur toutes les longueurs de chaîne pouvant être augmentées (MAD) ou diminuées (CPT1) d'une façon globale ;

- soit une anomalie limitée à un nombre restreint de longueurs de chaîne : courte (déficit en SCAD), moyenne (déficit en MCAD) ou longue (6 déficits possibles chacun ayant un profil spécifique, sauf pour la translocase et la CPT2, qui ont un profil semblable). La confirmation diagnostique se fera par les études moléculaires, notamment sur les gènes codant les 6 enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras à chaînes longues (CPT1A, CACT/SLC25A20, CPT2, VLCAD/ACADVL, LCHAD/HADHA, et HADHB) ainsi que sur le transporteur de la carnitine (SLC22A5) (Boutron *et al*, 2011).

Cependant, le profil des acylcarnitines plasmatiques a parfois une sensibilité et une spécificité insuffisantes dans le cadre du diagnostic des déficits touchant le métabolisme des acides gras à chaîne longue (Gregersen *et al*, 2008). De ce fait, le diagnostic final nécessite la réalisation de tests de charge.

Il existe deux types de test :

- une analyse du flux global, impliquant de mettre des cellules en présence d'une charge in vitro de précurseurs marqués avec des isotopes radioactifs (Carbone 14 ou tritium), par exemple le palmitate et de quantifier la production de CO² radioactive (Schaefer *et al*, 1995 ; Ventura *et al*, 1999 ; Tyni *et al*, 2002 ; Schulze-Bergkamen *et al*, 2005 ; Law *et al*, 2007) ;

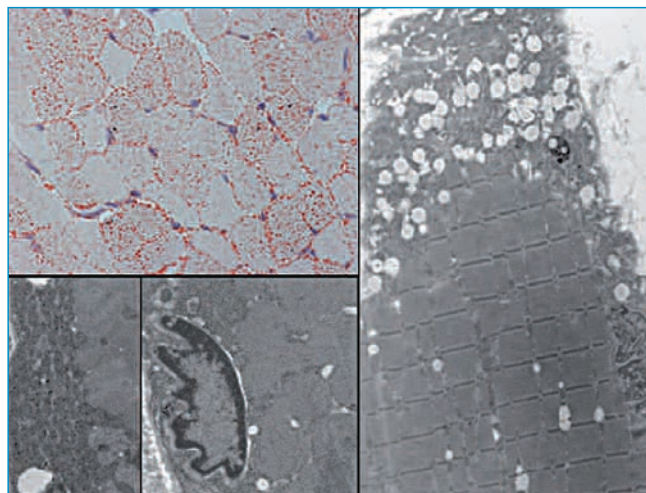
- une charge en précurseurs non-marqués ou marqués avec des isotopes stables (palmitate deutéré), produisant des dérivés spécifiques (acylcarnitines à longueur de chaîne différente) en fonction de l'étape enzymatique où la voie est bloquée, suivie d'un dosage des acylcarnitines (Dessein *et al*, 2009).

Il a été montré que le dosage des acylcarnitines est plus sensible que l'analyse du flux global pour identifier des anomalies d'intérêt clinique (Ventura *et al*, 1999 ; Law *et al*, 2007). Ce test semble donc avoir une sensibilité diagnostique remarquable. Néanmoins, certains déficits modérés ne sont détectés par aucune méthode d'orientation diagnostique.

Déficits de l'OAG : des pistes thérapeutiques

Des traitements par les fibrates et le resvératrol agissant sur les PPARs et PGC-1 α ont montré leur efficacité dans des déficits partiels de l'OAG (Djouadi *et al*, 2005 ; Bonnefont *et al*, 2010 ; Bastin *et al*, 2011). Concernant le déficit en CPT2, les premières expériences menées sur fibroblastes de patients ont démontré que l'addition de 400 μ M de Béfizal (BZ) dans le milieu de culture pendant 48h pouvait normaliser l'oxydation du palmitate tritié, liée à une augmentation de CPT2 et donc de l'activité enzymatique CPT2 résiduelle. L'effet correcteur du BZ a été reproduit dans plusieurs souches porteuses de mutations dites « modérées », compatibles avec la production d'une enzyme mutée possédant une activité résiduelle. Les résultats "pré-cliniques" obtenus sur le déficit en CPT2 ont conduit à l'organisation d'un essai clinique de BZ dans la forme myopathique du déficit. Les résultats les plus spectaculaires ont été une augmentation très significative des capacités d'oxydation des acides gras à chaînes longues par les mitochondries isolées du muscle des patients, ainsi qu'une augmentation du niveau des ARNm de la CPT2, après traitement par BZ. Sur le plan clinique, une amélioration de la condition physique des patients est observée après traitement : en particulier, augmentation de la durée et de l'intensité des efforts physiques associée à une diminution de la douleur musculaire (Bonnefont *et al*, 2010).

Figure 1
Histologie du muscle d'un patient porteur de deux mutations dans le gène LPIN1. Noter la lipídose musculaire et les agrégats mitochondriaux.



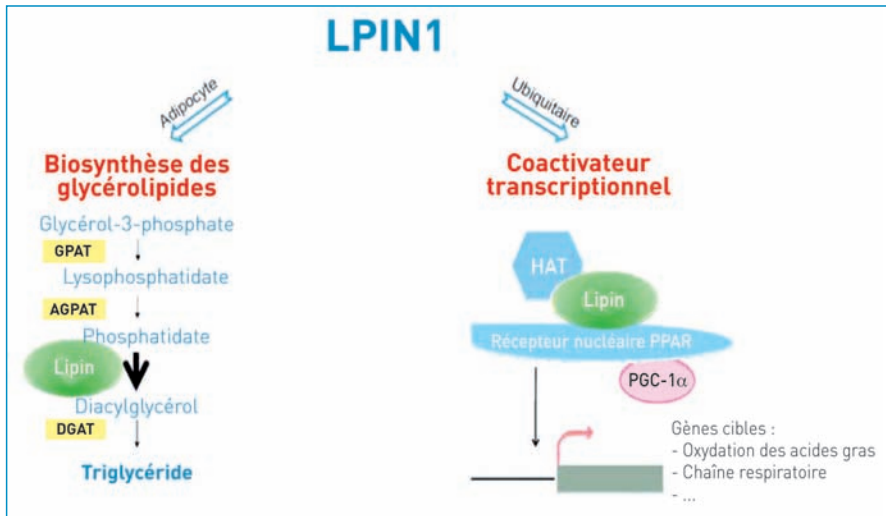


Figure 2

Représentation schématique des deux fonctions de lipine 1 :

enzyme phosphatidate phosphatase 1 et co-activateur transcriptionnel.

Lorsque ces méthodes sont négatives et s'il existe toujours une suspicion clinique, il faut savoir demander une analyse moléculaire voire des études enzymologiques ciblées, ces dernières étant souvent très lourdes à mettre en œuvre (Wanders *et al*, 2010).

Les déficits en lipine-1

Les déficits en lipine-1 ont été identifiés grâce à l'étude d'une famille consanguine (Zeharia *et al*, 2008) avec transmission récessive autosomique. Ils miment les déficits de l'OAG dans leur présentation musculaire avec un tableau clinique probablement plus sévère et un risque vital plus élevé au moment des rhabdomyolyses. Ces dernières sont déclenchées par la fièvre, l'effort ou une anesthésie générale et débutent en général précocement avant l'âge de 6 ans (Michot *et al*, 2010). L'examen clinique, la force musculaire comprise, est généralement normale en dehors des accès. Il est noté une éventuelle fatigabilité à l'effort chez les adultes, à l'inverse des souris *fld* ou *fatty liver dystrophy* (Peterfy *et al*, 2001) présentant une lipodystrophie, une stéatose hépatique, une neuropathie périphérique (Langner *et al*, 1991), une hypertriglycéridémie, une diminution de la résistance à l'insuline (Peterfy *et al*, 2001) et une forte mortalité. Les CPK sont normales ou sub-normales en dehors des accès, alors que durant ceux-ci, elles sont supérieures à 20 000 U/l (N<150), atteignant parfois 1 000 000 U/l avec un risque vital important par trouble du rythme cardiaque (Michot *et al*, 2012 ; Bergounioux *et al*, 2012). L'histologie musculaire des patients est soit normale, soit modérément perturbée : teneur augmentée de

gouttelettes lipidiques, prédominance des fibres de type I, atrophie des fibres de type II et rarement agrégats mitochondriaux avec *ragged-red fibers* (Michot *et al*, 2012) (fig 1, p 13). Au moment du décès documenté d'un enfant, une stéatose hépatique et une augmentation du nombre d'adipocytes cardiaques ont pu être mises en évidence (Bergounioux *et al*, 2012), alors que les échographies hépatiques, les échocardiographies et les IRM cardiaques sont normales entre les accès de rhabdomyolyse. Compte tenu de la sévérité de ces épisodes de rhabdomyolyse, un protocole de réanimation très strict doit être observé avec, en particulier, la possibilité d'une épuration extra-rénale en cas

de trouble du rythme cardiaque, même si celui-ci n'est pas associé à une hyperkaliémie ni à des taux de CPK importants (de Lonlay et Hubert, sous presse). Un apport énergétique suffisant, la prévention de l'hyperkaliémie et de l'insuffisance rénale doivent être assurés.

La plupart des mutations retrouvées dans l'ensemble des séquences codantes du gène entraînent un codon stop prématuré, à l'exception d'une délétion intra-génique en phase de l'exon 18, identifiée de façon récurrente chez les patients d'origine caucasienne. La recherche de mutations dans le gène *LPIN1* peut donc être débutée par une *long range* PCR encadrant l'exon 18 (Michot *et al*, 2010).

La protéine lipine-1, fortement exprimée dans les tissus adipeux et les muscles squelettiques, est caractérisée par une double fonction : biosynthèse des phospholipides et des triglycérides (enzyme phosphatidate phosphatase 1 ou PAP1) et co-activation transcriptionnelle d'un grand nombre de gènes impliqués dans le métabolisme énergétique, comme les facteurs nucléaires PPAR α , PGC-1 α . Ces derniers régulent l'expression de nombreux gènes du métabolisme énergétique intervenant dans l'OAG et la CRm (Donkor *et al*, 2008 ; Finck *et al*, 2006) (fig 2). La protéine a deux domaines conservés : N-LIP, dans la région amino-terminale et C-LIP, dans la partie carboxy-terminale incluant les acides aminés 674 à 830 et contenant les motifs consensus correspondant aux fonctions enzymatique et de co-activateur transcriptionnel (Reue *et al*, 2008). La localisation de la protéine est double, cytoplasmique et nucléaire, du fait de sa double fonction (Peterfy *et al*, 2005). Les épisodes de rhabdomyolyse pourraient être dus à un déficit énergétique secondaire au déficit en lipine-1, exacerbé par un état inflammatoire.

Conclusion

Les déficits de l'OAG et en lipine-1 sont deux causes majeures de rhabdomyolyse, potentiellement déclenchées par la fièvre. Une rhabdomyolyse sévère du jeune enfant doit conduire à l'étude du profil des acylcarnitines plasmatiques, voire à un test de charge pour l'étude de l'OAG. Face à un profil normal, le gène *LPIN1* doit être étudié avant toute biopsie musculaire, d'autant qu'il existe une normalisation du taux de CPK après l'épisode de rhabdomyolyse (fig 3).

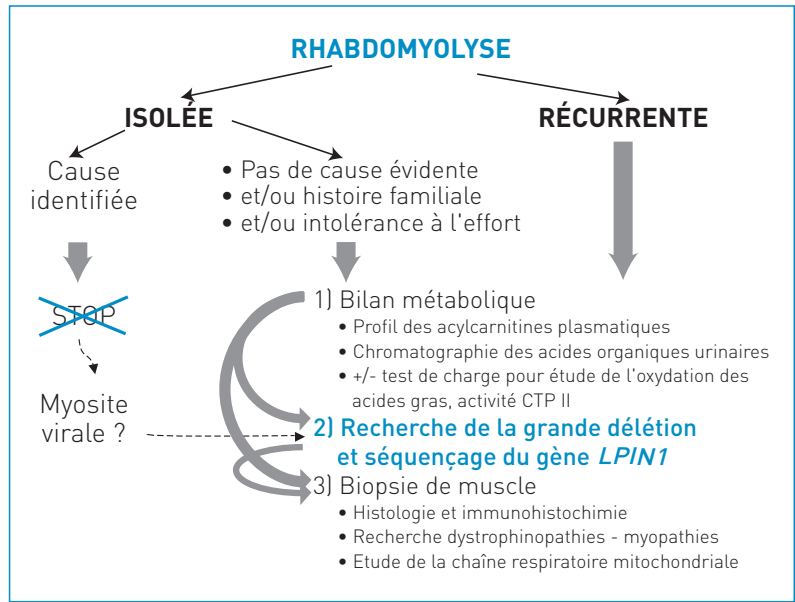


Figure 3 Arbre décisionnel proposé pour l'exploration des rhabdomyolyses sévères du jeune enfant.

LEXIQUE

- ABHD5**, *abhydrolase domain-containing 5*
- PNPLA2**, *patatin-like phospholipase domain-containing protein 2*
- CPT1A**, *carnitine palmitoyl transférase de type 1A*
- CACT/SLC25A20**, *solute carrier family 25 [carnitine/acylcarnitine translocase, member 20]*
- CPT2**, *carnitine palmitoyl transférase de type 2*
- VLCAD/ACADVL**, *very long chain acyl-CoA dehydrogenase*
- LCHAD/HADHA**, *long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase et hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase, alpha submit*

- HADHB**, *hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase/enoyl-CoA hydratase, beta submit, solute carrier family 22 [organic cation transporter], member 5*
- MAD**, *myoadénylate désaminase et SCAD, short chain acylCoA dehydrogenase*
- PPARα**, *peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*
- PGC-1α**, *peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1 alpha*
- SCAD**, *short chair acylcoa dehydrogenase*

REFERENCES

Bastin J. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2011, 20[10] : 2048-57
 Bergounioux J. *et al*, *J Pediatr*, 2012, 160 : 1052-4
 Bonnefont J.P. *et al*, *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88[1] : 101-8
 Boutron A. *et al*, *Mol Genet Metab*, 2011, 103 : 341-8
 De Lonlay P. et Hubert P., « *Prise en charges des détreesses métaboliques* », Editions Springer, 2012, sous presse
 Dessein A. F. *et al*, *Clin Chim Acta*, 2009, 406 : 23-6
 Djouadi F. *et al*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90[3] : 1791-7
 Donkor J. *et al*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 : 233-39
 Finck B.N. *et al*, *Cell Metab*, 2006, 4 : 199-210
 Gregersen N. *et al*, *J Inherit Metab*, 2008, 31[5] : 643-57
 Laforêt P. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20[11] : 693-700
 Langner C.A. *et al*, *J Biol Chem*, 1991, 266[18] : 11955-64

Law L.K. *et al*, *Clin Chim Acta*, 2007, 382[1-2] : 25-30
 Michot C. *et al*, *Hum Mutat*, 2010, 31[7] : E1564-73
 Michot C. *et al*, *J Inherit Metab Dis*, 2012 (Apr 6)
 Peterfy M. *et al*, *J Biol Chem*, 2005, 280 : 32883-9
 Peterfy M. *et al*, *Nat Genet*, 2001, 27 : 121-4
 Reue K. *et al*, *J Lipid Res*, 2008, 49 : 2493-503
 Schaefer J. *et al*, *Pediatr Res*, 1995, 37[3] : 354-60
 Schulze-Bergkamen A.J.G. *et al*, *Pediatr Res*, 2005, 58[5] : 873-80
 Tein I. *et al*, *Review Semin Perinatol*, 1999, 23[2] : 125-51
 Tonin P. *et al*, *Ann Neurol*, 1990, 27[2] : 181-5
 Tyni T.M. *et al*, *Pediatr Res*, 2002, 52[1] : 64-70
 Ventura F.V. *et al*, *Clin Chim Acta*, 1999, 281[1-2] : 1-17
 Wanders R.J. *et al*, *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33[5] : 479-94
 Zeharia A. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2008, 83[4] : 489-94

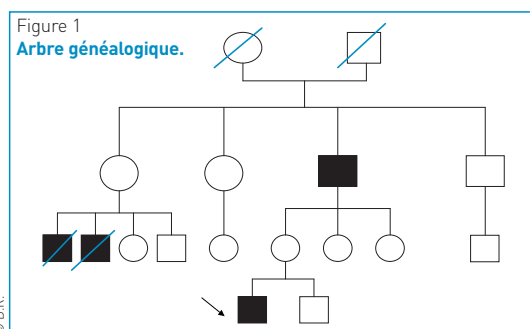
Myopathie liée au gène *FHL1* : grande variabilité phénotypique intrafamiliale

JEAN-MARIE CUISSET *et al*

Situé sur le chromosome X, le gène *FHL1* est en cause dans plusieurs présentations cliniques de myopathies associées à une atteinte cardiaque d'apparition le plus souvent différée. Une observation pédiatrique de myopathie à début infantile, d'expression clinique modérée, comportant des mollets d'aspect très hypertrophique, liée à une mutation du gène *FHL1* est rapportée. La biopsie musculaire n'objectivait que des fibres musculaires de taille irrégulière et un immunomarquage de l'alpha-dystroglycane diminué. Il en résulte qu'une myopathie à début pédiatrique, d'expression clinique modérée avec hypertrophie nette des mollets, sans anomalie majeure à la biopsie musculaire doit faire discuter l'étude du gène *FHL1*, surtout s'il existe des antécédents familiaux de myopathie avec cardiomyopathie et si une transmission liée à l'X est évoquée.

Observation

Né le 24 janvier 2006, Pierre R. est adressé, dans le service de neuropédiatrie à l'âge de 5 ans, pour des troubles de la marche et une fatigabilité à la marche prolongée apparus vers l'âge de 3 ans. L'interrogatoire révèle des antécédents familiaux (fig.1). Le



grand-père maternel est atteint d'une dystrophie musculaire, entraînant une démarche camptocormique, ayant débuté vers l'âge de 40 ans. La biopsie musculaire a montré une formule dystrophique : inégalité de tailles des fibres, centralisations nucléaires, fibrose interstitielle débutante. Deux oncles maternels présentant une myopathie avec cardiomyopathie hypertrophique, apparue vers l'âge de 30 ans, sont décédés d'un trouble du rythme paroxystique vers l'âge de 40 ans. Avaient été observée une amyotrophie marquée des quadriceps et de la loge postérieure des cuisses et des jambes, les créatine phosphokinases (CPK) plasmatiques étant modérément augmentées (3 fois la normale). Pour ces deux patients, les études en biologie moléculaire ont éliminé l'hypothèse d'une dystrophie mototonique de type 1 [DM1] ou de type 2 [DM2] et l'imputabilité des gènes de la lamine A/C et de LAMP2 (*lysoso-*

mal-associated membrane protein 2). Concernant les antécédents personnels, la grossesse s'est déroulée sans problème particulier. L'accouchement eutocique en présentation céphalique a eu lieu à terme (37 semaines). L'Apgar était de 10 à une et cinq minutes. La première année, les acquisitions motrices ont été normales : il n'existait pas de trouble de la succion-déglutition et la marche a été acquise à 15 mois. L'examen clinique met en évidence une démarche dandinante sur la pointe des pieds, l'absence d'atteinte faciale. Les mollets présentent un aspect hypertrophique net (fig. 2). Le *testing* musculaire confirme un déficit modéré de la ceinture pelvienne (cotation : 4). Les CPK plasmatiques s'avèrent normales. L'échocardiographie n'objective aucune anomalie, éliminant toute atteinte myocardique. La biopsie musculaire, réalisée à l'âge de 5 ans et demi au niveau du quadriceps gauche, montre des fibres musculaires de diamètre et de contour irréguliers. L'immunomarquage est diminué pour l'alpha-dystroglycane. Il s'avère normal pour la dystrophine, la mérosine et le collagène 6. Des études génétiques sont entreprises, guidées par les données biopsiques musculaires et les antécédents familiaux de myopathie avec cardiomyopathie. L'analyse des gènes *FKRP* et *MYH7* est négative. L'étude du gène *FHL1* révèle une mutation faux sens c.827G>A au niveau de l'exon 8.

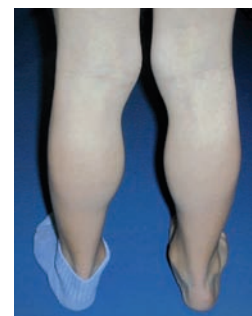


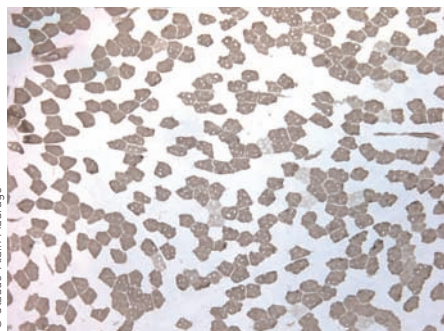
Figure 2
Pierre R., mollets hypertrophiés.

Jean-Marie Cuisset
Service de Neuropédiatrie,
Claude-Alain Maurage
Service de
Neuropathologie,
Alexandre Moerman
Service de
Génétique Clinique,
Louis Vallée
Service de Neuropédiatrie,
CHRU, Lille
Gisèle Bonne
Lucie Gueneau
UMRS 974 Inserm,
UM 76 UPMC,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie
Tanya Stojkovic
Odile Dubourg
Unité clinique,
Institut de Myologie,
Pascale Richard
Génétique Moléculaire,
Emmanuelle Lacene
Maud Beuvin
Unité de Morphologie
Neuromusculaire,
Hôpital Pitié Salpêtrière,
Paris
Contact
jm-cuisset@chru-lille.fr

Commentaire

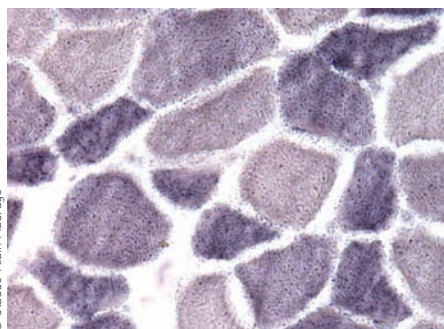
Le gène *FHL1* (*four and a half LIM domain 1*), situé en Xq26.3, code une protéine de 32 kDa exprimée essentiellement au niveau du muscle strié et du myocarde. Son implication a d'abord été établie dans la myopathie à corps réducteurs, initialement décrite par Brooke et Neville (Brooke et Neville,

Biopsie musculaire.



© Claude-Alain Meurage

La coloration des ATPases (ici réalisée à pH 4.3) montre la persistance de la répartition en mosaïque des différents types histo-enzymologiques des fibres musculaires, leur inégalité modérée de diamètre, sans excès de noyaux centralisés.



© Claude-Alain Meurage

La coloration de l'alpha-ménadione glycérophosphate deshydrogénase marque ici plus vivement les fibres de type 2. Le cytoplasme de celles-ci comporte des densifications, mais sans corps réducteur constitué.

