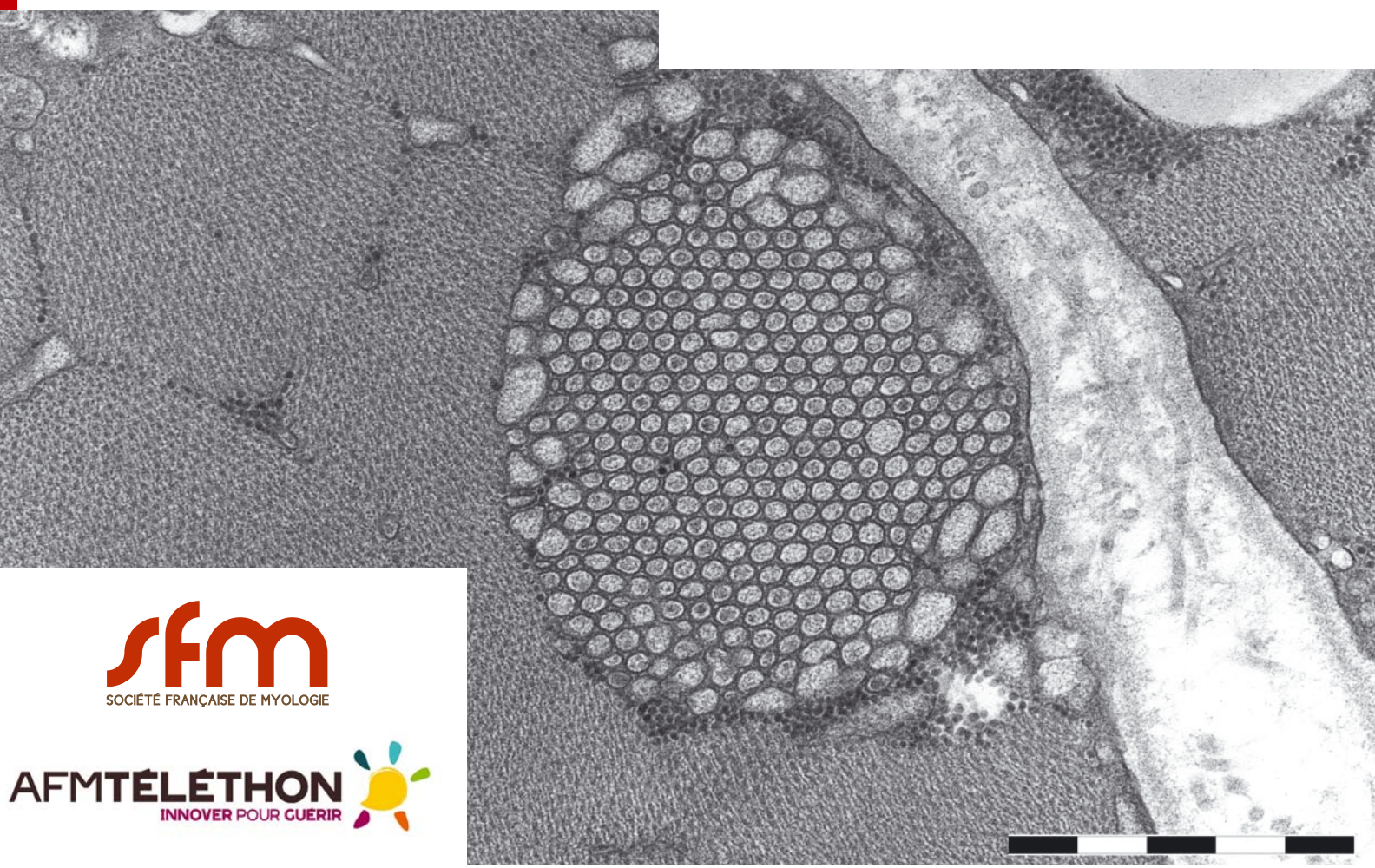
médecine/sciences

NOVEMBRE 2018
Hors série n° 2
p 1 > 52
volume 34

> www.medecinesciences.org

Les cahiers de myologie



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUERIR

Inserm

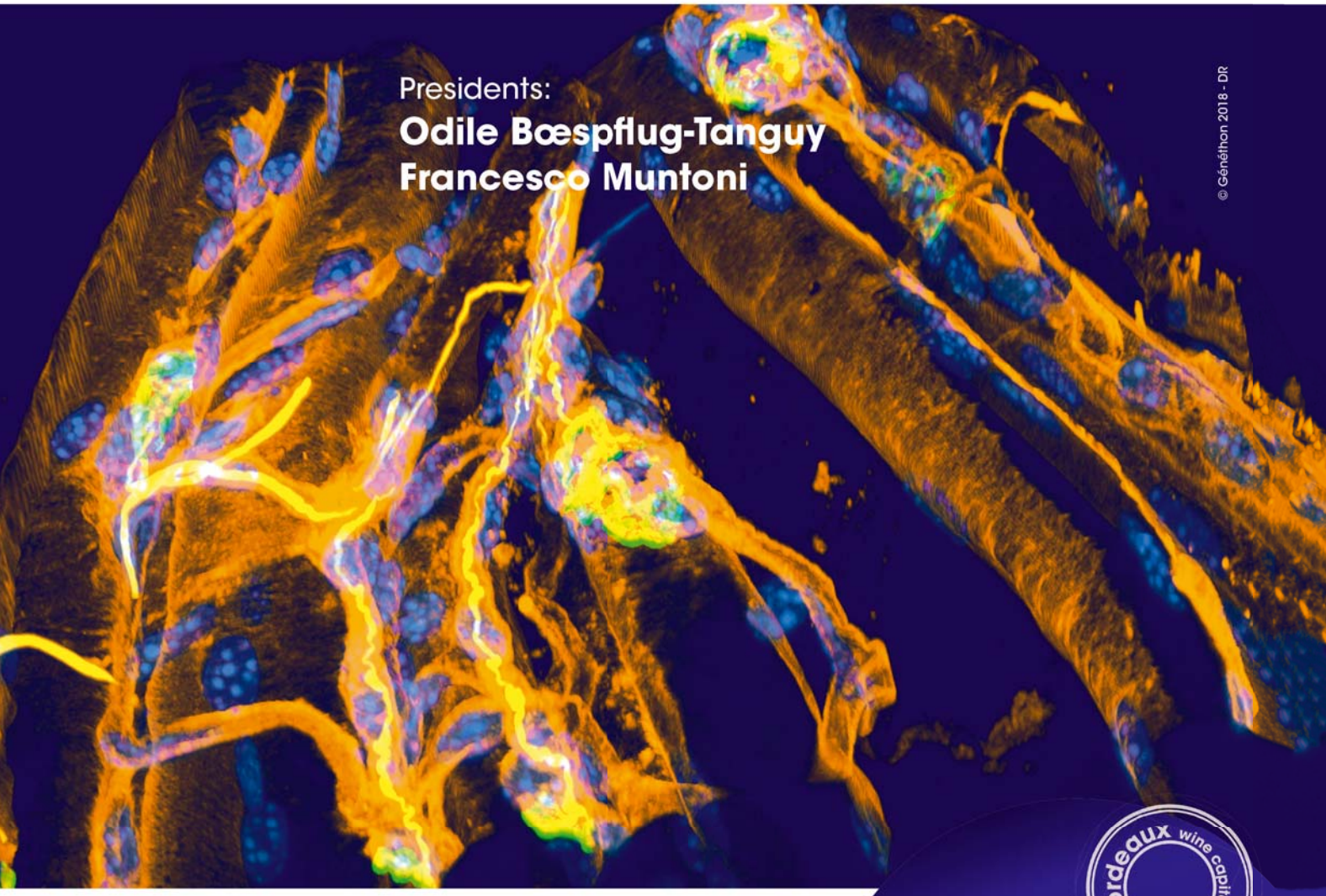
edp sciences

6th international congress of myology

AFMTÉLÉTHON
CURE THROUGH INNOVATION

myology 2019

march 25-28



BORDEAUX convention centre
FRANCE

Information
Registration
Call for poster

myology2019.org



Revue internationale de biologie et de médecine

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

@ms_MedSci

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Jean-Marc Quilbé

RÉDACTION
RÉDACTEUR EN CHEF
Jean-Luc Teillaud (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT
Thierry Jouault (Paris-Lille)

ADJOINTE À LA RÉDACTION
Annie Molla (Grenoble)

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA RÉDACTION
François Flori (Paris)

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES
Hervé Chneiweiss (Paris)
Laure Coulombel (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE
Martine Krief-Fajnzylberg

CONSEILLÈRE ET REPRÉSENTANTE DE L'INSERM
Suzy Mouchet