1972). Il s'agit d'une myopathie congénitale rare, d'âge de début variable (de la période néonatale à l'âge adulte) et évolutive, dont les cas les plus sévères ont surtout été décrits chez les femmes. La biopsie musculaire objectivait des inclusions cytoplasmiques à propriétés réductrices, réagissant avec le nitrobleu de tétrazolium. En microscopie électronique, ces inclusions apparaissent de structure granulo-filamentaire parfois associée à des trousseaux de fins filaments. Ce même gène a ensuite été mis en cause dans d'autres myopathies, d'âge de début et d'évolution variables, associées à une atteinte myocardique de survenue le plus souvent différée (Cowling *et al*, 2011). Plusieurs observations de myopathies liées au gène *FHL1* ont été rapportées, de présentation clinique changeante, familiales ou sporadiques (Schessl *et al*, 2008). Les anomalies histologiques musculaires sont également fluctuantes, mais volontiers dystrophiques, associant le plus souvent : centralisation nucléaire, variation de taille des fibres, formule nécrose-régénération, fibrose interstitielle, involution adipeuse (Wilhelmsen *et al*, 1996 ; Windpassinger *et al*, 2008) et réactivité histo-chimique à la ménadione (Schessl *et al*, 2008). Le gène *FHL1* est potentiellement à l'origine de cinq variétés cliniques de myopathies associées à une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, d'apparition le plus sou-

vent différée : myopathie à corps réducteurs, myopathie scapulo-péronière, myopathie liée à l'X avec atrophie des muscles posturaux, syndrome de la colonne raide, dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (Cowling *et al*, 2011). Les formes à début très précoce (néonatal) ont souvent une évolution sévère. Celles à début plus tardif peuvent avoir une évolution beaucoup plus lente comme pour l'observation rapportée de l'enfant Pierre R.. En effet, cet enfant présente une myopathie à début infantile, de caractère familial, s'exprimant par un déficit pelvien modéré et une fatigabilité à l'effort prolongé, alliée à un aspect hypertrophique des mollets, en lien avec une mutation du gène *FHL1*. Cette observation semble aussi attester d'une importante variabilité phénotypique intrafamiliale. Elle correspond, en intégrant la présentation clinique du grand-père et des deux oncles maternels, au type « myopathie liée à l'X avec atrophie des muscles posturaux ». Cette affection débute à un âge variable, de l'enfance à l'âge adulte, plus précocement chez l'homme (âge moyen de 24 ans, *versus* 44 ans chez la femme). Elle comporte une atrophie des muscles posturaux et des muscles à contraction lente (riches en fibres de type I), une hypertrophie des muscles proximaux des membres supérieurs et des muscles à contraction rapide (riches en fibres de type II), une cardiomyopathie hypertrophique, une *scapula alata*, un rachis raide et des rétractions multiples (Windpassinger *et al*, 2008). La protéine FHL1 est principalement exprimée au niveau du muscle strié squelettique et du myocarde. Elle est localisée au niveau du sarcomère et du sarcolemme de la fibre musculaire. Elle est impliquée dans la croissance et la différenciation de la fibre musculaire, la modulation de la masse musculaire et l'assemblage du sarcomère (Schessl *et al*, 2008). Les mutations du gène *FHL1* à l'origine du phénotype « myopathie liée à l'X avec atrophie des muscles posturaux » altèrent la configuration de la portion C-terminale de la protéine (Schoser *et al*, 2009).

En conclusion, une myopathie à début pédiatrique, d'expression clinique modérée, avec hypertrophie des mollets, CPK normales, même sans cardiomyopathie ni anomalie majeure à la biopsie musculaire, doit faire évoquer l'imputabilité du gène *FHL1*, *a fortiori* si les antécédents familiaux sont compatibles avec une transmission récessive liée à l'X.

REFERENCES

- Brooke M.H. et Neville H.E., *Neurology*, 1972, 22 : 829-40
- Cowling B.S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 21 : 237-51
- Schessl J. *et al*, *J Clin Invest*, 2008, 118 : 904-12
- Schoser B. *et al*, *Neurology*, 2009, 73(7) : 543-51
- Wilhelmsen K.C. *et al*, *Ann Neurol*, 1996, 39 : 507-20
- Windpassinger C. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2008, 82 : 88-99

Atteinte cognitive dans la dystrophie musculaire de Duchenne

ISABELLE DESGUERRE

L'identification et la caractérisation précoce des troubles des apprentissages chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) permet de proposer des rééducations adaptées, des médications si besoin et d'éviter un sur-handicap. L'apport de nouvelles méthodes d'analyse morphologique cérébrale, non invasives et fiables, par l'IRM devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de ces troubles : analyse du volume des différentes structures cérébrales, en particulier le cervelet, par l'approche VBM (*Voxel Based Morphometry*) ; étude des grandes voies de connexion par l'analyse en *tracking de fibres* ; analyse de la perfusion cérébrale en *arterial spin labeling* (ASL). Une étude utilisant ces techniques, en cours à l'hôpital Necker, confirme l'implication de la région temporale et cérébelleuse dans les troubles d'apprentissage des enfants DMD. Menée chez plus de cent patients, une étude multicentrique nationale visant à évaluer l'atteinte cognitive dans la DMD est en cours d'analyse (N. Angeard, Paris V).

Incidence et description des atteintes cognitives

Depuis la description initiale de la DMD par Duchenne en 1868, un déficit cognitif a été mis en évidence : un quotient intellectuel (QI) moyen de 85 est observé chez les patients, sachant que 30% de ceux-ci présentent un QI inférieur à 70. Il existe une dissociation entre le QI verbal et le QI performance en faveur de ce dernier, contrairement à ce qui pourrait être attendu (différence de 5 à 8 points) (Cotton, 2001). Cette diminution du QI n'est pas seulement due à une carence éducative ou à l'atteinte motrice, car ce déficit cognitif n'est pas retrouvé dans d'autres dystrophies musculaires telles que les sarcoglycanopathies.

Des déficits plus spécifiques des performances verbales, de la mémoire, de la lecture et des mathématiques ont aussi été mis en évidence. En effet, l'analyse de l'empan verbal par le *digit span* et le rappel d'histoire (*story recall*) a montré un déficit pouvant refléter une anomalie primaire du langage, un trouble de la concentration ou un trouble de la mémoire de travail. Par ailleurs, les difficultés spécifiques des apprentissages comme la dyslexie, la dyscalculie et la dysgraphie, rencontrées plus fréquemment chez les patients DMD, correspondent à des anomalies dans l'apprentissage de mécanismes d'automatisme où le cervelet pourrait jouer un rôle clé. (Mehler, 2000).

Chiron *et al* (1999) ont étudié les anomalies de spécialisation hémisphérique chez des sujets atteints de dysphasie développementale *versus* un groupe contrôle composé de patients atteints de DMD. De manière surprenante, ils ont observé que les patients DMD droitiers présentaient une asymétrie

de fonctionnement entre les deux hémisphères aux dépens de l'hémisphère gauche. Les auteurs ont conclu que les difficultés d'apprentissage observées dans la DMD pourraient être reliées, comme dans les dysphasies développementales, à une spécialisation hémisphérique anormale. Les études neuropsychologiques montrant des difficultés d'apprentissage de la lecture chez les DMD pourraient abonder dans ce sens (Chiron, 1999).

Il existe une prévalence plus élevée des troubles envahissants du développement chez les patients DMD : 4/100 *versus* 1,6/1000 dans la population générale (Hinton, 2007). L'implication du cervelet dans les mécanismes autistiques a été évoquée au même titre que celle du sulcus temporal (Boddaert, 2004). L'expression prédominante des transcrits de la dystrophine dans le cervelet et les atteintes neurocognitives et psychiatriques décrites chez les patients DMD impliquent en premier lieu le cervelet (tableau 1, p 20).

Corrélation génétique/phénotype cognitif

L'absence ou la diminution des transcrits de la dystrophine dans le système nerveux, principalement dans les dendrites des cellules pyramidales du cortex et de l'hippocampe ainsi que dans les cellules de Purkinje du cervelet (Mehler, 2000), conduit à des déficits cognitifs variables.

• Rôle des transcrits de la dystrophine

La présence de délétions dans l'extrémité 3' du gène de la dystrophine entraînant la perte des isoformes distales de la dystrophine est associée à une incidence plus élevée de déficits cognitifs. Notamment les isoformes Dp140 et Dp71 de la dystrophine, dont

Isabelle Desguerre
PH, Responsable de
l'Unité de Neuropédiatrie,
Centre de référence
des maladies
neuromusculaires,
Hôpital Necker Enfants
Malades, Paris
isabelle.desguerre@
nck.aphp.fr

Tableau 1 : Transcrits de la dystrophine dans le système nerveux central

Transcrits	Cellules impliquées	Rôle et localisation
DP427-M	Cellules gliales et endothéliales	Glie et vaisseaux
DP427-C	Neurones corticaux et pyramidaux	Hippocampe (CA3) et cortex
DP427-P	Cellules de Purkinje	Cortex cérébelleux
DP140	Cils du neurone ou <i>neuropil</i> (migration neuronale)	Développement astroglial Nerf olfactif, neurohypophyse, leptoméninges et vaisseaux
DP116	Cerveau fœtal	Noyau caudé et putamen
DP71	Cellules embryonnaires souches Neurones corticaux Neurones granulaires du gyrus denté Cellules rétinienne	Neurogénèse Différentiation neuronale Plasticité synaptique Tronc cérébral, cervelet, néocortex, tige pituitaire et bulbes olfactifs

les premiers exons se situent respectivement au niveau des introns 45 et 63, sont particulièrement liées au retard mental [Desguerre, 2009 ; Daoud, 2009 ; Taylor, 2010].

Les apports de la neuro-imagerie

En 1994, Bresolin *et al* ont publié les résultats de la densitométrie d'émission de protons (PET) de fluorodéoxyglucose (FDG) montrant un hypométabolisme cérébelleux bilatéral chez les patients étudiés [Bresolin, 1994]. Une autre étude de FDG-PET, incluant 10 patients caractérisés sur le plan immunohistochimique et génétique (10 délétions, absence du détail des délétions) *versus* 17 patients adultes sains, a été menée. Elle retrouve un hypométabolisme impliquant l'aire sensitivomotrice, le néocortex temporal, le lobe temporal interne et le cervelet [Lee, 2002]. Les auteurs relient ces données obtenues en PET au fait que ces structures sont particulièrement riches en dystrophine. L'hypométabolisme observé dans ces régions correspondrait donc à l'absence de dystrophine dans ces structures [Lee, 2002].

En spectroscopie par résonance magnétique cérébrale, Tracey *et al* ont mis en évidence une augmentation des ratios Pi (phosphate inorganique)/ATP (adénosine triphosphate), Pi/PME (phosphomonoesters), Pi/PCr (phosphocréatine). Ces données correspondent à une augmentation de Pi et à une diminution de l'ATP au niveau du système nerveux central en spectroscopie du phosphore 31 ou ³¹P (cortex frontal et pariétal) chez 19 patients DMD [Tracey, 1996]. Ceci semble refléter la diminution du pool de dystrophine musculaire et cérébrale [Tracey, 1996; Rae, 1998]. Une analyse cérébrale par spec-

troscopie du proton (H¹SRM) chez 15 patients DMD a été corrélée à l'analyse neuropsychologique (Wechsler et Matrices de Raven). Les résultats ont montré un rapport Choline/NAA (N-acétyl-aspartate) significativement plus élevé au niveau du cervelet chez les patients Duchenne *versus* enfants témoins. Par ailleurs, les auteurs ont observé une association significative entre l'élévation du rapport choline/NAA dans le cervelet et les performances évaluées par le test des Matrices de Raven (MAT) impliquant la mémoire visuelle [Tracey, 1996 ; Rae, 1998].

Mécanismes de l'atteinte cognitive

• Les altérations de la neurotransmission

La dystrophine est localisée au niveau des neurones post-synaptiques du néocortex, de l'hippocampe, du cervelet et co-localise avec la sous-unité du récepteur GABA-A. Chez la souris *mdx*, il a été montré une diminution nette des sous-unités $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du récepteur GABA dans les régions, ce qui pourrait suggérer que la dystrophine jouerait un rôle important dans le *clustering* et la stabilisation des récepteurs GABA-A d'un sous-groupe de synapses inhibitrices [Graciotti, 2008].

• La désorganisation du complexe protéique associé à la dystrophine (DAG)

Elle conduit à un processus anormal de la transmission synaptique, notamment par un dysfonctionnement de l'interaction dystrophine-alpha/bêta dystroglycane. Des modifications de l'homéostasie calcique neuronale pourraient avoir d'importantes implications dans l'élaboration correcte d'un grand nombre de fonctions cellulaires, comme la libération des neurotransmetteurs, la plasticité synaptique, la transcription de gènes [Mehler, 2000].

- Les altérations de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

Il a été montré que la dystrophine jouait un rôle majeur dans le développement de la barrière hémato-encéphalique. Chez la souris *mdx*, la diminution de la dystrophine entraîne un œdème cérébral et des altérations sévères de la BHE. Ces altérations résultent de la réduction d'une protéine associée aux jonctions serrées entre les cellules endothéliales (*zonula occludens-1* ou ZO1) et d'une protéine gliale essentielle au cours du développement de la BHE, l'aquaporine 4 (AQP4) exprimée au niveau des astrocytes et des cellules épendymaires [Nico, 2004].

L'hypothèse proposée est que la déficience en dystrophine et protéines associées (DAP) au niveau des cellules gliales chez les souris *mdx* pourrait induire des altérations du cytosquelette glial. Ces dernières entraîneraient une surexpression des métalloprotéases par ces cellules gliales qui, à leur tour, pourraient être responsables de l'ouverture de jonctions serrées et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire [Nico, 2004].

Des prises en charges spécifiques

Plusieurs profils d'atteinte cognitive existent mais tous doivent conduire à une prise en charge (PEC) précoce et adaptée. Chez l'enfant atteint de DMD, le diagnostic peut être établi face à des troubles d'apprentissages précoces (30% des circonstances diagnostiques). Le bilan est réalisé d'emblée, parfois de façon limitée s'il existe un déficit cognitif important ou des troubles du spectre autistique (ADI, CARS, ADOS). Si l'enfant est suivi pour son déficit musculaire, il est indispensable qu'une évaluation neuropsychologique soit réalisée au cours de sa scolarisation en grande section de maternelle ou en cours préparatoire. L'objectif est de dépister un trouble de la mémoire de travail, de la mémoire visuelle ou du langage lesquels vont retentir sur les apprentissages scolaires, en particulier la lecture. Des PEC neuro-visuelles ou orthophoniques spécifiques permettent d'aider les enfants dans leur apprentissage, même si à terme certains n'acquièrent pas la lecture. Un trouble de l'attention sera aussi dépisté par le test d'Achenbach ou le test de Conners. Un traitement par Ritaline pourra être proposé avec bénéfice sans risque cardiaque.

Proposition de tests d'évaluation neuropsychologique dans la DMD

Cognition globale et verbale, performance, mémoire de travail, mémoire visuelle et auditive

WPPSI ou *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (âge inférieur à 5ans).

WISC-IV ou *Wechsler Intelligence Scale for Children* (âge supérieur à 5 ans).

Figure de Rey et rappel de la figure de Rey.

Matrices de Raven (P38).

NEPSY (bilan neuropsychologique de l'enfant), notamment pour évaluer les aptitudes attentionnelles en modalité visuelle et auditive.

Langage

Bilan phonologique N-EEL ou Nouvelles Epreuves pour l'Examen du Langage (C. Chevrie-Muller et M. Plaza, 2001).

Lecture et dictée L2MA (évaluation du langage écrit)

(C. Chevrie-Muller, A.M. Simon et S. Fournier, 1997).

Test de l'alouette, test de lecture permettant d'évaluer le niveau de décodage lexical (automaticité).

Hyperactivité

Questionnaire de Conners.

Test d'Achenbach.

Troubles envahissants du développement

ADI ou *Autism Diagnostic Interview*.

CARS ou *Childhood Autism Rating Scale*.

ADOS ou *Autisme Diagnostic Observation Schedule*.

Bilan ergothérapeutique

Habilitété, vitesse d'exécution, graphisme, fonction visuo-spatiale.

REFERENCES

Boddaert N. *et al*, *Neuroimage*, 2004, 23(1) : 364-9
 Bresolin N. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 1994, 4(4) : 359-69
 Chiron C. *et al*, *Dev Med Child Neurol*, 1999, 41(8) : 512-20
 Cotton S. *et al*, *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43(7) : 497-501
 Daoud F. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2009, 18(20) : 3779-94
 Desguerre I. *et al*, *PLoS One*, 2009, 4(2) : e4347
 Graciotti L. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(3) : 220-6

Hinton V.J. *et al*, *J Autism Dev Disord*, 2007, 37(10) : 1925-33
 Lee J.S. *et al*, *Muscle Nerve*, 2002, 26(4) : 506-12
 Mehler M.F. *et al*, *Brain Res Rev*, 2000, 32(1) : 277-307
 Nico B. *et al*, *Neuroscience*, 2004, 125(4) : 921-35
 Rae C. *et al*, *J Neurol Sci*, 1998, 160(2) : 148-57
 Taylor P.J. *et al*, *PLoS One*, 2010, 5(1) : e8803
 Tracey I. *et al*, *Lancet*, 1995, 345(8960) : 1260-4
 Tracey I. *et al*, *Brain*, 1996, 119(Pt 3) : 1039-44

Evaluation de la qualité de vie dans les MNM : nécessité de concevoir des outils spécifiques

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

L'allongement de la durée de vie de patients atteints de maladies neuromusculaires (MNM) est intervenu grâce à une prise en charge médicale spécifique. Dans l'attente de traitements curatifs, il est également possible de se mobiliser sur certains déterminants de leur qualité de vie (QDV) : humeur, fatigue et douleurs. Les travaux sur la QDV ont permis de repérer le poids de symptômes particuliers à certaines MNM. D'où l'importance de consultations spécialisées dans ces domaines de soins dits « de support » (soutien psychologique, psychothérapie) et de consultations antidouleur. Le choix d'un outil d'évaluation nécessite, non seulement d'appréhender ses propriétés psychométriques, mais aussi de bien connaître sa sensibilité et son adaptation spécifique aux grandes catégories de déterminants : physiques, psychologiques et sociaux.

L'évaluation de la qualité de vie (QDV) pose d'emblée le problème de sa définition. Celle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) va au-delà de l'absence de maladie, considérant la QDV comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement. » (Leplège *et al*, 2000). La QDV y est déclinée en six domaines : physique, psychologique, niveau d'indépendance, relations sociales, environnement, spiritualité-religion-croyances personnelles. Certains domaines sont en grande proximité avec des actions sur l'état physique et sur l'état psychologique, alors que d'autres le sont beaucoup moins (travail, famille, amis, contexte de vie et spiritualité-croyances). Cette définition de la QDV, incluant la notion de bien-être ou de santé positive (proche de la notion de « bonheur »), va bien au-delà d'une conception de la santé qui viserait un abord uniquement symptomatologique des malades. Dans une telle définition, l'absence de maladie ne conduit pas forcément à un état de bien-être.

D'autres définitions de la QDV vont introduire la notion de gêne occasionnée par la maladie. La QDV correspond à la satisfaction du patient à l'égard de son degré de fonctionnement. La satisfaction suppose de garder un certain contrôle sur sa vie grâce à des stratégies d'adaptation à la maladie (ou *coping*) dans les principaux secteurs de vie (physique, psychologique et social).

Une dernière catégorie de définitions renvoie à la notion d'écart entre les aspirations d'une personne et ses réalisations : un moindre écart étant associé à une qualité de vie meilleure. Ce type de définition a l'intérêt de prendre en compte les modifications progressives du degré d'aspiration au fur et à mesure de l'expérience de la maladie.

Apport des outils génériques

• Qualité de vie générale

La QDV a été le plus souvent évaluée par des outils génériques (notamment le MOS SF-36, forme courte (*Short-Form du Medical Outcome Study*)). De ces études, il ressort que la QDV générale est globalement affectée chez les malades MNM comparée à celle de groupes contrôles ou de la population générale. Quelques travaux, réalisés chez des enfants et des adolescents atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) ou chez des adultes atteints d'une amyotrophie spinale de type 2 (ASI type 2), ne vont toutefois pas dans ce sens (Vuillerot *et al*, 2010 ; Jeppesen *et al*, 2010). En 1991, un travail « pionnier » de Bach avait montré un décalage entre la manière dont des patients adultes DMD évaluent leur QDV et ce que les soignants en perçoivent : satisfaction plus élevée pour les premiers comparée à ce qu'en pensent les seconds (Bach *et al*, 1991).

Deux enseignements ont pu être tirés de ce résultat : d'une part, l'évaluation de la QDV ne peut pas reposer sur une mesure objective externe et d'autre part, ce travail introduit le « point de vue » du malade dans les décisions thérapeutiques. Munis de cette information, les cliniciens sont à même d'effectuer des propositions de traitements plus éclairées.

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

• Qualité de vie générale par domaines

Globalement, il existe un consensus pour considérer trois domaines de QDV : physique, psychologique et social. Si la sévérité clinique de la maladie influe sur la QDV physique, ce poids est faible voire inexistant sur les domaines psychologique et social. Ceci est important, car montrant que la QDV psychologique et la QDV sociale sont moins sensibles aux changements liés à la maladie ou aux traitements et qu'elles sont sous l'effet de déterminants autres que physiques. Ce point est à prendre en compte dans le cadre d'un essai clinique, peu de changements étant à attendre dans les domaines « non physiques ». Des associations ont été retrouvées entre bonne QDV et *coping* (stratégie) de contrôle des situations (affrontement des problèmes, recherche de soutien social) et inversement mauvaise QDV et *coping* évitant, de désengagement.

L'analyse par domaine et plus particulièrement de certains sous-domaines a permis de mettre en évidence le poids d'une symptomatologie transversale des MNM sur la QDV générale (retrouvée dans les maladies somatiques chroniques en général) : poids de la fatigue, des douleurs et de l'humeur (dans un sens bi-directionnel : l'état fonctionnel affecte l'humeur et l'humeur affecte l'état fonctionnel). Le cas des myopathies inflammatoires acquises (myosites, polymyosites et dermatomyosites) est toutefois à différencier des MNM d'origine génétique. Plusieurs études (Bronner *et al*, 2006 ; Hundley *et al*, 2006 ; Ponyi *et al*, 2005) montrent, en effet, que pour ces myopathies inflammatoires évoluant par phases (rechutes et rémissions), il est très difficile d'analyser le poids et l'origine des déterminants de la QDV (l'impact de la maladie sur la QDV ou à l'inverse de la QDV sur la maladie).

Vers la construction d'outils spécifiques

Les outils génériques ont pour inconvénient de poser des constats, sans qu'il soit possible d'établir des liens précis avec les particularités symptomatologiques des MNM en général ou d'une MNM particulière. Par exemple, lors de l'utilisation de la MOS SF-36 : aux questions sur une éventuelle gêne se rapportant à l'état physique, il n'est pas possible d'y associer une faiblesse musculaire, des myotonies... Il en va de même pour le domaine des relations où des difficultés peuvent être consécutives à une dysarthrie, un ptosis... Les outils spécifiques ont permis d'identifier l'influence péjorative de certains symptômes sur la QDV : myotonies dans dystrophie myotonique de Steinert (DM1) ; ptosis et dysphagie dans la dystrophie musculaire oculo-pharyngée ; difficultés cognitives (attention sélective et d'inhibi-

tion) dans la DM1 ; problème de positionnement au fauteuil dans l'ASI type 2 ; sensibilité au froid des extrémités des membres ; en cas de ventilation non invasive, impact négatif des dyspnées et des hospitalisations... Dans la myasthénie, le MG-QOL15 a montré l'importance des signes bulbaires (dysarthrie et dysphagie) sur la QDV (Burns *et al*, 2010 et 2011). En l'absence de ces signes, l'essentiel des gênes relève de facteurs non directement liés aux manifestations physiques de la maladie. Il concerne les domaines psychologique, social et d'activités (limites dans les loisirs, frustrations, difficultés de planification...). Le caractère fluctuant et imprévisible de la maladie rend difficile l'ajustement des réalisations aux niveaux d'attente (ou aspirations). L'évolution actuelle s'oriente donc vers la construction d'outils de QDV spécifiques aux MNM en général et à certaines MNM en particulier. Actuellement deux outils spécifiques aux MNM sont en cours de validation en France :

- **l'INQoL** (Vincent *et al*, 2007 ; Burns *et al*, 2012) comprenant 45 questions réparties en 10 domaines. Quatre de ces domaines évaluent la présence ou non de fatigue, de douleur, de faiblesse musculaire, de blocage (ou myotonie). En cas de présence d'un ou de plusieurs symptôme(s), l'intensité, la gêne dans la vie quotidienne et l'importance accordée par le malade sont estimées. Cinq autres domaines évaluent l'impact (degré et importance) de la MNM dans des secteurs de vie : activités, autonomie, relations sociales et apparence physique. Le dernier domaine concerne l'effet bénéfique perçu dans le présent et pour le futur du traitement.

- **le QOL-NMD** (Boyer *et al*, 2012) s'appuyant sur l'évaluation de l'écart entre les aspirations du sujet et ses ressources physiques, psychologiques et sociales. Après réunions d'experts, *focus group* et analyse qualitative, cinq domaines sont considérés : impacts des symptômes physiques, perception de soi et projection dans l'avenir, accès aux soins, accessibilité de l'environnement, activités et participations ainsi qu'un module optionnel de ventilation.

REFERENCES

- Bach J.R. *et al*, *Am J Phys Med Rehabil*, 1991, 70(3) : 129-35
 Boyer F. *et al*, *Eur J Phys Rehabil Med*, 2012, 48(2) Suppl 1 : 51
 Bronner I.M. *et al*, *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(11) : 1456-61
 Burns T.M. *et al*, *Muscle Nerve*, 2010, 41(2) : 219-26
 Burns T.M. *et al*, *Muscle Nerve*, 2011, 43(1) : 14-8
 Burns T.M. *et al*, *Muscle Nerve*, 2012, 46(1) : 9-25
 Hundley J.L. *et al*, *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(2) : 217-20
 Jeppesen J. *et al*, *Dev Neurorehabil*, 2010, 13(1) : 10-8
 Leplège *et al*, *L'Encéphale*, 2000, 5 : 13-22
 Ponyi A. *et al*, *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(1) : 83-8
 Vincent K.A. *et al*, *Neurology*, 2007, 68 : 1051-57
 Vuillerot C. *et al*, *J Adolesc Health*, 2010, 46(1) : 70-6

LEXIQUE

INQoL Individualised Neuromuscular Quality of Life

MNM maladies neuromusculaires

MOS SF-36 Medical Outcome Study Short Form 36

QDV qualité de vie

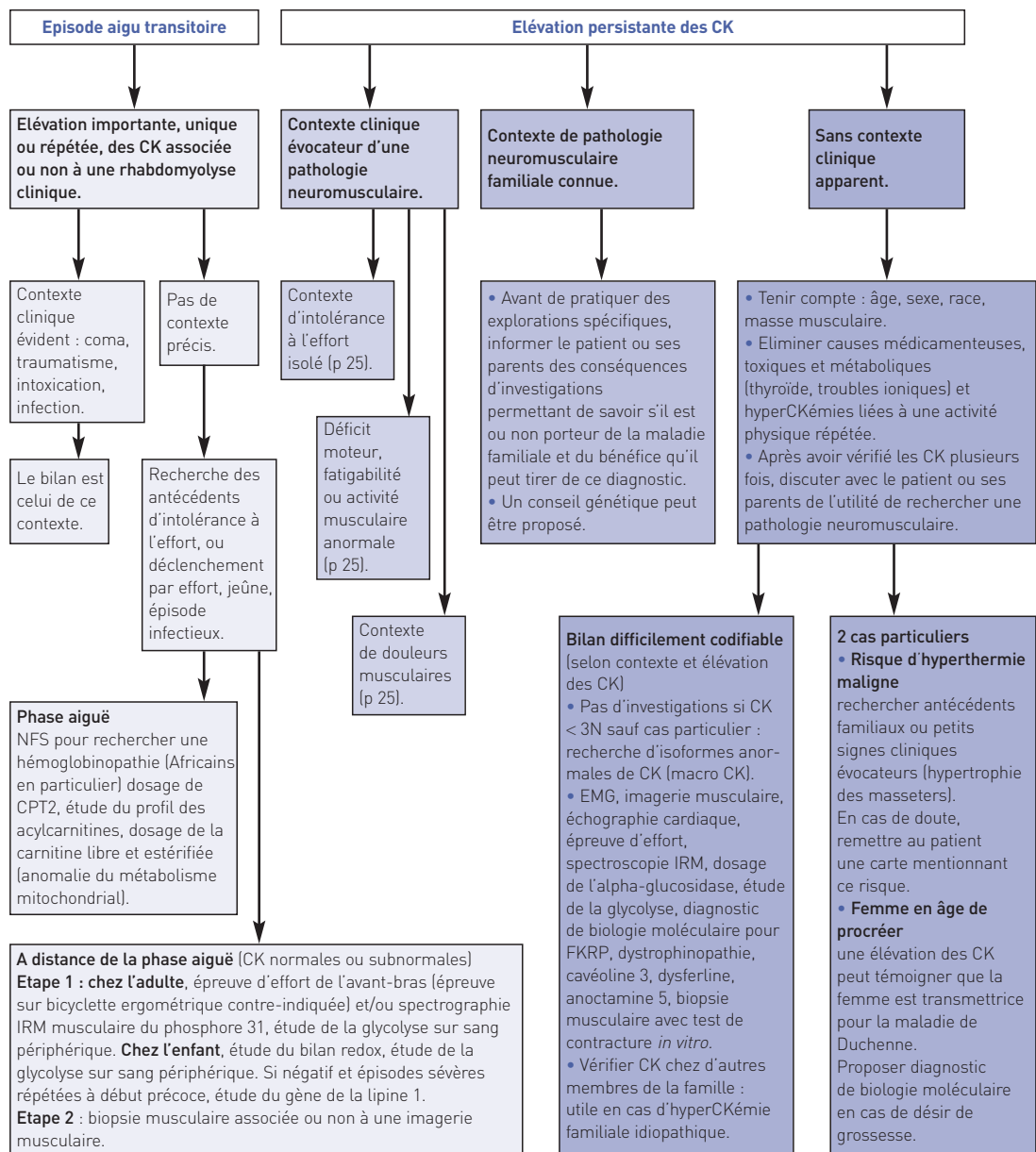
QOL-NMD quality of life in neuromuscular disorders

Conduite à tenir devant une hyperCKémie : arbre décisionnel

JEAN-CHRISTOPHE ANTOINE, PASCAL SABOURAUD

L'augmentation du taux sérique de créatine kinase (hyperCKémie) constitue une cause fréquente de consultation neuromusculaire. Une augmentation modérée peut être physiologique. Une élévation importante, supérieure à trois fois la normale, doit être contrôlée à plusieurs reprises. Elle peut relever d'étiologies multiples. Dès les causes simples éliminées, le recours à un centre spécialisé, pourvu d'un plateau technique adapté, est indispensable.

Stratégie diagnostique d'une hyperCKémie



Jean Christophe Antoine
 Coordonnateur du centre de Référence Maladies Neuromusculaires Rares Rhône-Alpes, Service de Neurologie, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne
Pascal Sabouraud
 Neuropédiatre, coordinateur de la consultation maladies neuromusculaires enfants, American Memorial Hospital, CHU de Reims

Élévation persistante des CK avec contexte clinique évocateur d'une pathologie neuromusculaire

Contexte d'intolérance à l'effort isolé

- **1^{re} étape**
Profil des acylcarnitines plasmatiques, épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique avec bilan cardiaque préalable ou à l'avant bras ; éventuellement spectroscopie IRM, imagerie musculaire.
- **2^e étape**
Biopsie musculaire avec étude de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la glycolyse.

Déficit moteur, fatigabilité ou activité musculaire anormale

- **L'examen clinique oriente vers une maladie du motoneurone**
EMG de première intention.
Chez l'enfant, test de biologie moléculaire en première intention à la recherche d'une amyotrophie spinale.
- **Présence de myokimies, d'une myotonie**
EMG de première intention.
Un test de biologie moléculaire peut être envisagé pour rechercher, en fonction de l'anomalie constatée, une canalopathie ou une dystrophie myotonique.
- **L'examen clinique oriente d'emblée vers une pathologie musculaire déterminée**
Test de biologie moléculaire en fonction de l'orientation clinique (peut suffire au diagnostic).
- **L'examen clinique permet de retenir une pathologie neuromusculaire mais sans orientation diagnostique formelle**
1^{re} étape : EMG, éventuellement imagerie musculaire.
2^e étape : biopsie musculaire si nécessaire.

Contexte de douleurs musculaires

- **Taux de CK inférieur à 3 fois la normale**
Si examen clinique normal et douleurs peu spécifiques, la biopsie musculaire n'est habituellement pas indiquée.
- **Taux de CK supérieur à 3 fois la normale**
1^{re} étape : EMG pour orienter le diagnostic vers un processus neurogène ou myogène.
2^e étape : biopsie musculaire précédée ou non d'une imagerie musculaire.
- **Cas particulier de patients traités par hypolipémiants**
Une élévation persistante des CK est souvent observée, même après arrêt du traitement.
Un traitement hypolipémiant peut révéler une pathologie musculaire sous-jacente.
Biopsie musculaire : uniquement en cas de suspicion d'une pathologie musculaire associée.

Circonstances les plus habituelles de découverte d'une hyperCKémie

- Un tableau de **rhabdomyolyse aiguë** avec myalgies, urines foncées et impotence musculaire, avec un risque d'insuffisance rénale aiguë (30% environ) ;
- Un contexte évocateur de **pathologie neuromusculaire** : déficit, douleur, fatigue... ;
- A l'occasion d'un **bilan dans une famille** où existe une pathologie neuromusculaire connue ou suspectée ;
- Une **découverte fortuite** lors d'un bilan systématique chez un patient asymptomatique : avant traitement par un hypolipémiant, exploration d'une élévation des transaminases...

En présence de toute hyperCKémie

- **L'interrogatoire** recherche des antécédents familiaux de pathologie neuromusculaire, cardiaque ou d'épisode suspect d'hyperthermie maligne. Chez le patient, il recherche une intolérance à l'effort, des épisodes de myoglobulinurie, l'existence de crampes, la prise de médicaments ou de toxiques et il apprécie l'intensité des activités physique et sportive.
- **L'examen clinique** minutieux s'attache à détecter des signes évocateurs de pathologie neuromusculaire : état des réflexes, déficit moteur, hypertrophie ou atrophie musculaire, fasciculations, myokimies, myotonie, rétractions tendineuses...

Des tests cliniques simples, comme l'épreuve du brassard, peuvent s'avérer utiles.

- **L'examen biologique** simple vise à déceler une anomalie métabolique (hypokaliémie, hyponatrémie), une hypothyroïdie.
Si le taux de CK est très élevé, une recherche de myoglobulinurie est recommandée.

Cette première étape permet d'éliminer les causes fréquentes d'hyperCKémie : traumatisme, effort, médication, anomalies ioniques, hypothyroïdie.

- A ce stade **si l'hyperCKémie ne s'explique pas**, si le taux de CK est très élevé ou persiste à plus de 3 fois la normale sur plusieurs dosages ou s'il existe des signes cliniques évocateurs d'une pathologie neuromusculaire, **il est recommandé d'adresser le patient à un centre spécialisé.**

SOURCE

Conclusions de l'Atelier "Stratégie diagnostique d'une hyperCKémie" des journées de Recherche Clinique, organisées en mai 2007 par l'AFM.

Récepteur de la ryanodine et pathologies musculaires associées

NICOLE MONNIER, JULIEN FAURÉ, JOËL LUNARDI

Initialement associé à l'hyperthermie maligne, le gène *RYR1* codant le récepteur de la ryanodine, canal calcique du muscle squelettique, est impliqué dans un nombre croissant de myopathies congénitales structurales de transmission dominante ou récessive. Principalement définie sur la base de critères histologiques et notamment sur la présence d'altérations morphologiques caractéristiques, les « cores », la nosologie de ces myopathies est actuellement discutée. La variabilité de l'expression clinique et le spectre des anomalies morphologiques associées aux quelques 300 mutations du gène *RYR1* décrites à ce jour suggèrent, en effet, l'existence d'un continuum clinique et histologique. Même si certaines entités telles que la myopathie avec cores centraux (CCD) ou la myopathie à minicores (MmD) conservent une certaine identité, ces différentes pathologies sont maintenant regroupées sous le terme de myopathies avec cores, voire de myopathies congénitales associées à RyR1 (RyR1-RCM).

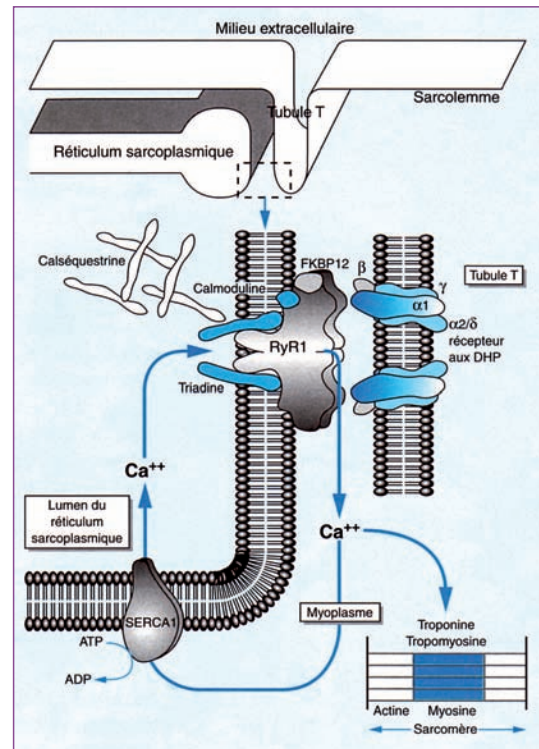
L'homéostasie calcique est un élément essentiel de nombreuses fonctions physiologiques. Dans les muscles squelettiques et cardiaques, le contrôle de la machinerie contractile par des variations du calcium au niveau des sarcomères implique des mécanismes assurant la régulation de la concentration du Ca^{2+} myoplasmique. Les dysfonctionnements de ces mécanismes sont à l'origine de pathologies musculaires (Betzenhauser *et al*, 2010).

• **Couplage excitation-contraction, complexe de relâchement du calcium et RyR1**

La contraction des muscles squelettiques est déclenchée par une brusque augmentation du Ca^{2+} myoplasmique à la suite de la vidange du réticulum sarcoplasmique (RS). La dépolarisation membranaire causée par l'excitation nerveuse de la fibre musculaire se propage jusqu'aux tubules transverses (TT). Ces tubules sont des invaginations de la membrane sarcolemmique traversant les fibres musculaires avec une périodicité correspondant aux démarcations de chaque sarcomère. Le réseau membranaire du RS enveloppe les myofibrilles et forme des citernes au niveau des points de jonction avec les TT. Dans les triades constituées par l'accouplement d'un tubule transverse avec deux citernes, le couplage excitation-contraction (CEC) est réalisé par le complexe de relâchement du calcium (CRC) organisé autour de 2 canaux calciques : le récepteur des dihydropyridines (DHPR) et le récepteur de la ryanodine de type 1 (RyR1). La première étape du CEC est l'activation par le voltage du canal DHPR présent dans la membrane des TT. Ensuite, au

niveau de la membrane du RS, la sortie du Ca^{2+} nécessaire à l'activation des unités contractiles se fait grâce à l'ouverture du canal RyR1 déclenchée par une interaction directe avec le DHPR (fig. 1). Le DHPR est un canal calcique dépendant du voltage constitué de 5 sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 2/\delta$, β et γ

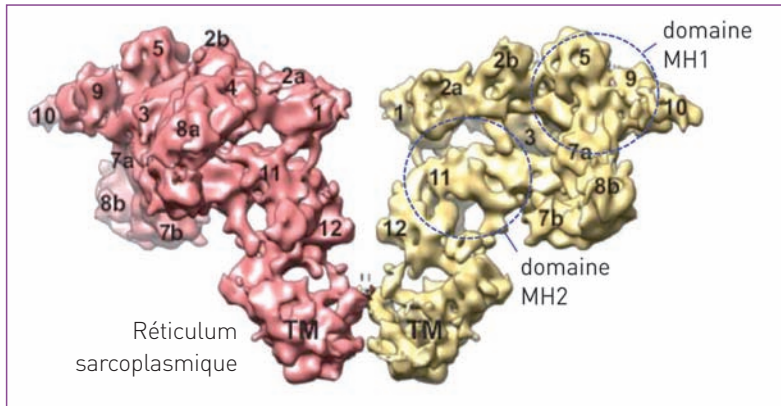
Figure 1 Structures mises en jeu dans le mécanisme d'excitation-contraction du muscle squelettique.



Nicole Monnier
Julien Fauré
Joël Lunardi
Laboratoire de Biochimie et Génétique moléculaire, CHU de Grenoble, Inserm U 836, Grenoble Institut des Neurosciences
nmonnier@chu-grenoble.fr
julien.fauré@ujf-grenoble.fr
jlunardi@chu-grenoble.fr

Figure 2-A

Reconstruction tridimensionnelle de RyR1 en conformation fermée à une résolution de 9,6 Å obtenue par cryomicroscopie (cliché aimablement fourni par le Dr I. Serysheva).



(selon une stoechiométrie 1:1:1:1). Au niveau des triades, ce complexe de 430 kDa est organisé sous forme de « tétrades », arrangements de 4 canaux DHPR faisant directement face à un homo-tétramère de RyR1 et répartis de manière régulière dans la membrane du TT.

L'espace de 15 nm séparant les deux systèmes membranaires (TT et RS) est pratiquement comblé par RyR1, un complexe protéique homo-tétramérique de 2,3 MDa formant des structures caractéristiques en forme de pied (*foot structures*) visibles en

microscopie électronique (Franzini-Armstrong et Nunzi, 1983). Le canal RyR1, caractérisé initialement par ses propriétés de fixation de la ryanodine, un alcaloïde végétal extrait de *Ryana speciosa*, assure le relâchement du Ca²⁺ stocké à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique. Il existe trois isoformes de récepteurs de la ryanodine dont les gènes proviendraient d'un ancêtre commun. RyR1 est la forme majeure du muscle squelettique, mais il se trouve également dans les lymphocytes ou dans le cerveau. RyR2 est la forme prédominante du muscle cardiaque, mais il est également exprimé à un niveau élevé dans les cellules de Purkinje du cervelet et le cortex cérébral. RyR3 est exprimé à faible niveau dans de nombreux tissus dont le muscle squelettique ou le cerveau.

Le gène *RYR1* situé sur le chromosome 19q13.2 s'étend sur plus de 153 865 pb et comporte 106 exons. *RYR1* est sujet à l'épissage alternatif physiologique des exons 70 et 83. La taille et la complexité du gène *RYR1* rendent son analyse difficile. La protéine RyR1 (560 kDa) comporte 5 038 acides aminés et présente une identité de 60 à 70% avec RyR2 et RyR3. La reconstitution tridimensionnelle à partir d'images de cryomicroscopie électronique a permis une meilleure représentation du complexe homo-tétramérique RyR1 (Serysheva *et al*, 2008) (fig. 2A).

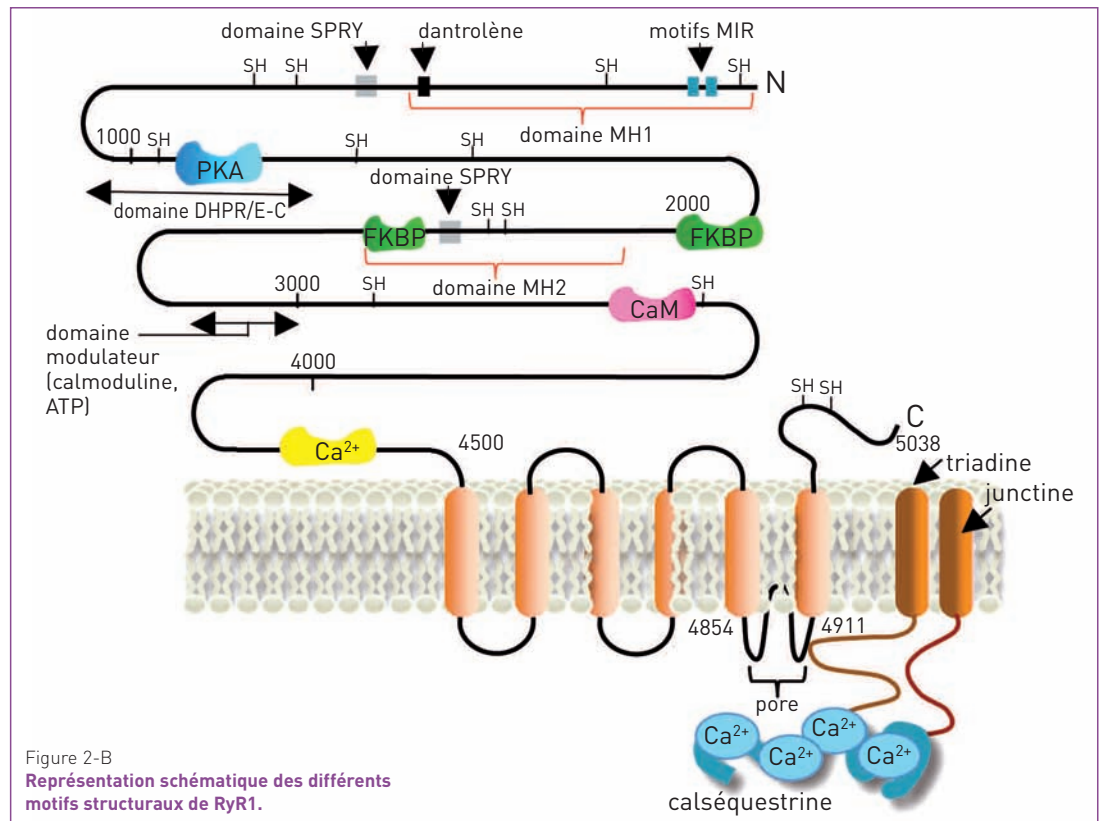
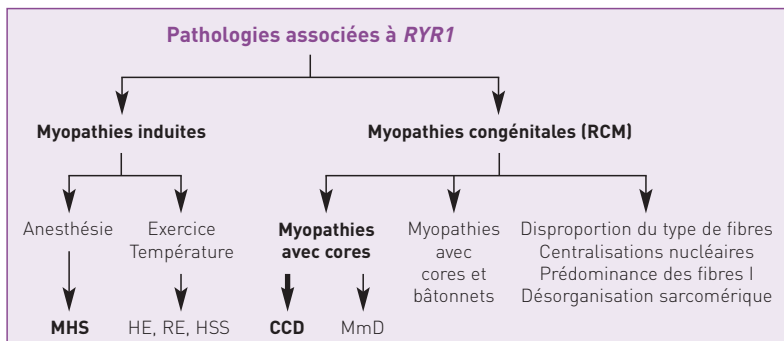


Figure 2-B

Représentation schématique des différents motifs structuraux de RyR1.

Figure 3
Pathologies associées à un dysfonctionnement de RyR1.



De nombreux domaines fonctionnels ont été décrits dans RyR1 bien que la fonction de certains motifs soit encore hypothétique : domaines MIR, domaines SPRY, domaine E-C d'interaction avec le DHPR, région modulatrice reconnaissant plusieurs protéines kinases (PKA, PKC) ainsi que l'ATP, domaines d'interactions avec les protéines ancillaires (calmoduline, FKBP12, triadine), motif de fixation du Ca^{2+} , domaines transmembranaires (fig. 2B). La partie N-terminale cytoplasmique de RyR1 représente les 4/5 de la protéine. Elle comprend des cavités et des microstructures permettant une interaction facilitée avec les ligands modulateurs physiologiques (Ca^{2+} , ATP, Mg^{2+} , Pi, phosphoinositides) ou pharmacologiques (ryanodine, caféine, halothane, dantrolène, rouge de ruthénium...). C'est également à ce niveau que seraient positionnés les sites potentiels de phosphorylation et de nitrosylation impliqués dans la régulation du canal (Lanner *et al*, 2010). La partie C-terminale est composée de 6 à 8 domaines transmembranaires formant le pore du canal (Du *et al*, 2002). A l'état isolé, le canal est activé par le Ca^{2+} ou

la ryanodine à des concentrations de l'ordre du μM , par les adénine-nucléotides à des concentrations de l'ordre du mM ainsi que par l'halothane ou la caféine. Alors qu'il est inhibé par le Ca^{2+} , le Mg^{2+} ou la ryanodine à fortes concentrations ($>100 \mu M$), la calmoduline et les anesthésiques locaux (Meissner, 1994). La sensibilité différentielle de RyR1 vis-à-vis du calcium permet au canal d'être fermé aux concentrations de repos du Ca^{2+} myoplasmique (50-150 nM) et évite une activation prolongée aux fortes concentrations de l'ordre du mM de Ca^{2+} (Fill et Copello, 2002).

• Implication du récepteur de la ryanodine dans des pathologies musculaires

Compte tenu du rôle central joué par RyR1 dans le contrôle des flux calciques de la fibre musculaire, il n'est pas surprenant qu'un dysfonctionnement de ce canal soit à l'origine de pathologies du muscle squelettique. Deux grandes familles de pathologies

associées à RyR1 sont distinguées : celles se révélant à la suite d'un événement déclenchant et celles se manifestant dès la naissance (fig. 3). La première pathologie associée à RyR1 a été, en 1991, l'hyperthermie maligne de l'anesthésie (HM). Ensuite, des mutations de RyR1 ont été identifiées dans le *Central Core Disease* (CCD), une myopathie congénitale de sévérité modérée, caractérisée par la présence d'anomalies histologiques particulières, les « cores » (Shy et Magee, 1956).

La description de formes de myopathies congénitales avec cores plus sévères ou associées à d'autres anomalies histologiques a conduit à la notion actuelle de myopathies causées par un dysfonctionnement de RyR1, les *RyR1-Related Congenital Myopathies* ou RyR1-RCM.

Myopathies induites

• Hyperthermie maligne de l'anesthésie (HM)

L'HM est une maladie pharmacogénétique du muscle squelettique transmise selon un mode autosomique dominant (OMIM 145600). La crise HM correspond à un état d'hyper-métabolisme musculaire dont la survenue est déclenchée par une exposition à un agent anesthésique halogéné volatil. C'est l'expression clinique d'une myopathie métabolique infra-clinique inductible (Rosenberg *et al*, 2007).

Chez les individus susceptibles (MHS), l'exposition à un agent déclenchant provoque une élévation de la concentration myoplasmique du calcium, à l'origine d'une contracture musculaire généralisée et d'une hyperthermie. La crise HM s'accompagne du développement précoce d'une acidose respiratoire et métabolique, d'une destruction progressive des muscles avec une rhabdomyolyse majeure et d'une hyperkaliémie responsable de troubles du rythme cardiaque. En l'absence d'un traitement rapide par le dantrolène de sodium, un agent bloqueur des canaux calciques, l'issue de la crise est fatale dans plus de 70% des cas.

La prévalence exacte de la susceptibilité à l'HM est difficile à évaluer car en l'absence d'une exposition à un agent déclenchant, les patients ne présentent pratiquement pas de symptômes. De façon empirique, le nombre de crises HM est estimé de 0,5 à une crise par million de population/an. Ces chiffres sous-estiment vraisemblablement la prédisposition génétique réelle à l'HM de la population. En effet, une partie des individus susceptibles ne développe une crise qu'à la 2^e, voire à la 3^e exposition aux agents déclenchants. Sur la base d'études génétiques, il a été calculé que la fréquence des mutations du gène *RYR1* responsables de la susceptibilité

à l'HM serait de l'ordre de 1/2 000 dans la population générale [Monnier *et al*, 2002].

L'étude *in vitro* de la réponse contractile de spécimens de muscle squelettique a montré que, comparée à celle des individus non susceptibles, la contraction des fibres musculaires des individus MHS en réponse à la caféine ou à l'halothane est augmentée. Cette observation a été utilisée pour développer un test biologique permettant d'identifier les individus MHS : le test de contracture *in vitro* (IVCT). Deux protocoles, l'un européen et l'autre

nord-américain ont été élaborés. Bien que basés sur le même principe, ils diffèrent néanmoins dans le détail expérimental et dans l'interprétation. Dans le test européen, les patients sont classés en normaux (MHN), susceptibles (MHS) ou équivoques (MHE) en fonction de la réponse musculaire à des concentrations incrémentales d'halothane ou de caféine [EMHG, 1984]. La positivité à ce test pharmacologique est considérée comme le *gold standard* pour le diagnostic de susceptibilité à l'HM. La combinaison d'une sensibilité de plus de 99% et d'une

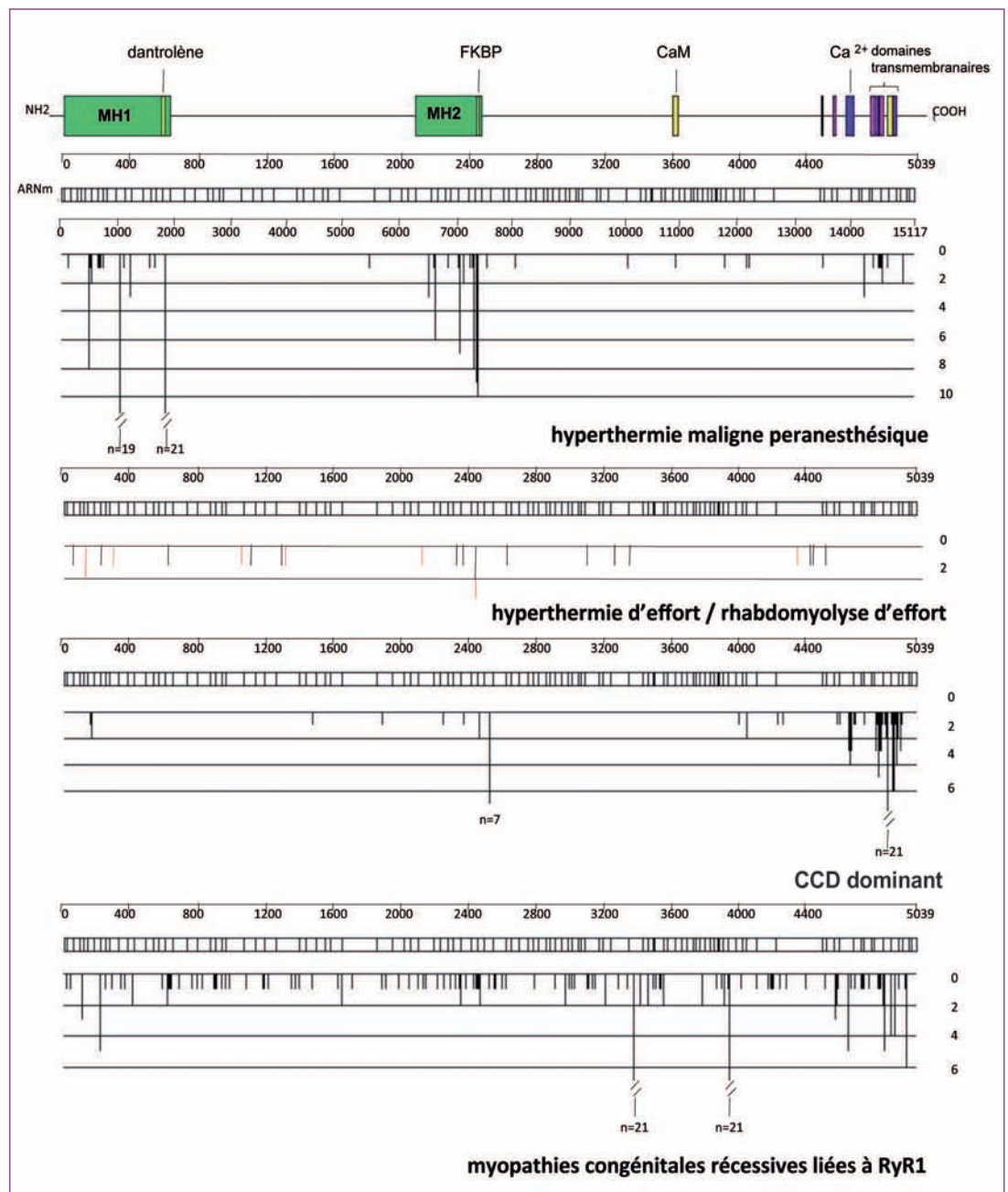


Figure 4
Répartition comparative des mutations *RyR1* responsables de pathologies du muscle squelettique. Chaque position de mutation est représentée au niveau de l'acide aminé correspondant par une ligne verticale, dont la hauteur représente le nombre de probands indépendants rapportés présentant une des pathologies causées par *RyR1*.

spécificité de 94% pour ce test peut cependant conduire à quelques faux diagnostics de positivité. Le gène *RYR1* a été identifié en tant que responsable de l'HM en 1990 [McCarthy *et al*, 1990 ; Mac Lennan *et al*, 1990]. La première mutation a été décrite un an plus tard [Gillard *et al*, 1991]. Plus de 160 mutations associées à l'HM ont depuis été rapportées [Monnier *et al*, 2005 ; Sambuughin *et al*, 2005 ; Ibarra *et al*, 2006 ; Robinson *et al*, 2006]. La majorité des mutations sont concentrées dans 3 régions : MH1 dans la partie N-terminale de la protéine entre les acides aminés 35 et 614, MH2 dans une zone centrale entre les acides aminés 2163 et 2458 et MH3 au niveau des domaines transmembranaires Cter (fig. 4). Dans la population européenne, près de 85% des patients MHS « génotypés » sont porteurs d'une mutation dans le domaine MH1 ou MH2. Après séquençage complet, le pourcentage de familles HM chez lesquelles un variant du gène *RYR1* est identifié varie entre 60 et 75%, selon l'origine géographique de la population explorée. L'hétérogénéité

MHS porteurs de mutations du gène *RYR1* responsables de l'HM à l'état homozygote n'a pas montré de différence phénotypique significative avec les patients hétérozygotes, si ce n'est une augmentation du taux plasmatique de CK [Monnier *et al*, 2002]. Bien que l'HM soit habituellement considérée comme asymptomatique en l'absence d'agent déclenchant, certaines manifestations de type myalgies, crampes, voire rhabdomyolyse ont cependant été décrites chez des patients susceptibles à l'HM (patients « MHS »), généralement au décours d'un effort [Wappler *et al*, 2001]. Ces manifestations sont rares chez les patients MHS et apparaissent de façon sporadique au sein des familles HM.

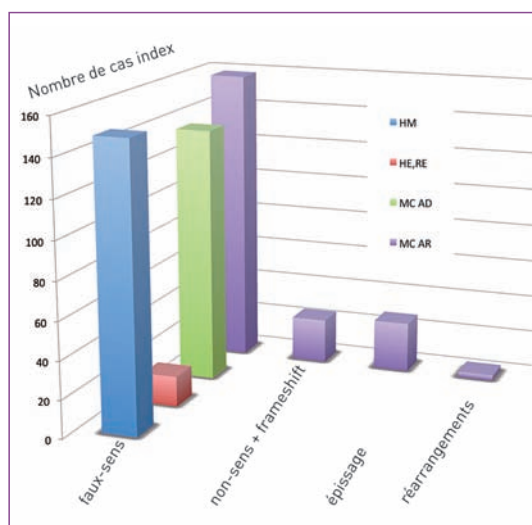
• Hyperthermie maligne d'exercice

Le coup de chaleur d'exercice (*Exertional Heat Stroke* ou EHS) est un syndrome caractérisé principalement par une hyperthermie, des troubles neurologiques centraux et une rhabdomyolyse d'intensité variable survenant pendant ou après un effort physique intense et prolongé. L'EHS doit être distingué du « coup de chaleur » classique provoqué par une exposition prolongée à un environnement chaud. La rhabdomyolyse d'effort (ER) survient après un exercice intense, lorsque le muscle est endommagé par un stress mécanique ou métabolique. Elle précède généralement l'EHS.

MHS, EHS et ER sont des états hyper-métaboliques définis par : une accélération et une augmentation du métabolisme oxydatif, un stress mécanique et métabolique des muscles squelettiques et une augmentation du Ca^{2+} myoplasmique [Capacchione et Muldoon, 2009]. A côté des nombreuses causes métaboliques possibles, l'hypothèse d'une cause génétique commune à ces pathologies a été évoquée. Quelques études ont effectivement décrit des mutations du gène *RYR1* chez des patients ER ou EHS [Wappler *et al*, 2001 ; Tobin *et al*, 2001].

Comparés aux patients MHS, la localisation des variants de RyR1 retrouvés chez les patients EHS ou ER est moins concentrée dans les domaines MH1 et MH2 (fig. 4). Une étude récente, menée par le laboratoire de Biochimie et Génétique moléculaire du CHU de Grenoble en collaboration avec le Service de Santé des Armées, a montré que 15% des patients ayant développé un EHS ont une réponse positive MHS au test IVCT. De plus, 25% de ces patients EHS/MHS sont porteurs d'un variant du gène *RYR1*. Il en résulte que la présence d'un variant de ce gène semble être un facteur de risque pour la survenue d'un EHS dans des conditions d'exercice intense. Ceci rejoint la recommandation aux patients testés MHS d'éviter les exercices intenses prolongés [Hopkins, 2007].

Figure 5
Nature des mutations
versus pathologie/mode
de transmission.

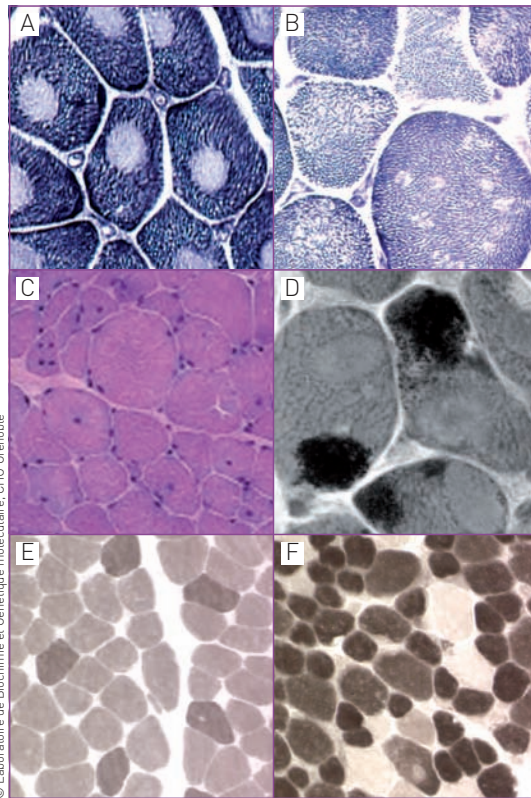


génétique de l'HM a été confirmée par l'implication du gène *CACNA1S* codant la sous-unité α du DHPR au sein du CRC dans une petite proportion des cas [Monnier *et al*, 1997]. A ce jour, il a été établi que 30 mutations sont en cause dans l'HM (<http://www.emhg.org>). Leur utilisation à visée diagnostique représente une alternative au test IVCT [Urwyler *et al*, 2001]. La totalité des mutations liées à l'HM sont des mutations faux-sens ou des délétions en phase de un ou quelques acides aminés (fig. 5). Si la majorité des mutations sont privées, certaines présentent une forte récurrence souvent associée à l'origine géographique des patients. Les mutations HM du gène *RYR1* sont transmises selon un mode dominant. L'étude de quelques patients

Myopathies congénitales

• Une famille de pathologies très hétérogènes

Les myopathies congénitales (MC) forment un groupe de maladies musculaires hétérogènes sur les plans clinique, génétique ou anatomo-pathologique. Leur émergence en tant qu'entités pathologiques a suivi le développement des techniques d'histochimie et de microscopie électronique dans les années 1960. L'incidence des MC est estimée à 6/100 000 naissances, ceci en ferait l'une des



© Laboratoire de Biochimie et Génétique moléculaire, CHU Grenoble

Figure 6
Altérations morphologiques observées dans différents cas de RyR1-RCM.

- A- Cores centraux (coloration oxydative NADH-TR).
- B- Minicores (coloration oxydative NADH-TR).
- C- Centralisations nucléaires (coloration hématoxyline-éosine).
- D- Cores et bâtonnets (coloration au trichrome de Gomori).
- E- Prédominance de fibres de type I (coloration ATPase préincubée à pH 9,4).
- F- Disproportion des types de fibres (coloration ATPase préincubée à pH 4,3).

familles de myopathies les plus fréquentes. Ces myopathies sont souvent associées à une hypotonie néonatale de sévérité variable. La faiblesse musculaire ultérieure est peu ou non progressive, mais le déficit diaphragmatique et l'insuffisance respiratoire peuvent dominer le tableau clinique. Cliniquement, il est parfois difficile de distinguer les MC d'une atteinte des motoneurones, d'une dystrophie mus-

culaire congénitale ou d'une myasthénie congénitale. La génétique moléculaire a permis d'identifier des mutations responsables des différentes formes de myopathies congénitales dans de nombreux gènes (*ACTA1*, *NEB*, *RYR1*, *SEPN1*, *MTM1*, *DNM2*...). Dans un premier temps, la classification des différentes formes de MC a été réalisée principalement sur la base des observations histologiques. Les études moléculaires récentes ont montré qu'il existait un continuum des présentations cliniques et un chevauchement des données histologiques [Dubowitz et Sewry, 2007]. Ainsi le gène *RYR1*, initialement associé à la présence de cores centraux dans les formes dominantes de MC avec *central cores* (*central core disease* ou CCD), a-t-il été impliqué dans des MC avec multicores, avec minicores (MmD), avec cores et bâtonnets, avec centralisations nucléaires (CN), à prédominance des fibres de type I ou avec disproportion des types de fibres (CFTD) ainsi que dans des formes à transmission récessive (fig. 6). Une étude, incluant 242 patients MHS sans signe apparent de myopathie et porteurs d'une mutation dans *RYR1*, a montré que la présence de cores est retrouvée chez près de 20% des patients MHS [Monnier *et al*, 2005]. Ceux-ci doivent être considérés comme des patients MHS avec cores et non comme des patients CCD-MHS, comme il est noté parfois à tort dans la littérature. Cette dernière dénomination doit être réservée exclusivement aux patients présentant d'une part, des signes cliniques et histologiques de maladie musculaire et d'autre part, définis comme MHS. L'ensemble de ces formes de MC associées à RyR1 est regroupé sous le terme de *RyR1-related congenital myopathies* (RyR1-RCM). En IRM musculaire, les RyR1-RCM présentent un profil caractéristique, indépendant de la nature des altérations histologiques, pouvant le cas échéant orienter les analyses moléculaires. L'imagerie musculaire montre une implication particulière des muscles *gluteus maximus* de la ceinture pelvienne, *vastus lateralis*, *adductor magnus* et *sartorius* de la cuisse et *soleus* de la jambe tandis que le *rectus femoris*, le *biceps femoris*, le *gracilis* ou le *gastrocnemius* sont souvent épargnés [Junbluth *et al*, 2004 ; Quijano-Roy *et al*, 2011].

• Les myopathies dominantes associées à *RYR1* Myopathie avec cores centraux (CCD) et autres formes modérées

En 1956, Shy et Magee décrivent une nouvelle myopathie non progressive de transmission dominante affectant 5 patients âgés de 2 à 65 ans sur trois générations de la même famille. La description clinique rapporte une hypotonie congénitale et un retard de développement locomoteur dans la petite

Tableau 1
Présentation histologique majeure des RyR1-RCM.

	Formes AD (n = 136) %	Formes AR (n = 106) %
Cores centraux	74,3	17
Cores + bâtonnets	5,9	9,4
Cores multiples	11,8	43,4
Pseudo CN	0	12,3
CFTD	0	2,8
Atypiques	8	15,1

enfance, évoluant vers un tableau de faiblesse musculaire peu ou non progressive touchant principalement les muscles proximaux des membres inférieurs. L'analyse histologique révèle la présence de zones dépourvues d'activités oxydatives et de phosphorylase au centre des fibres s'étendant sur une grande partie de leur longueur. L'appellation de *central core disease* est alors proposée par Greenfield *et al* (1958). L'observation des cores en microscopie électronique confirme l'absence de mitochondries et de RS dans ces régions ainsi que des anomalies de l'organisation sarcomérique des lignes Z.

Si la *central core disease* décrite par Shy et Magee reste la forme majoritaire des formes dominantes, d'autres altérations histologiques typiques (cores et bâtonnets, cores multiples, minicores) ou atypiques sont également retrouvées (Romero *et al*, 2005) (tableau 1). Cliniquement, ces formes sont aussi caractérisées par une hypotonie modérée observée dès la petite enfance, un retard des acquisitions motrices et une faiblesse musculaire proximale plus marquée au niveau de la ceinture pelvienne. Les signes faciaux sont discrets et souvent limités à une fermeture incomplète des paupières ou à un léger ptosis. Les complications orthopédiques telles que des scolioses modérées sont fréquentes. L'autonomie de la marche est conservée et l'évolution de la maladie est peu ou non progressive. Dans moins de 10% des cas (formes intermédiaires), une hypotonie sévère est présente dès la naissance et le retard des acquisitions motrices est plus important, mais une évolution favorable vers une forme modérée est notée (tableau 2). Ces myopathies peuvent, parfois, être d'expression tardive (Jungbluth *et al*, 2009) ou faire l'objet d'un diagnostic tardif après une aggravation avec l'âge de formes initialement très modérées ou de présentations peu spécifiques (chutes, difficultés en sport).

Les études de liaison réalisées chez des familles CCD à transmission dominante ont orienté très tôt vers le locus 19q13.1 dans lequel se trouve le gène *RYR1* (Haan *et al*, 1990). Plusieurs dizaines de muta-

tions de ce gène ont depuis été décrites dans ces formes dominantes. Plus de 85% d'entre elles sont retrouvées dans la partie C terminale de la protéine formant le canal transmembranaire (Lynch *et al*, 1999 ; Scacheri *et al*, 2000 ; Monnier *et al*, 2000, 2001) (fig 4). Les mutations CCD identifiées à ce jour sont exclusivement des mutations faux-sens ou des micro-délétions de un ou quelques acides aminés (fig 5). Dans une série explorée au laboratoire de Grenoble et portant sur 116 cas de formes modérées de CCD, 71 mutations différentes ont été identifiées. Le taux de récurrence s'élève à près de 40%, avec certaines mutations plus fréquentes. La mutation p.Arg4861His a ainsi été identifiée chez 13% des patients et les mutations p.Arg2508Cys/His localisées dans le domaine MH2 chez 6%. Le taux de mutation *de novo* retrouvé dans ces formes dominantes est élevé (25%).

Les myopathies avec cores néonatales dominantes peuvent être sévères

Si la majorité des mutations dominantes du gène *RYR1* sont associées à des formes modérées de type CCD, 15% des mutations dominantes dans cette série grenobloise sont responsables d'une hypotonie néonatale sévère pouvant être létale (absence d'autonomie respiratoire) (tableau 2). La moitié de ces patients nécessitent une assistance respiratoire le plus souvent nocturne, 2/3 n'acquièrent pas la marche et 1/3 présentent des signes d'arthrogryposes multiples à la naissance. Les mutations associées à ces formes dominantes sont des mutations *de novo* faux-sens localisées dans le domaine Cter : la moitié est concentrée au niveau de la boucle luminale reliant les deux derniers domaines transmembranaires et formant le pore du canal (fig 2). Le taux de récurrence de ces mutations est de 40% avec une forte prévalence de la mutation p.Arg4861Cys.

	Formes AD (n = 136)	Formes AR (n = 106)
Forme létale	2	9
Forme sévère	18	23
Forme intermédiaire	7	8
Forme classique	107	64
Forme adulte	2	2

Tableau 2
Présentation clinique des RyR1-RCM en relation avec le mode de transmission.

Forme létale : décès du patient en relation avec la pathologie <1 an ; **forme sévère** : déficit respiratoire précoce, marche non acquise, arthrogrypose ; **forme intermédiaire** : à début sévère mais d'évolution favorable ; **forme classique** : faiblesse musculaire modérée d'évolution peu ou non progressive ; **forme adulte** : consultation pour la maladie >20 ans.

LEXIQUE

CCD *central core disease*, myopathie avec cores centraux

CEC couplage excitation-contraction

CFTD MC avec

disproportion des types de fibres

CK créatine kinase

CN MC avec

centralisations nucléaires, myopathie centronucléaire

CRC complexe de relâchement du calcium

DHPR récepteur des dihydropyridines

EHS coup de chaleur d'exercice

ER rhabdomyolyse d'effort

HM hyperthermie maligne de l'anesthésie

IVCT test de contracture *in vitro*

MC myopathie congénitale

MHS susceptibilité à l'hyperthermie maligne

MHE sujet équivoque au test IVCT

MHN sujet normal au test IVCT

MmD MC avec minicores

RS réticulum sarcoplasmique

RyR1 récepteur de la ryanodine de type 1

RyR1-RCM MC associée à RyR1

TT tubules transverses

Variabilité phénotypique inter et intrafamiliale

La présence de mutations dominantes récurrentes permet d'évaluer le degré de variabilité interfamiliale dans le CCD. Parmi les 83 mutations dominantes identifiées dans l'étude grenobloise, 5 sont responsables à la fois de phénotypes sévères ou modérés. La mutation p.Arg4861Cys, responsable de 30% des formes *de novo* sévères, est présente dans 3% des formes modérées. A l'inverse la mutation p.Ile4898Thr, fréquemment associée à des phénotypes modérés, a été rapportée *de novo* dans une forme létale chez des jumeaux (Hernandez-Lain *et al*, 2011). Cette variabilité phénotypique est aussi intrafamiliale puisque 8% des familles explorées montrent une aggravation importante dans la descendance. Si dans un cas, la présence d'un allèle muté supplémentaire est à l'origine de cette aggravation, aucune mutation supplémentaire dans le gène *RYR1* n'a été retrouvée dans les autres situations (Monnier *et al*, 2008). Cette variabilité pourrait être en partie le reflet du bruit de fond génétique des individus ou de la présence de gènes modificateurs.

• Les myopathies récessives associées à *RYR1*

La caractérisation de formes récessives de MC liées au gène *RYR1* est récente (Ferreiro *et al*, 2002 ; Monnier *et al*, 2003 ; Romero *et al*, 2003). Les myopathies congénitales à multi-minicores (MmD), de transmission récessive, sont définies histologiquement par la présence de multiples régions dépourvues d'activités oxydatives s'étendant sur de courtes distances à l'intérieur des différents types de fibres (Ferreiro *et al*, 2000). Le gène de la sélénoprotéine N (*SEPN1*) a d'abord été impliqué dans 50% des formes sévères classiques de MmD (Ferreiro *et al*, 2002). Des mutations du gène *RYR1* ont ensuite été identifiées dans des familles présentant un phénotype classique de MmD associé à une ophtalmoplégie externe (Ferreiro *et al*, 2003), illustrant ainsi l'hétérogénéité génétique du MmD.

Le développement des études moléculaires a montré que le nombre de patients chez lesquels des mutations récessives du gène *RYR1* sont responsables de MC est plus important qu'initialement anticipé (Zhou *et al*, 2006 ; Monnier *et al*, 2008 ; Klein *et al*, 2012). Le spectre clinique des myopathies récessives associées à RyR1 s'étend des formes néonatales les plus sévères (Romero *et al*, 2003) aux formes modérées proches du CCD classique. Il apparaît que la proportion de formes sévères est plus importante dans les formes récessives que dans les formes dominantes. Ces formes sévères représenteraient 1/3 des cas dans l'expérience grenobloise. La faiblesse musculaire est généralisée et

l'évolution est fatale dans 30% des cas. Il existe une hypotonie néonatale et un déficit respiratoire sévère, des troubles de la succion et de la déglutition, des signes oculaires dans la moitié des cas (ophtalmoplégie, ophtalmoparésie, ptosis) et une arthrogrypose ainsi que des déformations squelettiques (scoliose, cyphoscoliose, hyperlordose) dans 1/3 des cas. Les formes récessives modérées sont proches des formes dominantes modérées. La différence la plus notoire est la présence d'ophtalmoplégie ou d'ophtalmoparésie, inhabituelle dans les formes dominantes.

Sur le plan histologique, une grande variabilité et la présence d'altérations habituellement observées dans d'autres formes de myopathies congénitales sont notées (tableau 1). La morphologie des cores varie en nombre, en taille et en niveau de différenciation. Elle peut également varier en fonction de l'âge ou des muscles explorés. Les cores peuvent être associés à des bâtonnets. Les internalisations nucléaires peuvent être suffisamment importantes pour faire suspecter une myopathie centronucléaire (CN), mais sont généralement associées à des zones de désorganisations myofibrillaires évocatrices de cores ou minicores. Les images peuvent être totalement aspécifiques montrant quelques noyaux internalisés, des pertes focales de striation, une prédominance et/ou une hypotrophie sélective des fibres de type I. Dans de rares cas, une disproportion des types de fibres (CFTD) est rapportée. A la différence de l'HM ou du CCD où il existe de véritables « points chauds », les mutations récessives sont réparties de manière plus uniforme le long du gène (fig 4). L'exploration de la totalité de la séquence codante du gène *RYR1* chez 106 familles RyR1-RCM récessives a montré que 75% des mutations identifiées sont des faux-sens ou des délétions/duplications d'acides aminés, dont 8% reconnues responsables, à l'état hétérozygote, d'HM. Le quart restant est constitué de mutations non sens et de mutations affectant la stabilité des ARNm ou de la protéine ayant pour conséquence un défaut quantitatif de RyR1 au niveau des triades (Monnier *et al*, 2008) (fig 5). La majorité des formes récessives correspond à des situations d'hétérozygotie composite associant 2 mutations faux-sens (58% des cas). Une mutation faux-sens et un défaut quantitatif sont retrouvés dans 37% des cas et 5% sont causés par la présence de 2 mutations affectant significativement le niveau d'expression de RyR1 (Monnier *et al*, 2003 ; Zhou *et al*, 2006 ; Monnier *et al*, 2008 ; Klein *et al*, 2012). Aucune forme de RyR1-RCM où l'expression de RyR1 serait totalement abolie n'a été décrite à ce jour. Ceci est en accord avec l'observation montrant que

chez la souris dite « dyspédique », l'absence de RyR1 est létale (Takekura *et al*, 1995).

Il est à noter que les patients hétérozygotes porteurs de mutations conduisant à une haplo-insuffisance ne présentent pas de symptômes indicatifs de myopathie. Par ailleurs, le fait que certains de ces patients aient été testés MHN par IVCT semble également indiquer que la perte d'expression d'un allèle du gène *RYR1* ne soit pas suffisante pour causer la susceptibilité à l'HM.

Risque anesthésique et RyR1

Dans les familles présentant des cas d'HM, il est évidemment contre-indiqué d'utiliser les anesthésiques halogénés volatiles chez les patients testés MHS par IVCT ou porteurs d'une mutation du gène *RYR1* formellement reconnue comme responsable de l'HM (Urwyler *et al*, 2001). Sachant que 15% des patients ayant développé un EHS sont positifs au test IVCT de susceptibilité à l'HM et que près du 1/4 de ces sujets EHS/MHS sont porteurs d'un variant du gène *RYR1*, il convient, en absence d'une exploration spécifique par IVCT, d'adopter une attitude prudente concernant l'usage des anesthésiques halogénés volatiles chez ces patients. Cette attitude est parfois étendue aux patients ayant présenté une rhabdomyolyse d'effort.

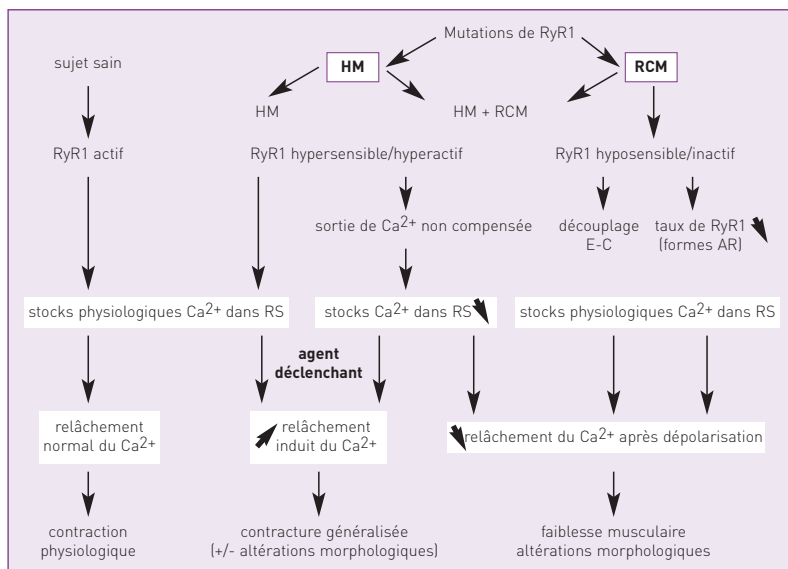
soient pas toujours associées chez les patients (Lynch *et al*, 1999). Ce risque a ensuite été étendu aux autres formes de MC causées par des mutations de *RYR1*, en particulier dans les formes récessives pour lesquelles une des deux mutations récessives est une mutation responsable de l'HM. L'évaluation du risque n'est pas toujours aisée, car les études fonctionnelles de causalité entre mutation et HM n'ont pas encore été réalisées pour la majorité de ces mutations. Dans les autres MC causées par d'autres gènes que *RYR1*, le risque HM est considéré comme faible (Klinger *et al*, 2009). Il a été montré que certains accidents observés lors de l'anesthésie chez des patients atteints de dystrophie musculaire s'expliquaient par la fragilité de la membrane musculaire et non par un dysfonctionnement du CRC. Cependant, face à des données encore insuffisantes pour tirer des conclusions formelles, la position habituelle (dans l'intérêt des patients) est une contre-indication des anesthésiques halogénés, même en l'absence de parenté génique entre la pathologie du patient et l'HM (Payen *et al*, 2004).

Mécanismes pathogéniques des mutations de RyR1

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour rendre compte de la pathogénicité des mutations faux-sens (MacLennan et Zvaritch, 2010 ; Lanner *et al*, 2010 ; Betzenhauser et Marks, 2010) (fig 7). Ils sont basés sur des études fonctionnelles réalisées par expression hétérologue de RyR1 mutés, sur les données d'imagerie calcique obtenues à l'aide de cellules musculaires de patients mises en cultures ou par utilisation de modèles murins reproduisant quelques unes des mutations MHS (p.R163C, p.Y522S, p.R614C, p.T4826I) ou CCD (p.I4898T).

Certaines mutations conduisent à un gain de fonction se traduisant par un canal RyR1 anormalement fuyant et ce, soit de manière transitoire (suite à l'action d'un agoniste tel qu'un anesthésique halogéné : cas de l'HM), soit de manière chronique (myopathies avec cores de type CCD). Dans le cas de l'HM, les mutations baissent le seuil d'activation de l'ouverture du canal RyR1 par le Ca^{2+} luminal en présence d'agents déclenchants et provoquent une sortie massive non contrôlée de Ca^{2+} (Tong *et al*, 1997). L'élévation brutale du Ca^{2+} myoplasmique est alors responsable de la contracture généralisée et de l'état d'hyper-métabolisme caractéristique de la crise HM. A noter que certaines de ces mutations à expression dominante dans l'HM peuvent se comporter comme des mutations récessives dans un contexte de myopathies. Concernant les RyR1-RCM, lorsque la fuite de Ca^{2+} à travers RyR1 n'est pas ou

Figure 7
Mécanismes des relâchements normaux et pathologiques des stocks calciques du RS.



L'utilisation des anesthésiques halogénés volatiles chez les patients présentant une myopathie est un objet de débat. L'hyperthermie maligne et la myopathie avec corps centraux (CCD) ayant très tôt été décrites comme deux pathologies alléliques du gène *RYR1*, il a été estimé qu'une exposition aux anesthésiques halogénés représentait un risque pour les patients CCD, bien que ces 2 pathologies ne

est insuffisamment compensée, elle entraîne une élévation du Ca^{2+} myoplasmique au repos et s'accompagne d'une baisse des réserves calciques du RS (Tong J. *et al*, 1999). La conséquence directe est une diminution des capacités de relâchement du Ca^{2+} lors de la dépolarisation, diminution responsable de la faiblesse musculaire chez les patients porteurs de ce type de mutation (fig 7).

Un second mécanisme a été exclusivement décrit pour rendre compte de l'effet des mutations fausses de RyR1 associées à une myopathie : le point central est une altération du couplage excitation-contraction entre le récepteur des dihydropyridines (DHPR) et RyR1 (Dirksen et Avila, 2002). Sont alors observés une diminution très importante du relâchement du Ca^{2+} du RS en réponse à la dépolarisation de la membrane sarcolemmique et un niveau normal du Ca^{2+} myoplasmique de repos. Le mutant p.L4898T se révèle non fonctionnel pour la sortie du Ca^{2+} stimulée par le DHPR (mécanisme de sortie du calcium dit « orthograde »). Cependant, il conserve sa fonction « rétrograde » permettant au Ca^{2+} extracellulaire d'entrer à travers le DHPR en présence de RyR1 (Avila *et al*, 2001). Une des conséquences chez les patients est la faiblesse musculaire dont l'importance est probablement corrélée au degré d'altération du couplage DHPR-RyR1.

La caractérisation de mutations affectant le niveau d'expression de RyR1 a permis d'évoquer un mécanisme supplémentaire de pathogénicité (Zhou *et al*, 2006 ; Monnier *et al*, 2008). Ce type de mutation est souvent associé à des formes récessives et dans ces conditions, la seconde mutation s'exprime dans un contexte d'hémizygotie. L'expression de la maladie va dépendre de la nature de la mutation portée par le second allèle normalement exprimé et du niveau résiduel d'expression de l'allèle porteur d'une mutation hypomorphe. La réduction de la quantité de RyR1 observée pour certaines mutations aurait également pour conséquence une modification de la stœchiométrie des interactions avec les protéines accessoires modulant la fonction canal de RyR1.

L'utilisation de modèles murins reproduisant les mutations rencontrées en pathologie humaine a confirmé que : les altérations morphologiques liées à une mutation du gène *RYR1* pouvaient varier et que des anomalies structurales attribuées à des MC considérées comme distinctes (CCD, MmD, myopathies à bâtonnets) pouvaient partager la même étiologie et le même mécanisme pathogénique (MacLennan et Zvaritch, 2010).

L'organisation tétramérique de RyR1 et son interaction avec le DHPR apportent des éléments supplémentaires de complexité et de variabilité pour

rendre compte de l'effet des mutations. Les combinaisons d'associations, entre monomères mutés et monomères normaux de RyR1 dans les formes dominantes ou entre monomères portant des mutations différentes dans les formes récessives, entraînent une « non uniformité » fonctionnelle des complexes de relâchement du calcium (CRC) pouvant en partie expliquer la variabilité clinique ou histologique observée (MacLennan et Zvaritch, 2010). Des altérations post-traductionnelles de RyR1 et un remodelage des complexes macromoléculaires du CRC sont associés à des états pathologiques acquis, comme une plus grande fatigabilité du muscle squelettique (Betzenhauser et Marks, 2010).

Conclusions et perspectives

Les RyR1-RCM ou myopathies associées à un dysfonctionnement de RyR1 sont parmi les plus fréquentes des myopathies congénitales. Les mutations du gène *RYR1* sont fréquentes. De nombreuses anomalies histologiques sont susceptibles d'orienter vers une recherche de mutations dans le gène *RYR1* : internalisations nucléaires associées à des anomalies marquées ou subtiles de la coloration oxydative, disproportion des fibres de type I, coexistence de cores et de bâtonnets, anomalies de l'organisation sarcomérique. Néanmoins, après analyse de la totalité de la séquence codante de *RYR1*, aucune mutation n'a été identifiée chez 40% des patients adressés au laboratoire de Grenoble pour des myopathies avec cores incluant des formes bien caractérisées de CCD, traduisant l'hétérogénéité génétique de ces myopathies congénitales. Parmi les gènes identifiés ultérieurement chez ces patients sans diagnostic figurent *SEPN*, *NEB*, *MTM*, *DNM*, *MYH7* et *ACTA1*, ce qui confirme le chevauchement clinique et histologique des myopathies congénitales.

L'introduction massive du séquençage « haut-débit » va vraisemblablement modifier les stratégies diagnostiques des pathologies musculaires hétérogènes et/ou multigéniques dans les prochaines années et faciliter leur diagnostic. S'il paraît séduisant d'envisager un séquençage systématique de *RYR1* pour tout tableau évocateur *a minima* d'une myopathie congénitale, il faut cependant prendre en compte la complexité des mécanismes physiopathologiques révélés jusqu'ici. Il est nécessaire d'envisager des stratégies d'exploration fonctionnelles des variants de RyR1 permettant de confirmer les causes génétiques de ces pathologies. Ces nouvelles données devraient nous permettre de mieux comprendre les effets spécifiques des différentes mutations causales ou modificatrices impliquées dans les différentes formes de myopathies induites ou congénitales.

NOTE

Le diagnostic moléculaire des pathologies associées à RyR1 se fait actuellement au laboratoire de Biochimie et Génétique moléculaire au CHU de Grenoble (Pr J. Lunardi, Dr N. Monnier, Dr J. Fauré).

Résumé

Le gène *RYR1* codant le récepteur de la ryanodine, canal calcique du muscle squelettique, a été initialement associé à l'hyperthermie maligne de l'anesthésie. Actuellement, il est aussi impliqué dans un nombre croissant de myopathies congénitales structurales pouvant présenter un mode de transmission dominant ou récessif. La variabilité de l'expression clinique et le spectre des anomalies morphologiques associées aux quelques 250 mutations du gène *RYR1*, décrites à ce jour, suggèrent l'existence d'un continuum clinique et histologique. L'utilisation de modèles cellulaires et animaux a permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes permettant d'expliquer la pathogénicité des mutations et de rendre compte d'une partie de l'hétérogénéité de ces pathologies. Ces différentes données remettent partiellement en cause la nosologie actuelle définie principalement sur la base de critères histologiques et notamment, sur la présence d'altérations morphologiques caractéristiques, les « cores ». Même si certaines entités telles que la myopathie avec cores centraux (CCD) ou la myopathie à minicores (MmD) conservent une certaine identité clinique et histologique, ces différentes pathologies sont maintenant regroupées sous le terme de myopathies avec cores, voire de myopathies congénitales associées à RyR1 (RyR1-RCM).

Mots Clés : myopathies congénitales associées à RyR1 - myopathies avec cores - myopathie avec cores centraux - hyperthermie maligne - récepteur de la ryanodine - homéostasie calcique - hétérogénéité phénotypique - couplage excitation-contraction

REFERENCES

Betzenhauser M.J. et Marks A.R., *Eur J Physiol*, 2010, 460:467-80
 Capacchione F.J. et Muldoon S., *Anesth Analg*, 2009, 109:1065-9
 Dirksen R.T. et Avila G., *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12:189-97
 Du G.G. et al, *PNAS*, 2002, 99:16725-30
 Dubowitz V. et Sewry C., in *Muscle Biopsy, a practical approach*, éditions Saunders, 2007, 407-43
 European Malignant Hyperpyrexia Group, *Br J Anaesth*, 1984, 56:1267-9
 Ferreiro A. et al, *Ann Neurol*, 2000, 48:745-57
 Ferreiro A. et al, *Am J Hum Genet*, 2002, 71:739-49
 Ferreiro A. et al, *Ann Neurol*, 2002, 51:750-9
 Ferreiro A. et al, *Hum Mol Genet*, 2003, 12:1171-8
 Fill M. et Copello J.A., *Physiol Rev*, 2002, 82:893-922
 Franzini-Armstrong C. et Nunzi G., *J Muscle Res Cell Motil*, 1983, 4:223-52
 Gillard E.F. et al, *Genomics*, 1991, 11:751-5
 Greenfield J.G. et al, *Brain*, 1958, 81:461-84
 Haan E.A. et al, *Hum Genet*, 1990, 86:187-190
 Hernandez-Lain A. et al, *Eur J Med Genet*, 2011, 54:29-33
 Hopkins P.M., *Br J Sports Med*, 2007, 41:283-4
 Ibarra C.A. et al, *Anesthesiology*, 2006, 104:1146-54
 Klinger W. et al, *Anesth Analg*, 2009, 109:1167-73
 Jungbluth H. et al, *Neuromus Disord*, 2004, 14:785-90
 Jungbluth H. et al, *Neuromus Disord*, 2009, 19:344-7
 Jungbluth H. et al, *Semin Pediatr Neurol*, 2011, 18:239-49
 Klein A. et al, *Hum Mutat*, 2012, 33:981-8
 Lanner J.T. et al, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2:a003996
 Lynch P. et al, *PNAS*, 1999, 96:4164-9

Abstract

The *RYR1* gene that encodes the ryanodine receptor, a calcium channel of the skeletal muscle, has been associated at first with anaesthetic malignant hyperthermia. *RyR1* is now also involved in an increasing number of dominant or recessive congenital myopathies. The variability of the clinical phenotypes and the spectrum of the morphological features that have been associated to the more than 250 mutations described so far strongly suggested a clinical and histological continuum rather than well separated clinical entities. Use of cellular and animal models allowed the characterization of several pathogenic mechanisms depending on the type of mutations that may explain part of the heterogeneity of the different diseases. These different considerations led to a reconsideration of the nosology of these diseases that was initially mainly based on histological criteria, and more specifically on the presence of morphological alterations of the muscle fibre, the cores. Although a few entities such as Central Core Disease (CCD) or Minicore Disease (MmD) may retain a clinical and histological identity, these pathologies are now referred as myopathies with cores or better as RyR1-Related Congenital Myopathies (RyR1-RCM).

Keywords : RyR1-Related Congenital Myopathies - core myopathies - central core disease - malignant hyperthermia - ryanodine receptor - calcium homeostasis - phenotypic heterogeneity - excitation-contraction coupling

MacLennan D.H. et al, *Nature*, 1990, 343:559-61
 MacLennan D.H. et Zvaritch E., *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1813:948-64
 McCarthy T. et al, *Nature*, 1990, 343:562-4
 Meissner G., *Ann Rev Physiol*, 1994, 56:485-508
 Monnier N. et al, *Am J Hum Genet*, 1997, 60:1316-25
 Monnier N. et al, *Hum Mol Genet*, 2000, 9:2599-2608
 Monnier N. et al, *Hum Mol Genet*, 2001, 10:2581-92
 Monnier N. et al, *Hum Mol Genet*, 2003, 12:1171-8
 Monnier N. et al, *Anesthesiology*, 2002, 97:1067-74
 Monnier N. et al, *Hum Mutat*, 2005, 26:413-25
 Monnier N. et al, *Hum Mutat*, 2008, 29:670-8
 Payen J.F. et al, *Encyclopédie médico-Chirurgicale*, 2004, 36-412-E-10
 Quijano-Roy S. et al, *Sem Pediatr Neurol*, 2011, 18:221-9
 Robinson R. et al, *Hum Mutat*, 2006, 27:977-89
 Romero N.B. et al, *Brain*, 2003, 126:2341-49
 Romero N.B. et al, *Acta Myologica*, 2005, 24:70-3
 Rosenberg H. et al, *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2:21
 Sambuughin N. et al, *Anesthesiology*, 2005, 102:515-21
 Scacheri P.C. et al, *Neurology*, 2001, 55:1689-96
 Serysheva I. et al, *PNAS*, 2008, 105:9610-5
 Shy G.M. et Magee K.R., *Brain*, 1956, 79:610-21
 Takekura H. et al, *PNAS*, 1995, 92:3381-5
 Tobin J.R. et al, *JAMA*, 2001, 286:168-9
 Tong J. et al, *J Biol Chem*, 1997, 272:26332-9
 Tong J. et al, *J Biol Chem*, 1999, 274:693-702
 Urwyler A. et al, *Br J Anaesth*, 2001, 86:283-7
 Wappler F. et al, *Anesthesiology*, 2001, 94:95-100
 Zhou H. et al, *Hum Mol Genet*, 2006, 15:2791-2803

Syndrome myasthénique congénital : gène *DPAGT1* identifié

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC), caractérisés par une fatigabilité musculaire, sont un groupe hétérogène de pathologies liées à une transmission défectueuse au niveau des jonctions neuromusculaires (JNM). Un séquençage d'exome réalisé chez 5 sujets présentant une myasthénie des ceintures héréditaire a identifié 7 mutations du gène *DPAGT1*. Les patients présentent une atteinte proximale des membres et des agrégats tubulaires à la biopsie musculaire. Une réponse positive au traitement par inhibiteurs de la cholinestérase et 3,4-diaminopyridine a été observée. L'analyse des plaques motrices des JNM chez 2 sujets a montré une réduction importante du nombre de récepteurs de l'acétylcholine (RACH). *DPAGT1* est une enzyme essentielle catalysant la 1^{ère} étape de la N-glycosylation des protéines. Ces résultats soulignent l'importance de la N-glycosylation pour le fonctionnement correct de la JNM. En utilisant la tunicamycine, un inhibiteur spécifique de *DPAGT1*, les auteurs montrent que *DPAGT1* est nécessaire à une glycosylation efficace des sous-unités du RACH et à leur transfert à la surface cellulaire. Ils suggèrent que le mécanisme pathogénique primaire des mutations *DPAGT1* est une réduction de RACH au niveau des plaques motrices. Les caractéristiques cliniques des patients sont semblables à celles des SMC dus à des mutations *GFPT1* (glutamine:fructose-6-phosphate amidotransférase). Ces syndromes font vraisemblablement partie d'un groupe plus large de syndromes myasthéniques liés à des défauts de la voie de la N-glycosylation entraînant un déficit de la transmission neuromusculaire.

Belaya K, Finlayson S, Slater CR, Cossins J, Liu WW, Maxwell S, McGowan SJ, Maslau S, Twigg SR, Walls TJ, Pascual Pascual SI, Palace J, Beeson D, Mutations in DPAGT1 Cause a Limb-Girdle Congenital Myasthenic Syndrome with Tubular Aggregates, Am J Hum Genet, 2012, 13;91(1) : 193-20

Quinze gènes différents ont été impliqués dans les différentes formes de SMC (Eymard et Hantai, *Cahiers de Myologie*, 2009, 1 : 26-37 ; Chaouch et al, *Neurosc Musc Disord*, 2011, 22 : 566-76). Si la majorité d'entre eux codent des protéines constitutives ou ayant une fonction au niveau des JNM, un seul, *GFPT1* récemment décrit, code une enzyme ubiquitaire impliquée dans la glycosylation des protéines. Les travaux rapportés ici mettent encore une fois à l'honneur les nouvelles techniques de séquençage haut débit de type exome. Par cette approche réalisée sur l'ADN de 2 cas index présentant un tableau clinique homogène (un SMC prédominant au niveau des ceintures et la présence d'agrégats tubulaires à la biopsie musculaire), les auteurs ont réussi à isoler un seul gène, *DPAGT1*. Celui-ci présente des variants potentiellement pathogènes communs aux 2 sujets parmi les 20 000 variants présents en moyenne par exome. Le criblage d'autres cas présentant cette forme particulière de SMC a identifié d'autres variants *DPAGT1* et a renforcé sa probable implication. La validation finale est issue d'analyses fonctionnelles montrant une dysfonction de la protéine *DPAGT1* ou dolichol-phosphate (UDP-N-acétylglucosamine) N-acétylglucosamine phosphotransférase 1, enzyme impliquée dans la glycosylation du RACH et dans son transport vers la membrane postsynaptique des JNM. Après les défauts de O-glycosylation dans les dystroglycanopathies, *GFPT1* et *DPAGT1* ouvrent une nouvelle voie, celle des défauts de N-glycosylation pour les SMC.

DMC : étude des mutations par techniques d'enrichissement

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Pour résoudre l'hétérogénéité clinique des maladies génétiques, le séquençage de gènes individuels par la technique de Sanger est une approche lourde et coûteuse. Un test plus global offre la possibilité de cribler efficacement et à moindre coût tous les gènes impliqués dans une maladie génétique donnée. Afin d'identifier des mutations dans les 321 exons de 12 gènes impliqués dans les dystrophies musculaires congénitales (DMC), la sensibilité et la spécificité de deux techniques d'enrichissement ont été évaluées : l'hybridation en solution et la PCR en microgoutte, suivies d'un séquençage à haut débit (NGS). Le diagnostic des DMC est difficile à cause de la variabilité clinique, de la difficulté des études immunohistochimiques du muscle et d'une certaine méconnaissance

Le diagnostic de maladies complexes et hétérogènes cliniquement et génétiquement constitue un vrai défi. Dans le cas des DMC, la compréhension des bases moléculaires s'est largement améliorée ces dernières années, mettant en évidence le rôle d'au moins 14 gènes. Cependant, la recherche de mutation gène par gène ne peut se baser, pour des raisons de coût et de temps, sur la méthode classique de séquençage décrite en 1975 par Sanger. Avec l'émergence de nouvelles technologies de séquençage à haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*), les capacités d'analyses du génome humain ont bien sûr été démultipliées et le coût a diminué (plusieurs millions de dollars au

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

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

LU POUR VOUS

des médecins. Les résultats de NGS ont été analysés selon plusieurs paramètres quantitatifs et de concordance avec le séquençage Sanger. Il en résulte que les 2 approches d'enrichissement fournissent des valeurs quantitatives utilisables en laboratoire clinique. Cependant l'amplification en microgoutte est supérieure par sa spécificité, sa reproductibilité, sa grande couverture des exons ciblés et la possibilité de distinguer un gène actif d'un pseudogène. Quelle que soit la méthode employée, les exons contenant des régions répétées ou riches en guanine-cytosine (GC) sont mal enrichis et un séquençage Sanger doit être réalisé. Cette étude démontre l'utilité du séquençage ciblé en complément du NGS pour cribler des mutations dans des centaines d'exons impliqués dans un groupe hétérogène de maladies humaines.

Valencia CA, Rhodenizer D, Bhide., Chin E, Littlejohn MR, Keong LM, Rutkowski A, Bonnemann C, Hegde M, Assessment of target enrichment platforms using massively parallel sequencing for the mutation detection for congenital muscular dystrophy, J Mol Diag, 2012, 14(3) : 233-46

début des années 2000 par séquençage Sanger; quelques milliers de dollars par NGS en 2012; <http://www.genome.gov/sequencingcosts/>). Cette étude compare deux techniques de pointe permettant d'enrichir certaines régions du génome à analyser. En bref, l'ADN génomique est découpé en petits fragments et 321 exons de 12 gènes impliqués dans les DMC ont été enrichis puis séquencés par NGS. Dans l'ensemble, des résultats analogues ont été obtenus même si l'approche en microgoutte paraît plus spécifique. Malgré tout, l'obstacle majeur dans les deux cas reste la structure de la séquence analysée (pourcentage en CG). Pour les régions difficiles, la technique classique de Sanger reste à ce jour la référence. Cette étude montre l'utilité des approches à haut débit permettant de cribler plusieurs gènes à la fois. Elles deviennent incontournables dans les laboratoires d'analyse à visée diagnostique.

DMD et test prénatal : changement urgent de politique

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Le diagnostic prénatal (DPN) pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a été introduit en Hollande en 1984. L'impact des tests prénataux a été évalué sur la période 1984-2009. Sur les 635 DPN réalisés, 51% concernaient des fœtus masculins, dont près de 50% étaient atteints ou avaient un risque accru de DMD. Il en a résulté 145 avortements de fœtus mâles et la naissance de 174 garçons non atteints. La grande majorité (78%) des fœtus féminins identifiés avant la naissance (actuellement, femmes âgées d'au moins 16 ans) n'a pas été testée pour le statut de porteuse. Leur risque moyen de l'être est de 28%. Dans les périodes 1961-1974 et 1993-2002, l'incidence de la DMD n'a pas baissé mais le pourcentage de 1^{ers} garçons atteints a augmenté de 62 à 88%. Les auteurs en concluent qu'une forte proportion de familles avec des mutations *de novo* dans le gène *DMD* ne peut pas bénéficier d'un DPN, en partie parce que les aînés atteints ne sont diagnostiqués que vers l'âge de 5 ans. La politique actuelle, largement acceptée dans la communauté génétique, préconise que les fœtus féminins ne soient pas testés pour le statut de porteuse. Elles ne le seront pas non plus à l'âge adulte. Elles risquent d'avoir une descendance atteinte et de développer une maladie cardiaque progressive. Cette étude révèle donc un besoin urgent d'un changement de politique afin d'améliorer la prévention de la DMD. La 1^{ère} étape serait d'introduire un criblage néonatal des fœtus mâles. La 2^e serait de tester les femmes pour leur statut de porteuse si besoin, en prénatal si possible ou en postnatal avant l'âge adulte.

Helderman-van den Enden ATJM, Madan K, Breuning MH, van der Hout AH, Bakker E, de Die-Smulders CEM, Ginjaar H, An urgent need for a change in policy revealed by a study on prenatal testing for Duchenne muscular dystrophy, Eur J Hum Genet, 2012, doi: 10.1038/ejhg.2012.101. [Epub ahead of print]

L'étude présentée ici analyse de façon rétrospective l'impact du diagnostic prénatal sur l'incidence de la DMD en Hollande. Celle-ci n'a pas été modifiée de façon notable depuis la mise en place du DPN en 1984 et ce, malgré les avancées technologiques réalisées dans ce domaine. Les auteurs imputent ce résultat en partie à la proportion non négligeable de mutations *de novo* du gène *DMD* pouvant représenter jusqu'à 50% des cas de DMD et pour lesquelles le DPN s'avère inutile. L'autre explication avancée, laquelle pour les auteurs justifierait une modification législative en Hollande, est que le DPN n'est proposé qu'aux femmes ayant un risque accru (antécédents familiaux). Il n'est pas réalisé sur les fœtus femelles, ne révélant donc pas leur possible statut de porteuse. En Hollande, les jeunes filles peuvent bénéficier d'un test diagnostique à partir de l'âge de 16 ans, notamment à cause du risque encouru de développer une cardiomyopathie. Les auteurs recommandent de changer la législation afin d'autoriser les parents à faire pratiquer un test chez leur filles le plus tôt possible, voire en prénatal. Cela est bénéfique tant pour la santé de ces jeunes filles elles-mêmes que pour prévenir la transmission de la DMD. A plus long terme et en raison des progrès réalisés dans les thérapies, les auteurs suggèrent un changement de loi autorisant le dépistage néonatal de tous les garçons. Cette étude aborde un sujet important, délicat éthiquement et ayant des répercussions tant au niveau sociétal que familial.

LGMD2D : efficacité de progéniteurs dérivés de cellules iPS

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'obtention de cellules myogéniques à partir de cellules pluripotentes embryonnaires (ES) ou induites (iPS) s'est longtemps heurtée à des obstacles biologiques et techniques. Une méthodologie a été développée pour générer, différencier et greffer des cellules pluripotentes dérivées de tissus de patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures LGMD2D due à un déficit en alpha-sarcoglycane (*sgca*). À partir de fibroblastes ou de myoblastes de patients, les auteurs ont établi et validé des cellules iPS, lesquelles ont été guidées vers une différenciation en cellules de type mésoangioblaste (une catégorie de péricytes). Elles ont ensuite été transduites par des vecteurs codant le gène humain *sgca* sous contrôle d'un promoteur musculaire et codant le gène *MyoD* sous contrôle d'un promoteur inducible par le tamoxifène. Ces cellules ont participé à la régénération tissulaire après injection intramusculaire dans le modèle murin de la maladie humaine : certaines d'entre elles participant à la formation de cellules musculaires hybrides, d'autres adoptant une position semblable à celle occupée par les cellules satellites. Injectées par voie intra-artérielle, ces cellules ont colonisé les muscles irrigués et en ont amélioré les capacités fonctionnelles. Ces résultats suggèrent que des cellules peuvent être préparées à partir de simples biopsies de patients et engagées vers une voie myo-angiogénique par une cascade d'étapes *in vitro*. Elles sont capables de franchir les barrières endothéliales en assurant une distribution systémique large et une correction phénotypique des muscles ciblés.

Tedesco FS, Gerli MF, Perani L, Benedetti S, Ungaro F, Cassano M, Antonini S, Tagliafico E, Artusi V, Longa E, Tonlorenzi R, Ragazzi M, Calderazzi G, Hoshiya H, Cappellari O, Mora M, Schoser B, Schneiderat P, Oshimura M, Bottinelli R, Sampaolesi M, Torrente Y, Broccoli V, Cossu G, Transplantation of genetically corrected human iPSC-derived progenitors in mice with limb-girdle muscular dystrophy, Sci Transl Med, 2012, 4 : 140ra89

L'étude initiale visait à extraire et utiliser des péricytes autologues de patients atteints de LGMD2D dans une perspective de transplantation, mais ce type cellulaire semble faire défaut dans cette pathologie. Les auteurs ont donc procédé à une cascade de conversions cellulaires passant par la génération de cellules pluripotentes (iPS). Alors que de nombreux groupes orientent leurs efforts vers la différenciation de cellules iPS en progéniteurs myogéniques classiques (cellules satellites, myoblastes), ici la différenciation a été orientée pour produire des cellules de type mésoangioblaste. Elles présentent des capacités angiogéniques et myogéniques et sont capables de franchir les barrières endothéliales musculaires. Les auteurs ont confirmé ces capacités migratoires et les bénéfices fonctionnels associés dans le modèle murin. Ils ont relevé une efficacité amoindrie par les barrières d'espèces, probablement due à des incompatibilités moléculaires entre donneur humain et receveur murin. Les cellules, cependant, doivent encore subir une conversion myogénique forcée par l'expression de *MyoD* avant administration et certaines de leurs capacités sont comparables à celles de progéniteurs pluripotents mésodermiques. L'efficacité de ces cellules devrait être prouvée dans d'autres modèles de dystrophie musculaire, leur sécurité et leur immunogénicité devront être établies, mais elles pourraient représenter la première génération d'une nouvelle catégorie de progéniteurs myogéniques, utilisables par voie systémique.

DMC : supplémentation protéique réussie chez une souris

CYRIL CATELAIN

COMMENTAIRE

La dystrophie musculaire congénitale (DMC) avec déficit primaire en mérosine est due à une mutation du gène *LAMA2* codant la chaîne $\alpha 2$ de certaines laminines. Dans le muscle squelettique adulte normal, cette chaîne $\alpha 2$ est associée à deux autres monomères, $\beta 1$ et $\gamma 1$, pour former une protéine trimérique, la laminine-211 ou mérosine. Celle-ci est essentielle à la survie des cellules musculaires et à une formation stable de la matrice extracellulaire (MEC), engainant les fibres musculaires squelettiques et les axones. Un modèle de souris, appelé *dyw*^{-/-}, a été conçu par modification génétique

Les approches thérapeutiques par supplémentation protéique dans certaines dystrophies musculaires sont pertinentes dans le cas précis où le défaut protéique concerne une molécule sécrétée jouant un rôle à l'extérieur des cellules ou destinée à être recaptée par des cellules cibles. Il est judicieux d'apporter une protéine exogène sans la faire produire par les cellules elles-mêmes. Ainsi les maladies de Gaucher, de Fabry ou de Pompe sont améliorées cliniquement par l'administration de protéines recombi-

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

LU POUR VOUS

pour ne pas exprimer la chaîne $\alpha 2$ et reproduire des signes pathologiques de cette DMC. Dans ce modèle, l'absence de la laminine-211 a pu être suppléée par injection systémique d'une isoforme prédominante embryonnaire : la laminine-111, forme totalement absente chez l'adulte contenant une chaîne $\alpha 1$. L'administration hebdomadaire de laminine-111 chez la souris *dyw*^{-/-} a fortement augmenté la mobilité et la force des animaux, respectivement d'un facteur maximal de 2,7 et 1,7 ainsi que leur espérance de vie d'un facteur 3,5. Au niveau tissulaire, l'analyse histologique des fibres musculaires a mis en évidence une réduction de la fibrose et de l'inflammation chez les animaux traités en comparaison aux animaux ayant reçu un placebo. La laminine-111 pourrait donc devenir un candidat à des approches thérapeutiques en tant que protéine effective par supplémentation systémique pour le traitement de certaines formes de dystrophies musculaires dues à l'absence de composants précis de la MEC.

Rooney JE, Knapp JR, Hodges BL, Wuebbles RD, Burkin DJ, Laminin-111 Protein Therapy Reduces Muscle Pathology and Improves Viability of a Mouse Model of Merosin-Deficient Congenital Muscular Dystrophy, Am J Path, 2012, 180(4) : 1593-602

En l'occurrence, cette forme embryonnaire de la laminine avait déjà fait la preuve de son efficacité dans un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne [Goudenege *et al*, 2010], ainsi que dans un modèle de myopathie congénitale due à une anomalie du gène de l' α -7 intégrine [Rooney *et al*, 2009]. L'originalité de cette approche porte sur le fait que les auteurs utilisent une forme embryonnaire de la protéine dont l'expression est inhibée naturellement chez l'adulte. Ayant déjà été présente dans l'organisme, cette forme embryonnaire est tolérée par le système immunitaire. Le mode de distribution, la dose ou encore l'impact sur les tissus cardiaques ou nerveux restent à être mieux compris. L'utilisation de cette isoforme embryonnaire ouvre également des perspectives de thérapie moléculaire. Et ce, s'il est possible d'envisager de stimuler la ré-expression de cette isoforme embryonnaire à l'âge adulte en utilisant des agents pharmacologiques, encore à identifier.

Cyril Catelain
UM76 UPMC,
UMRS 974 INSERM,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
c.catelain@
institut-myologie.org

Clinique

FSH : Hétérogénéité génétique et épigénétique

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

Chez seize patients présentant un tableau clinique et paraclinique très évocateur d'une dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH), mais ne répondant pas au diagnostic génétique de base [1-10 répétitions du fragment D4Z4, étude par *southern blot* utilisant la sonde p-13E-11 après électrophorèse sur gel], une étude génétique poussée a été effectuée. L'objectif était de rechercher une FSH1 génétiquement particulière ou une FSH2 (étude du polymorphisme longueur *single* séquence ou SSLP, longueur des répétitions, variation distale, niveau de méthylation), mais aussi une autre pathologie : étude des gènes de la calpaïne (*CAPN3*), de la *valosin containing protein* (*VCP*), de la *four and a half LIM domain protein 1* (*FHL1*). Les deux premiers patients présentent une FSH1 « vraie », soit avec mosaïcisme somatique pour la patiente 1, soit avec fragment D4Z4 hybride contracté secondaire à un réarrangement méiotique entre les chromosomes 4 et 10 pour le patient 2. Les patients 3 à 8 sont atteints d'une FSH2, tous sporadiques, cliniquement typiques de FSH. Chez quatre patients, une mutation *CAPN3* a été retrouvée. Ils ne présentaient pas d'atteinte faciale supérieure et le taux de CPK était plus élevé que celui attendu pour une FSH. Deux patients sont porteurs d'une mutation *VCP* : l'un avec une transmission autosomique dominante (AD), sans déficit facial et l'autre avec déficit

L'introduction rappelle de façon très claire des données moléculaires complexes connues pour la FSH. L'anomalie génétique en cause n'est pas limitée à la contraction du fragment D4Z4 dans la région subtélomérique du chromosome 4, mise en évidence par l'analyse moléculaire classique. L'expression de la FSH est liée à l'atteinte d'un allèle de type 4qA (non 4qB) et à certains haplotypes dits « permissifs », ceci est démontré par des techniques moléculaires plus complexes. Ces critères observés dans la FSH1 entraînent la relaxation de la chromatine, l'hypométhylation de l'ADN et la dé-répression du gène *DUX4* (*DUX4* étant un facteur de transcription agissant sur plusieurs gènes toxiques pour les cellules musculaires). Cependant, certains cas cliniquement typiques de FSH et de transmission AD ne sont pas confirmés par ces analyses dans environ 5 à 10% des cas. Il convient alors de revoir le diagnostic et ce, après que toutes les possibilités d'étude sur le chromosome 4 aient été épuisées. Les auteurs en démontrent l'importance en retrouvant deux FSH1 très particulières génétiquement et six FSH2 (avec relaxation de la chromatine et hypométhylation de l'ADN sans contraction du fragment D4Z4) pour

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

facial et troubles cognitifs modérés. Aucun des deux ne présentait de signe de la maladie de Paget et l'IRM cérébrale était normale. Aucune mutation n'a été identifiée pour les deux derniers patients.

Sacconi S, Camano P, de Greef JC, Lemmers RJLF, Salviati L, Boileau P, Lopez de Munain Arregui A, van der Maarel SM, Desnuelle C, Patients with a phenotype consistent with facioscapulohumeral muscular dystrophy display genetic and epigenetic heterogeneity, J Med Genet, 2012, 49: 41-46

lesquels le gène n'a pas encore été identifié. Pour six autres patients, le diagnostic d'une autre pathologie (LGMD2B et VCP) a été porté. Enfin pour deux cas, aucun diagnostic n'a été établi. Les auteurs présentent un arbre décisionnel à utiliser devant ce type de patients.

Myasthénie : facteurs associés à l'état dépressif

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Dans la myasthénie, la dose de corticoïdes oraux apparaît être le principal facteur associé à l'état dépressif. Selon la sévérité de la pathologie, un statut inchangé en dépit du traitement et le stade précoce de la maladie sont aussi des facteurs secondaires significatifs de l'état dépressif. Telle est la conclusion d'une étude visant à évaluer les facteurs cliniques associés à l'état dépressif des patients atteints de myasthénie. Ont été inclus 287 patients recrutés dans 6 centres neurologiques de l'Est du Japon. Tous les patients ont renseigné la version japonaise du *Beck Depression Inventory-2*° édition (BDI-II), auto-questionnaire comportant 21 items. La sévérité de la maladie a été déterminée d'après le score quantitatif de la MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*), l'échelle des activités de la vie quotidienne et l'échelle composite pour la myasthénie. L'état clinique sous traitement était défini selon le statut post-intervention de la MGFA. Le score moyen du BDI-II chez les patients atteints de myasthénie ne diffère pas substantiellement de celui de la population générale japonaise. Pour la population japonaise, la moyenne plus 2 DS est 21,5, correspondant approximativement à un niveau dépressif moyen ou plus élevé (>20 points) dans la version anglaise d'origine. De ce fait, un état dépressif est défini par un BDI-II>21,5, sa fréquence chez les patients myasthéniques étant de 13,6%. Il apparaît que la dose de prednisolone, l'état clinique sous traitement, la durée de la maladie et la sévérité de la maladie sont des facteurs indépendamment associés à la dépression.

Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Kabasawa C, Shimizu Y, Utsumi H, Uchiyama S, Fujihara K, Suzuki N, Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis : a multicentre cross-sectional study, BMJ Open, 2011, 1 :e000313

Ce travail est important car peu d'études multicentriques ont recherché, par mesures répétées (à 3 mois), des liens entre doses de corticoïdes, gravité, ancienneté de la maladie et symptomatologie dépressive. De plus, le sujet est difficile à investiguer en raison de symptômes communs à la dépression et la myasthénie (exemple : fatigue, douleur). Quant aux résultats, il est intéressant de souligner que les scores moyens à la BDI-II de cette cohorte de patients myasthéniques ne diffèrent pas de ceux de la population générale. La dose de corticoïdes par voie orale (8,1 mg/jour pour les BDI-II>21,5 et 4,1 mg/jour pour les autres) représente le principal facteur associé à la symptomatologie dépressive (co-occurrence laquelle ne saurait se confondre avec un lien de causalité). Ceci interpelle l'expérience clinique habituelle sur les possibles effets euphorisants d'une corticothérapie. Cette étude met aussi en avant le fait que le début de la maladie et sa gravité sont des facteurs de vulnérabilité vis-à-vis de la dépression. Cliniquement, la présence d'un état dépressif est d'autant plus importante à considérer que son éventuelle influence négative sur la compliance aux traitements est bien connue. Il existe néanmoins des limites à cette étude, sa méthodologie transversale n'ayant pas de visée prédictive. L'outil utilisé a lui-même ses limites : la BDI-II, instrument d'auto-évaluation, évalue plus les « cognitions dépressives » qu'une présence avérée d'état dépressif type Trouble Dépressif Majeur (humeur dépressive, perte de l'élan vital, ralentissement idéo-moteur).

LU POUR VOUS

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

Renaissance de l'intérêt pour les MNM dans la nouvelle Russie

MARIA O. KOVALCHUK, SERGEY S. NIKITIN

Initiée par VK Rot, l'étude des maladies neuromusculaires en Russie date de la seconde moitié du 19^e siècle. Durant la période soviétique, l'interdiction totale des études génétiques a stoppé son essor. Les conséquences néfastes pour le progrès dans le domaine neuromusculaire ne sont plus tangibles de nos jours. L'expansion actuelle du réseau neuromusculaire en lien avec les centres internationaux permet de rattraper le temps perdu...

Naissance et interdiction de la génétique en URSS

En Russie, la myologie n'a jamais été considérée comme une discipline isolée et elle a été étudiée dans le contexte des maladies neuromusculaires (MNM). L'enseignement concernant ces pathologies remonte à la deuxième moitié du 19^e siècle, à l'initiative de KV Rot. Ce scientifique a été le premier, en Russie, à établir une classification des MNM et à en réaliser l'étude anatomopathologique et histologique (1876). Son principal travail se rapporte aux myopathies héréditaires, les atrophies musculaires progressives. Il fût un des premiers au monde à décrire les formes de myopathies à début distal.

Au début du 20^e siècle, le rôle de la génétique dans la compréhension des MNM a commencé à s'affirmer. De ce fait dans les années 1920, la génétique a connu un essor enthousiaste en URSS, lequel a pu largement contribuer au progrès dans le champ des MNM. Cette naissance de la génétique dans les années 20 est liée au grand scientifique NK Koltzov qui a créé la première consultation de génétique clinique. En 1925, SN Davidenkov avait proposé l'hypothèse selon laquelle la classification rationnelle des maladies héréditaires doit être "le catalogue des gènes, non pas des différences phénotypiques". Il avait aussi souligné la nécessité d'établir la cartographie des gènes humains. De plus, il a énoncé les bases de la théorie des maladies polygéniques, multifactorielles et a introduit la notion de « Neurogénétique » utilisée aujourd'hui partout dans le monde. Vers 1930, GS Levit a organisé, à l'Institut Médico-Biologique de Moscou, le département de génétique.

Cependant dans les années 30, l'essor incontestable de la génétique humaine fut stoppé par le régime stalinien et ce, durant environ 35 ans. Conséquence de cette longue période d'interdiction de la génétique, les études concernant la pathologie neuromusculaire et la myologie en particulier ont été sévèrement limitées.

Ce n'est qu'en 1964, avec l'édition de « L'introduction dans la génétique médicale » du légendaire VP Efroimson, qu'un lent rétablissement de cette discipline a commencé. Malgré la constitution de nombreux centres de pathologie neuromusculaire, les conséquences de cette interdiction n'ont pas été complètement neutralisées. Le déficit en cadres professionnels, l'absence d'intérêt de la part du gouvernement, les conditions géographiques (centres régionaux isolés) représentent des difficultés notables à la réalisation d'une approche standardisée du diagnostic, du traitement et du recueil dans les registres des MNM.

Les maladies neuromusculaires à Saint-Pétersbourg et à Moscou...

Dans les années 90, l'apparition dans différentes régions d'associations, dont l'objectif était la collaboration entre patients et médecins, a donné une réelle impulsion au développement du réseau neuromusculaire. En dehors de l'aide sociale, ces organisations ont contribué à la création de centres neuromusculaires spécialisés.

En 1989, une étape importante dans l'étude des maladies neuromusculaires a été l'installation du laboratoire de génétique médicale au sein de l'Institut de génétique. L'exploration des MNM au niveau moléculaire a ainsi été possible.



© Vudachid - Fotolia.com

Maria O. Kovalchuk
Neurologue, Centre clinico-scientifique de l'Agence Fédérale médico-biologique, Centre de médecine du sommeil, Membre du CA de l'Association des spécialistes de pathologie neuromusculaire, Moscou

Sergey S. Nikitin
Pr de Neurologie, Institut de pathologie générale et physiopathologie, Directeur de l'Association des spécialistes de pathologie neuromusculaire, Moscou
Contact
mafkov@mail.ru

En 1992, à Saint-Pétersbourg, treize organisations de parents se sont regroupées en une association non-gouvernementale à but non lucratif (GAOORDI). Le but était d'unir et de coordonner les organisations publiques représentant l'intérêt des enfants et

internationales (TREAT-NMD, AFM-Téléthon, Institut de Myologie, EAMDA) gérant les problèmes diagnostiques et l'élaboration de nouvelles méthodes de traitement des MNM. Cette coopération offre, aux jeunes médecins spécialistes, l'oppo-



des jeunes handicapés ainsi que de leurs familles. Pendant plusieurs années, GAOORDI a développé des relations internationales : avec l'Europe (TREAT-NMD), la France (Association Française contre les Myopathies/AFM-Téléthon), le Japon (Institut de neurologie et psychiatrie), les Etats-Unis (Université de Harvard), l'Allemagne (Université Mainz et Hôpital Charité de Berlin) et la Finlande (Université de Helsinki). En dehors de GAOORDI, il existe à Saint-Pétersbourg un "réseau neuromusculaire" regroupant différents spécialistes en charge de la pathologie neuromusculaire. Ce réseau inclut les structures municipales et fédérales s'occupant des enfants et des patients adultes. Les diagnostics génétiques moléculaires et prénataux des dystrophies musculaires, de l'amyotrophie spinale et des canalopathies sont pratiqués. La participation à un registre international sur les MNM a été instaurée. Des études scientifiques en particulier sur la thérapie génique sont menées. Il y a quatre ans à Saint-Pétersbourg, un mémorandum concernant le développement de l'aide aux malades atteints de MNM a été rédigé avec l'Association Française contre les Myopathies. "Espoir", Association régionale des fonds d'aide aux malades neuromusculaires, a été fondée à Moscou en 1995. Elle cherche à établir une collaboration entre les médecins et les patients atteints de MNM ainsi que leurs parents, afin de répertorier au mieux les données concernant les MNM : développement de la maladie, résultats du traitement symptomatique, efficacité du diagnostic prénatal. A son initiative, a été créé le Registre National de la Russie. Le centre médical de réadaptation de l'Association "Espoir" coopère activement avec les organisations

tunité de participer à l'Ecole d'Eté de Myologie à Paris (*Summer School of Myology*).

Depuis 2010 grâce à la participation active de l'Association "Espoir" et de GAOORDI, une Ecole de Myologie se déroule chaque année en Russie. Elle est organisée par TREAT-NMD, l'Institut de Myologie et l'AFM-Téléthon. Les principaux thèmes de la 3^e école (2-5 mai 2012 à Saint Pétersbourg) étaient la clinique, l'histologie, la génétique des pathologies neuromusculaires, les diagnostics et les traitements des différentes formes de myopathies, le rôle des associations de patients et des réseaux neuromusculaires dans le traitement des MNM.

...Et ailleurs, à Voronej et à Krasnoyarsk

En dehors des régions centrales, les pathologies neuromusculaires sont étudiées dans d'autres parties de la Russie. C'est d'ailleurs une des priorités de la chaire de neurologie de Voronej. Dès 1980, un travail actif a été mené sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Il a permis de découvrir un nouveau locus CMT (OMIM 606595). A Voronej, existe aussi une Association des familles DMD (dystrophie musculaire de Duchenne) ayant incité à l'instauration de consultations de génétique clinique établissant le diagnostic prénatal et déterminant le statut du fœtus de 10-11 semaines.

Krasnoyarsk est un autre grand centre dédié aux pathologies neuromusculaires. En 2006, y a été créée la chaire de génétique médicale et de neurophysiologie clinique. Le directeur, NA Shneider, a été formé au Japon à l'Université de Kanazawa (chaire de génétique biophysique et de médecine moléculaire). Un des objectifs majeurs

est l'étude des maladies neuromusculaires héréditaires. Depuis 2008, le PCR-laboratoire permet de réaliser le diagnostic par PCR des maladies monogéniques et polygéniques (multifactorielles) en temps réel. De plus, il est possible d'effectuer la détection de nouvelles mutations ponctuelles à l'aide de la méthode de degré de fusion d'ADN. Des consultations de génétique clinique y sont proposées. La chaire collabore avec l'Association Charcot-Marie-Tooth américaine depuis 2008, avec l'Association des spécialistes des MNM russes depuis 2011 et avec l'Alliance de la sclérose tubéreuse des USA depuis 2012.

Création d'une nouvelle association moscovite et d'une société nationale

En 2010 à Moscou, a été fondée "l'Association des spécialistes des MNM", organisation publique régionale. Elle a pour but d'introduire le diagnostic international standardisé et le traitement des patients

atteints de MNM, la diffusion des nouvelles données sur les MNM, le développement de la collaboration avec d'autres centres MNM en Russie et à l'étranger. Cette association a créé et publie "Les maladies neuromusculaires", revue pratique scientifique. Elle organise des séminaires et établit la coopération internationale et nationale.

L'année 2012 offre des opportunités quant à l'organisation et à la réalisation de programmes d'études concernant les MNM au niveau de l'état. Cela est possible grâce à la formation de la Société des Maladies Orphelines englobant toute la Russie. Sont incluses les MNM suivantes : maladie de Pompe, amyotrophie spinale infantile de type I (maladie de Werdnig-Hoffman) et autres amyotrophies et syndromes apparentés, myasthénie, dystrophies musculaires, neuropathies héréditaires sensitivo-motrices ainsi que le syndrome de Guillain-Barré, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose latérale primaire.

Publication en russe d'articles issus des Cahiers de Myologie



A gauche - Couverture du n°1 de la revue russe "Les maladies neuromusculaires" (décembre 2011).

En bas, à droite - Article sur les syndromes myasthéniques congénitaux publié dans le n°1 de la revue « Les Cahiers de myologie » (octobre 2009).

En haut, à droite - Ledit article traduit et publié dans le n°1 de la revue russe.

D'autres traductions d'articles de la Rubrique « Mise au point » des Cahiers de Myologie (comme les dysferlinopathies, la maladie de Pompe) sont en cours de traduction pour parution dans la revue russe.

Врожденные миастенические синдромы: фенотип и патофизиология*

В. Eymard, D. Hantaï

Центр нервно-мышечной патологии Париж-Восток, Институт миологии, Inserm, UMRS 975, UPMC, Госпиталь Питье-Сальпетриер, Париж

Контакты: Daniel Hantai d.hantai@institut-myologie.org
Перевод: Мария Олеговна Ковальчук

Congenital myasthenic syndromes: pathophysiology and phenotype

V. Eymard, D. Hantai

Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris-Est, Institut de Myologie, Inserm, UMRS 975, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

В основе выделения врожденных миастенических синдромов (ВМС) в отдельную нозологическую группу лежит сингаптический вариант ВМС, связанный с дефицитом ацетилхолинэстеразы (АЦХЭ) [1]. С начала 80-х годов

MISE AU POINT

Syndromes myasthéniques congénitaux : phénotype et physiopathologie

BRUNO EYMARD, DANIEL HANTAÏ

Des progrès remarquables ont été obtenus dans la connaissance des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC), portant sur leur caractérisation phénotypique, leur

Consortium IRDiRC : une coopération internationale sans précédent

TUY NGA BRIGNOL

Le diagnostic reste un défi pour la plupart des patients atteints de maladies rares et il n'existe pas de traitement spécifique pour la majorité d'entre elles. Les progrès en génomique humaine et les avancées médico-scientifiques permettent d'envisager des perspectives d'interventions efficaces. Des efforts renouvelés et une coordination accrue entre les multiples « parties prenantes » à travers le monde sont incontournables. Suite à un projet de la Commission européenne et du NIH (*National Institute for Health*), le Consortium International dédié à la recherche sur les maladies rares (*IRDiRC International Rare Diseases Research Consortium*) a été fondé en avril 2011.

Le Consortium International dédié à la recherche sur les maladies rares (IRDiRC) rassemble des organismes de réglementation, de recherche, des associations de malades, des représentants de l'industrie biopharmaceutique et des professionnels de santé. Il invite les partenaires publics et privés, du monde entier, partageant les mêmes engagements à coopérer et à mettre en commun leurs efforts pour prendre en charge les personnes atteintes par des maladies aujourd'hui sans traitement.

Jusqu'à la fin de l'année 2012, l'IRDiRC est géré par un comité exécutif provisoire composé de représentants de tous les organismes de financement participants. Il est présidé par le Dr Ruxandra Draghia-Akli de la Commission européenne.

Une vision pleine d'ambition...

L'IRDiRC explore systématiquement toutes les opportunités afin d'accélérer le développement des diagnostics et des thérapies. Ses principaux objectifs sont de fournir, d'ici 2020, des tests diagnostiques pour la plupart des maladies rares et 200 nouvelles thérapies. Etablir et fournir un accès à des données harmonisées, effectuer la caractérisation moléculaire et clinique des maladies rares ainsi que stimuler la recherche (translationnelle, clinique et préclinique) font partie de ses principaux défis. Le Consortium compte des organisations prêtes à investir plus de 10 millions d'euros dans la recherche, sur une période de 5 ans. Plus d'une vingtaine d'organismes de recherche publics et privés d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Australie font déjà partie de ce Consortium. De nombreuses organisations à travers le monde envisagent d'y adhérer. Il s'appuie aussi sur une collaboration avec les chercheurs, les associations de patients, l'industrie et les autorités réglementaires. Un cadre scientifique et politique est élaboré pour guider les activités de

recherche et favoriser la collaboration entre les « parties prenantes ».

... pour porter la voix des patients

EURORDIS, « Alliance » non-gouvernementale d'Associations de Maladies Rares, participe à l'initiative depuis ses débuts. Elle collabore avec la NORD, organisation américaine consacrée aux maladies rares, avec d'autres partenaires et des conseillers scientifiques, afin d'optimiser le calendrier de la recherche thérapeutique. Le financement de la recherche est assuré par des organismes classiques et par des organismes non-gouvernementaux devenus membres à part entière du consortium dont l'AFM-Téléthon et le Téléthon italien.

L'IRDiRC est régie par un comité exécutif, trois comités scientifiques et des groupes de travail. Le rôle des comités scientifiques est de conseiller le Comité exécutif qui décide des priorités d'investissements dans la recherche et le développement. Les premiers membres de ces comités scientifiques ont été nommés le 29 Février 2012. À ce jour, plus de 30 experts internationaux ont été élus pour venir en appui aux membres du Consortium. Les projets de recherche actuels sont : « Diagnostics » (incluant séquençage et caractérisation), « Thérapies » (comprenant développement pré-clinique et clinique), « Aspects interdisciplinaires de la recherche sur les maladies rares » (comportant ontologies, histoire naturelle, biobanques, registres...). Les groupes de travail, composés de représentants de tous les projets de recherche financés dans le cadre de l'IRDiRC, doivent coopérer pour établir des synergies entre tous ces projets par partage des résultats, de l'expertise, des expériences et des informations. Un Comité interdisciplinaire doit assurer le développement d'une infrastructure de recherche appropriée ainsi que le bon usage et le traitement des données.

Appels d'offres

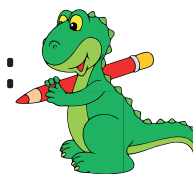
Le Septième Programme Cadre de Recherche et de Développement Technologique (FP7) est le principal outil communautaire de financement de la recherche en Europe. Il s'étend sur plusieurs années, de 2007 à 2013. La Commission européenne a publié en juillet dernier des appels à projets dans différents domaines du FP7. Cette année, un seul sujet relatif aux maladies rares est proposé : le développement des technologies d'imagerie pour les interventions thérapeutiques relatives aux maladies rares. Pour les appels à propositions ouverts dans d'autres thèmes, consulter le portail : <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/page/home>

Tuy Nga Brignol

Myoinfo, AFM, Evry
tnbrignol@afm.genethon.fr

© Nicolas Angevin - Fotolia.com

Chronique d'une mutation annoncée : le génome en clinique



JEAN-CLAUDE KAPLAN

L'irrésistible ascension du séquençage génomique

Dans un précédent « Clin d'œil » j'ai exposé les prémisses de l'avènement d'une médecine génomique fondée sur l'accessibilité au génome individuel^[1]. J'y avais dénoncé les dérives charlatanesques et lucratives des génomanciens ayant occupé les premiers le devant de la scène médiatique. Aujourd'hui, les temps sont mûrs pour souligner les aspects positifs de l'accès au génome individuel, c'est-à-dire les applications médicales concrètes et raisonnablement prévisibles. En effet l'objectif, annoncé à partir de 2005, était de parvenir un jour à reconstituer un génome individuel complet pour 1000 \$^[2]. Au prix d'une compétition féroce entre quelques compagnies^[3], cet objectif est aujourd'hui atteint^[4].

Les machines à très haut débit dites NGS (Next Generation Sequencing)^[5]

On peut dire que « le *next* c'est *now* » car ces appareils, permettant d'acquérir en parallèle des millions de séquences brutes pouvant totaliser jusqu'à un ou plusieurs milliards de bases par session, sont déjà sur le marché^[6]. Il reste à faire parler les données de séquences c'est-à-dire à donner du sens à la séquence. Derrière l'acquisition et la gestion informatique, il doit y avoir de la biologie et de la physiopathologie. Cette génomique fonctionnelle^[7] repose sur un va-et-vient permanent entre la séquence et le phénotype (normal et pathologique), entre la biologie sèche *in silico* et la biologie humide et expérimentale *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*. Les perspectives notamment en matière médicale sont considérables et se laissent entrevoir concrètement. Les termes de médecine génomique et de médecine personnalisée ont cessé d'être des slogans.

Le génome en clinique : quels champs d'application ?

Des preuves de principe de l'intérêt clinique de l'approche pangénomique s'accumulent dans différents domaines de la médecine. Elles sont obtenues dans le cadre d'une médecine dite translationnelle^[8]. Cette approche consiste à transposer aussi tôt que possible les acquis de la recherche purement cognitive dans la pratique médicale (diagnostic, pronostic,

traitement) et inversement, de faire remonter les questionnements des praticiens dans l'agenda des chercheurs. Elle a son journal : *Science Translational Medicine*, publication subsidiaire de la revue *Science* (<http://stm.sciencemag.org/>).

Les premiers fruits du séquençage du génome total (WGS pour *Whole Genome Sequencing*) ont été obtenus dans nombre de domaines : l'oncologie avec la découverte dans le génome somatique des clones tumoraux de cibles nouvelles accessibles à une thérapeutique^[9] ; la pharmacogénétique^[10] ; la cytogénétique^[11] ; la microbiologie^[12] ; les maladies génétiques monogéniques ou « maladies rares »^[13]. Cette dernière application est développée ci-dessous.

NGS et maladies monogéniques : l'attente du clinicien

Le clinicien a besoin, aujourd'hui, d'étayer son diagnostic par un diagnostic moléculaire de la cause primaire de la maladie génétique à laquelle il est confronté. Il lui faut connaître non seulement quel est le gène défectueux mais quel est le défaut génétique précis. Cette exigence a des implications multiples, en matière de pronostic, de conseil génétique, voire de thérapeutique^[14]. En myologie, il faut souligner que la tâche n'est pas toujours facile, soit parce que le gène est très grand (dystrophine, titine), soit parce que l'étiologie génique n'est pas univoque (hétérogénéité génétique). Cette convergence phénotypique (une maladie et un grand nombre de gènes possibles) est à son comble dans le syndrome de Charcot-Marie-Tooth avec une quarantaine de gènes à explorer. Inversement la pathologie d'un même gène peut provoquer des maladies touchant différents systèmes, c'est la divergence phénotypique, des mutations d'un seul gène pouvant entraîner toute une gamme de maladies différentes. Le meilleur exemple est le gène *LMNA*, impliqué dans une dizaine de maladies distinctes affectant le muscle ou la peau ou le tissu adipeux ou encore la sénescence. Une difficulté supplémentaire réside dans le fait que l'on n'a qu'une connaissance partielle du « mendéliome ». Dans le catalogue *OMIM* des 6 000 maladies monogéniques répertoriées^[15], le gène en cause n'est identifié que dans la moitié des cas. Pour les maladies neuromusculaires, sur les 561 entrées de la *Gene table of monogenic*

neuromuscular disorders^[16], 99 *loci* morbides (17% des entrées de la table) attendent encore l'identification du gène en cause.

Avec les méthodes NGS (nouvelles technologies de séquençage de l'ADN à très haut débit), il est désormais possible d'examiner simultanément, soit un grand nombre de gènes candidats pour une pathologie donnée, soit la totalité des gènes connus. Dans cette exploration ciblée, sont en fait explorés les exons et leurs régions adjacentes. La preuve de principe de l'approche exomique a été fournie par Ng *et al* en 2009^[17] : en explorant 300 Mb de séquences capturées par une méthode nouvelle, des mutations du gène *MYH3* ont été confirmées dans plusieurs cas de syndrome de Freeman-Sheldon (une forme d'arthrogrypose). Depuis, les succès de l'approche exomique ciblée (exomes candidats) ou globale (exome entier) se sont multipliés, notamment avec la découverte de gènes nouveaux^[18]. Dans les maladies neuromusculaires, on peut pratiquer un ciblage plus ou moins large des exomes de tout ou partie des gènes déjà répertoriés^[19] ; on peut aussi envisager des plateformes dédiées à un type de maladie donnée^[20]. Enfin grâce aux progrès des méthodes NGS, un pas de plus a été franchi avec l'exploration de la globalité du génome (WGS), donc en plus des gènes, la *terra incognita*



© AFM/Laurent Audinet

des séquences non annotées représentant 98% de l'ensemble (voir note 13). Ceci a permis d'identifier des gènes, soit déjà impliqués dans le « mendéliome », soit nouveaux^[21]. Le séquençage massif est devenu incontournable pour la découverte de nouveaux gènes de maladie^[22]. Son utilisation à des fins diagnostiques est à présent à l'ordre du jour^[23].

Les NGS en pratique médicale : une innovation radicale

L'accès au génome individuel est de nature à bouleverser non seulement la pratique médicale mais aussi la Société^[24].

Par l'étendue des enjeux en matière de logistique^[25], d'organisation des soins, de Santé Publique, de formation des médecins, d'éducation du public et des journalistes et surtout d'éthique^[26], cette révolution est sans précédent dans l'histoire de l'Humanité.

Les aspects bénéfiques prévisibles en matière de santé sont immenses, mais il ne faut pas négliger les difficultés (comment ne pas crouler sous l'avalanche des données), ni les risques (problème de la confidentialité, démedicalisation de la génétique, industrialisation à outrance, disparition de la biologie médicale, exigence de l'enfant parfait^[27]). Cette riche problématique ne peut être envisagée en « un clin d'œil » et je renvoie le lecteur à des synthèses

récentes envisageant de manière très approfondie les deux faces de la médaille^[28]. En guise de conclusion, je rappelle la mise en garde de Charles R. Scriver : « le génome humain ne remplacera jamais le médecin^[29] ». Elle est plus que jamais d'actualité.

NOTES

- (1) Kaplan J.C., Génomique et médecine : du bon usage du génome humain, *Les Cahiers de Myologie*, 2011, 4 : 46-7
- (2) Le projet Génome Humain avait coûté 3 milliards de dollars.
- (3) Les enjeux commerciaux sont considérables, le marché international étant estimé à 100 milliards de dollars.
- (4) La saga des « Chroniques génomique » que Bertrand Jordan poursuit mensuellement dans la revue *Médecine/Sciences* est une lecture vivement recommandée. Voir aussi Salari K., Watkins H. *et al*, *Personalized medicine: hope or hype?*, *Eur Heart J*, 2012, 33(13) : 1564-70
- (5) On les appelle aussi UHTS (*Ultra-High-throughput-sequencing*).
- (6) Su Z., Ning B. *et al*, *Next-generation sequencing and its*

- applications in molecular diagnostics*, *Expert Rev Mol Diagn*, 2011, 11(3) : 333-43
- (7) Kaplan J.C. et M. Delpech, *Biologie moléculaire et Médecine*, Flammarion, 3^e édition, 2007, 266-80
- (8) Voir Collins F.S., *Reengineering translational science: the time is right*, *Sci Transl Med*, 2011, 3(90) : 90cm17
- (9) - Wooster R., Bachman K.E. *et al*, *Catalogue, cause, complexity and cure : the many uses of cancer genome sequence*, *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(3) : 336-41
- Jordan B., *Chroniques génomiques : L'insoutenable complexité des cancers*, *Med Sci (Paris)*, 2011, 27(8-9) : 781-86
- Furney S.J., Gundem G. *et al*, *Oncogenomics methods and resources*, *Cold Spring Harb Protoc*, 2012(5)

Remerciements

A France Leturcq pour son aide précieuse.
A Andrzej Krauze pour l'autorisation de reproduire son dessin.

- [10] Wang L., McLeod H.L. *et al*, *Genomics and drug response*, *N Engl J Med*, 2011, 364(12) : 1144-53
- [11] Le Scouarnec S. et Gribble S.M., *Characterising chromosome rearrangements : recent technical advances in molecular cytogenetics*, *Heredity [Edinb]*, 2012, 108(1) : 75-85
- [12] Köser C.U., Ellington M.J. *et al*, *Routine use of microbial whole genome sequencing in diagnostic and public health microbiology*, *PLoS Pathog*, 2012, 8(8) : e1002824
- [13] Nous n'abordons pas le problème des maladies communes (cardio-vasculaires, neurodégénératives, métaboliques, auto-immunes...) à étiologie multifactorielle à la fois génétique et environnementale. Les « marqueurs » génétiques individualisés par la méthode d'association dite GWAS (*Genome Wide Association Studies*) ne sont pas validés autrement que par des statistiques et leur utilisation à des fins médicales prédictives demeure pour l'instant du domaine de la génomancie. Il se peut que la situation se débloque à la suite de l'annonce très récente [5 septembre 2012] par le consortium ENCODE de l'annotation de 80 % du génome dit non codant (jusqu'ici cavalièrement qualifié de « DNA poubelle » ou *junk DNA*) et de la découverte de sa fonctionnalité régulatrice (voir les commentaires parus dans le *New York Times* du 5 septembre 2012 : Kolata G., *Bits of mystery DNA, far from "junk, play crucial role*).
- [14] Nous avons vu dans les deux derniers « clins d'œil » que dans la myopathie de Duchenne le saut d'exon thérapeutique réclame une connaissance précise de l'anomalie génique.
- [15] *Online Mendelian Inheritance in Man*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- [16] Kaplan J.C., *The 2012 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders*, *Neuromuscular Disorders*, 2011, 21 : 833-61 ; <http://muscle.genetable.fr>
- [17] Ng S.B. *et al*, *Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes*, *Nature*, 2009, 461(7261) : 272-6
- [18] - Ng S.B. *et al*, *Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder*, *Nat Genet*, 2010, 42(1) : 30-5
 - Najmabadi H. *et al*, *Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders*, *Nature*, 2012, 478(7367) : 57-63
 - Voir aussi les nombreuses publications citées dans l'article très récent de Schrijver I., Aziz N. *et al*, *Opportunities and challenges associated with clinical diagnostic genome sequencing : a report of the Association for Molecular Pathology*, *J Mol Diagn*, 2012, *in press*
- [19] La preuve de principe a été apportée par une équipe de l'IGBMC : Vasli N., Bohm J. *et al*, *Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases*, *Acta Neuropathol*, 2012, 124(2) : 273-83
- [20] Valencia C.A. *et al*, *Assessment of target enrichment platforms using massively parallel sequencing for the mutation detection for congenital muscular dystrophy*, *J Mol Diagn*, 2012, 14(3) : 233-46
- [21] - Lupski J.R. *et al*, *Whole-Genome Sequencing in a Patient with Charcot-Marie-Tooth Neuropathy*, *N Engl J Med*, 2010, 362 : 1181-91
 - Roach J.C. *et al*, *Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing*, *Science*, 2010, 328(5978) : 636-9
- [22] Bamshad M.J. *et al*, *The Centers for Mendelian Genomics : a new large-scale initiative to identify the genes underlying rare Mendelian conditions*, *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(7) : 1523-5
- [23] Bainbridge M.N. *et al*, *Whole-genome sequencing for optimized patient management*, *Sci Transl Med*, 2011, 3(87) : 87re3
- [24] Saffitz J.E., *Genomic pathology : a disruptive innovation*, *Personalized Medicine*, 2012, 9(3) : 237-39
- [25] Les grands centres hospitaliers sont en train d'acquiescer des plateformes équipées de machines de type NGS.
- [26] Les progrès technologiques vont plus vite que la réflexion éthique, pourtant commencée il y 20 ans (programme ELSI du projet Génome Humain).
- [27] Puisque l'ADN fœtal peut maintenant être séquencé pendant la gestation (Kitzman J.O., Snyder M.W. *et al*, *Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus*, *Sci Transl Med*, 2012, 4(137) : 137ra76), en attendant de savoir le faire dans une cellule de l'embryon dans le cadre du diagnostic pré-implantatoire.
- [28] - PHG foundation, *Next steps in the sequence : the implication if whole genome sequencing for health in the UK*, Septembre 2011 (<http://www.phgfoundation.org/pages/wholegenome.htm>)
 - PHG foundation, *Genomics in Medicine : delivering genomics through clinical practice*, juin 2012 (<http://www.phgfoundation.org/reports/12093/>)
 - Metaforum Leuven, *Full sequencing of the Human genome*, poster présenté au symposium du 3 décembre 2011 (<https://www.kuleuven.be/metaforum/page.php?FILE=wg&ID=14&LAN=E>)
 - Hastings R., de Wert G. *et al*, *The changing landscape of genetic testing and its impact on clinical and laboratory services and research in Europe*, *Eur J Human Genet*, 2012, 20(9) : 911-16
- [29] *The human genome project will not replace the physician*, *Can Med Ass J*, 2004, 171 : 1461

Le Muséum (dessin d'Andrzej Krauze, 2003).



Le Centre de Référence Rhône-Alpes : une coopération régionale exemplaire

JEAN-CHRISTOPHE ANTOINE, HÉLÈNE GERVAIS-BERNARD, EMELINE LAGRANGE

Le Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Rares Rhône-Alpes est multi-sites. Labellisé en 2006, il fédère les équipes médicales et les compétences scientifiques des CHU de Lyon, Grenoble et Saint-Etienne. Outre la prise en charge des patients, la recherche est un objectif important du centre.

Le centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Rares Rhône-Alpes rassemble les équipes des CHU de Lyon, Grenoble et Saint-Etienne. Sur chaque site, des consultations spécialisées destinées à la prise en charge (PEC) des enfants et des



© D.R.

L'équipe du centre Rhône-Alpes lors d'une de ses réunions.

adultes ont été développées. Le centre couvre l'ensemble des maladies neuromusculaires (MNM) incluant les myopathies, les neuropathies périphériques, les myasthénies et les amyotrophies spinales à l'exclusion de la SLA (centres experts spécifiques à Lyon et Saint-Etienne). Trois mille patients, dont environ 360 enfants, y sont reçus chaque année. Ils sont suivis en consultations simples ou pluridisciplinaires et si nécessaire, en hospitalisation ou en hôpital de jour. Selon les besoins, les patients peuvent rencontrer les spécialistes indispensables à leur PEC (neurologues, pédiatres, médecins rééducateurs, cardiologues, pneumologues, physiologistes ou généticiens). Des équipes paramédicales (infirmières, diététiciennes, psychologues, ergothérapeutes, kinésithérapeutes et assistantes sociales) sont présentes sur chaque site. Des laboratoires spécialisés assurent les explorations fonctionnelles neurologiques (électroneuromyographie en particulier), l'analyse des biopsies de muscle ou de nerf ainsi qu'un large éventail de tests génétiques indispensables au diagnostic souvent complexe des MNM.

Une labellisation constructive

Si le centre Rhône-Alpes a été labellisé en 2006, les équipes le composant avaient commencé à coopérer plusieurs années auparavant par l'intermédiaire d'une fédération inter-hospitalière. La labellisation a considérablement aidé à la structuration (ou restructuration) des équipes et à l'organisation de la PEC des patients. Au cours de ces dernières années, d'importants efforts ont été consacrés à l'harmonisation de notre fonctionnement par la mise au point de procédures communes. Les liens avec l'AFM, soutenant les consultations spécialisées, ont été formalisés. Les directeurs régionaux (AFM) participent régulièrement aux réunions permettant ainsi le développement d'actions et de projets communs : création d'un réseau régional de psychologues pour le soutien des patients ou implication de l'ARS (Agence Régionale de Santé) dans le cadre du 2^e Plan Maladies Rares. Le centre joue un rôle actif dans la Coordination Nationale des Centres de Référence Neuromusculaires (CORNEMUS).

Une activité de recherche dynamique

La recherche est aussi une activité importante du centre Rhône-Alpes. Plusieurs membres appartiennent à des équipes de recherche Inserm, CNRS ou universitaires tant à Lyon et Grenoble qu'à Saint-Etienne. Ils consacrent une part de leur activité à la recherche clinique ou fondamentale. Un réseau, en lien avec le CIC (Centre d'Investigations Cliniques) pédiatrique de Lyon et le Réseau national d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé, a été créé afin de coordonner la participation aux essais cliniques et à la recherche sur les MNM de l'enfant. La région Rhône-Alpes abrite, par ailleurs, de nombreuses équipes de recherche Inserm ou CNRS ne participant pas au centre de référence, mais travaillant sur les MNM. Ces équipes se sont récemment organisées en un club régional et un partenariat avec le centre MNM Rhône-Alpes a été mis en place, en 2011, dans le but de générer des projets communs.

Jean Christophe Antoine

Coordonnateur du centre Rhône-Alpes, Service de Neurologie, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne

Hélène Gervais-Bernard

Coordonnateur Lyon, Service de Neurologie, Hôpital Neurologique, CHU de Lyon

Emeline Lagrange

Coordonnateur Grenoble, Laboratoire d'électroneuromyographie, Hôpital de la Tronche, CHU de Grenoble

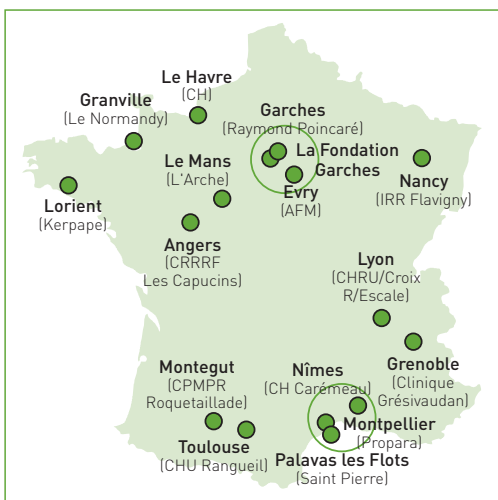
Le Groupe Positi'F de l'AFM et les Journées Régionales des Familles

EDWIGE BIARD, ELISE DUPITIER

Le Groupe Positi'F rassemble les professionnels médicaux et paramédicaux concernés par la mobilité et le positionnement. Seize cliniques du positionnement et de la mobilité sont réparties sur tout le territoire national. Certaines sont déjà en place, d'autres sont en cours d'installation. Le positionnement au fauteuil roulant a d'ailleurs été l'un des thèmes principaux abordés dans les ateliers proposés au cours des Journées Régionales des Familles 2012.

Groupe Positi'F et cliniques du positionnement

Le Groupe Positi'F, initié par l'Association Française contre les Myopathies (AFM), a pour objectif d'harmoniser les pratiques des équipes organisées en cliniques du positionnement et de la mobilité⁽¹⁾, d'en faire reconnaître l'utilité auprès des organismes de tutelle et de faire évoluer les connaissances (investissement dans la recherche). Il est constitué de professionnels de santé (médecins MPR, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, orthoprothésistes), de techniciens (liens entre les professionnels de santé et les fabricants de matériel) et des fabricants/importateurs.



Seize consultations mobilité/positionnement sont présentes à l'heure actuelle dans l'hexagone.

Leur objectif est de prévenir, de corriger et de compenser les mauvaises postures en fauteuil roulant, lesquelles ont un impact néfaste sur la qualité de vie de l'utilisateur.

Edwige Biard
Myoinfo, AFM, Evry
ebiard@afm.genethon.fr
Elise Dupitier
Ergothérapeute,
Projet Positi'F,
AFM, Evry
edupitier@afm.genethon.fr

de santé et les fabricants de matériel) et des fabricants/importateurs.

Le 20 avril dernier, s'est tenue à l'Institut de Myologie (hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) la Journée Clinique du Positionnement, organisée par l'AFM. Environ 110 professionnels ont participé à cette journée. Au programme notamment, présentation des seize consultations mobilité/positionnement (cliniques du positionnement) existant en France qu'elles soient déjà bien identifiées ou en train de s'organiser. Les équipes assurant ces consultations sont animées généralement par un médecin, un ergothérapeute et un spécialiste en matériel médical. Selon les cas, un kinésithérapeute ainsi qu'un orthoprothésiste peuvent intervenir. Chaque équipe constituée a présenté ses activités en mentionnant ses freins et ses facilitateurs. Le fonctionnement global des seize consultations s'avère être à peu près le même bien qu'elles se soient développées indépendamment. Les quelques différences pra-

tiques observées sont liées au budget alloué, aux ressources humaines disponibles, aux locaux mis à disposition et au matériel d'évaluation utilisé.

Suite à la Journée Clinique du Positionnement, un comité de pilotage a été créé. Sa mission est de formaliser la structure et le fonctionnement de l'entité « clinique du positionnement et de la mobilité ».

1^{res} Journées Régionales des Familles

Les traditionnelles Journées des Familles (JDF) de l'AFM se sont déployées cette année sur tout le territoire français incluant les DOM. Dans seize régions en métropole et dans trois départements d'outre-mer (Martinique, Guadeloupe et La Réunion), une journée a été consacrée à l'habituelle rencontre de tous les acteurs de l'Association notamment des malades et de leur familles.

La première édition de ces Journées Régionales des Familles (JRF) a été organisée simultanément à Evry pour l'Ile de France et à Chappes pour l'Auvergne, le 9 juin dernier. Pour les quatorze régions métropolitaines restantes, les dates ont été réparties sur tout le mois de juin et jusqu'au début du mois de juillet pour la Martinique et la Guadeloupe. Une quinzaine de posters ont été réalisés pour cet événement, certains étant envoyés à tous et d'autres transmis en fonction des thématiques choisies en région.

Parmi les thématiques abordées : les essais cliniques, le positionnement, la scolarité, les aides humaines, le répit... Une grande représentation des familles est à noter pour ces JRF semblant avoir répondu au besoin de proximité.

Cette nouvelle formule régionale des Journées des Familles, inaugurée en 2012, aura lieu en alternance, une année sur deux, avec un événement national, les JDF.

NOTE

(1) Voir article « Le positionnement en fauteuil roulant : une dynamique complexe », Cahiers de Myologie, 2010, 2 : 20-1

Hommage à Patricia Jouinot

Psychologue clinicienne, Patricia Jouinot a quitté ce monde, le 19 février 2012, après avoir lutté contre un cancer. En 2010, elle a collaboré au 3^e numéro des Cahiers de Myologie en rédigeant un article « Le corset garchois chez l'enfant : être attentif aux réactions des parents ».

En effet pendant six ans, elle a exercé ses fonctions dans le service du Pr Brigitte Estournet à l'Hôpital Raymond Poincaré de Garches. Parallèlement, elle a participé au groupe de travail des psychologues des consultations des maladies neuromusculaires mis en place par l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Durant les deux dernières années de sa vie, elle a partagé avec Marcela Gargiulo la coordination de ce groupe.

Patricia Jouinot avait débuté sa carrière au sein de l'Education Nationale. En 1999, sa mise en disponibilité lui a permis d'exercer en tant que psychologue clinicienne dans un service de chirurgie orthopédique et réparatrice à l'Hôpital Armand Trousseau, puis dans le centre de Rééducation Motrice pour Tout Petits d'Antony. A partir de 2004, elle a travaillé dans le cadre de la Fonction Publique Hospitalière, d'abord dans le service du Pr B. Estournet puis à la consultation douleur de l'hôpital Armand Trousseau (Paris 12^e).

Son activité à l'Hôpital Raymond Poincaré, en partenariat avec l'AFM, s'est progressivement développée au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires. Elle y assurait, avec un engagement constant et un grand sens clinique, le soutien psychologique de patients (du nourrisson au jeune adulte) atteints de maladies neuromusculaires et de leurs familles. Et ce, tout au long de leur parcours à l'hôpital : à la consultation pluridisciplinaire et lors de leur admission dans les unités d'hospitalisation



(réanimation, soins intensifs) pour une prise en charge pré et postopératoire (arthrodèse vertébrale, gastrostomie, trachéotomie) ou pour des infections respiratoires. Elle a été particulièrement présente auprès de parents d'enfants atteints d'amyotrophie spinale. Son accompagnement « au chevet » des enfants au cours des épisodes bouleversants de leur vie a valorisé la dimension clinique de la psychologie.

Dans le domaine des maladies neuromusculaires, Patricia Jouinot a été l'une des psychologues ayant eu un rôle actif dans la réflexion sur l'accompagnement des personnes malades à toutes les étapes de la vie. Elle a participé à une réflexion approfondie sur les dispositifs d'annonce du diagnostic. De plus, elle a apporté une contribution majeure à la compréhension de ce qui se joue pour les parents au moment de la réalisation et de la mise en place d'appareillages orthopédiques (attelles, corset) ou de l'assistance respiratoire (ventilation non invasive...).

Dotée d'un talent clinique remarquable, elle était une psychologue d'un réel humanisme sur laquelle patients, familles et collègues pouvaient compter pour trouver un accueil intelligent, sensible et plein de sagesse. Elle ne cessera pas d'être dans nos mémoires. De nombreuses familles ont souligné sa sensibilité à l'autre et sa générosité sans faille. Avant de nous quitter, elle a eu l'immense courage de nous livrer son dernier enseignement : on peut mourir en transmettant des messages de vie ! Au revoir Patricia... Et Merci !

Annie Barois (pédiatre)
Brigitte Estournet (pneumopédiatre)
Martine Frischmann (psychologue clinicienne)
Marcela Gargiulo (psychologue clinicienne)
Christian Réveillère (psychologue clinicien)
Susana Quijano-Roy (neuropédiatre)

REFERENCES

Jouinot P., « Le corset garchois chez l'enfant : être attentif aux réactions des parents », Les cahiers de myologie, 2010, 3 : 20-1
Jouinot P., « Devenir parent d'un enfant handicapé », in Mouras M.J. et al, La périnatalité, Editions Bréal, 2003, 158-90
Jouinot P. et al, « Impacts psychologiques des amyotrophies spinales infantiles : éclairages théoriques et témoignages », Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence, 2008, 56 : 82-8

Jouinot P. et Estournet B., « Quels accompagnements à l'hôpital pour un enfant atteint d'amyotrophie spinale de type I et sa famille ? », Médecine palliative, 2010, 9 : 303-8
Jouinot P., « De l'annonce diagnostique à la prise en charge. Que donne à vivre la maladie ? », in Lazaro E. et al, Aspects psychosociaux des maladies neuromusculaires (Traduction Française), Université de Deusto (Bilbao), à paraître

AGENDA

2012

14-16 novembre 2012 (Grenoble, France)

X^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie (avec réunion GEM)

www.sfmyologie.org

23-25 novembre 2012 (Naarden, Pays-Bas)

ENMC Workshop - Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy

www.enmc.org

30 novembre 2012 (Institut de Myologie, Paris)

Réunion du Réseau Emery-Dreifus

r.benyaou@institut-myologie.org

30 novembre - 2 décembre 2012

(Naarden, Pays-Bas)

ENMC Workshop - Pathology Diagnosis of Idiopathic Inflammatory Myopathies

www.enmc.org

7-9 décembre 2012

(Buenos Aires, Argentine)

5^e Ecole d'Eté Latino-Américaine de Myologie (EVELAM)

www.sites.google.com/site/evelam2012

2013

14 février 2013 (Institut de Myologie, Paris)

Réunion ordinaire GEM

ja.urtizbereal@free.fr et

nb.romero@institut-myologie.org

29-30 mars 2013 (Evry, France)

Journées Recherche Clinique (JRC)

organisées conjointement par l'AFM et la Fédération Cornemus

b.forte@aafm-genethon.fr

3-6 avril 2013 (USA)

Jain Foundation « Dysferlin » meeting

www.jain-foundation.org

11 avril 2013 (Institut de Myologie, Paris)

Réunion ordinaire GEM

ja.urtizbereal@free.fr et

nb.romero@institut-myologie.org

1-6 octobre 2013

(Monterrey, Californie, USA)

WMS annual meeting

www.worldmusclesociety.org

29 octobre - 2 novembre 2013

(San Sebastian, Espagne)

9^e congrès du consortium international sur les dystrophies myotoniques (IDMC-9)

www.idmc.org/idmc9.html

16-17 novembre 2013 (Marseille, France)

11th congress of the Mediterranean Society of Myology

2014

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

International Congress on Neuromuscular Disorders (ICND)

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE

HISTORIQUE

- 5-11 **Le regard sur soi : une autre façon d'entrer en myologie (de Charles Darwin à Francis Bacon)**
Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE

- 12-15 **Rhabdomyolyses de l'enfant : nouveautés diagnostiques sur le métabolisme lipidique**
Pascale de Lonlay, Chris Ottolenghi, Yves de Keyzer, Norma Beatriz Romero

CAS CLINIQUE

- 16-17 **Myopathie liée au gène *FHL1* : grande variabilité phénotypique intrafamiliale**
Jean-Marie Cuisset *et al*

PRISE EN CHARGE

- 18-20 **Atteinte cognitive dans la dystrophie musculaire de Duchenne**
Isabelle Desguerre
- 21-22 **Evaluation de la qualité de vie dans les MNM : nécessité de concevoir des outils spécifiques**
Christian Réveillère

FICHE PRATIQUE

- 23-24 **Conduite à tenir devant une HyperCKémie : arbre décisionnel**
Jean-Christophe Antoine, Pascal Sabouraud

MISE AU POINT

- 25-35 **Récepteur de la ryanodine et pathologies musculaires associées**
Nicole Monnier, Julien Fauré, Joël Lunardi

LU POUR VOUS

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

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 41-43 **Renaissance de l'intérêt pour les MNM dans la nouvelle Russie**
Maria O. Kovalchuk, Sergey S. Nikitin

PARTENARIATS

- 44 **Consortium IRDiRC : une coopération internationale sans précédent**
Tuy Nga Brignol

CLIN D'ŒIL

- 45-47 **Le point de vue du dinosaure Chronique d'une mutation annoncée : le génome en clinique**
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 48 **Le Centre de Référence Rhône-Alpes : une coopération régionale exemplaire**
Jean-Christophe Antoine, Hélène Gervais-Bernard, Emeline Lagrange
- 49 **Le Groupe Positi'F de l'AFM et les Journées Régionales des Familles**
Edwige Biard, Elise Dupitier

COURRIER

- 50 **Hommage à Patricia Jouinot**

AGENDA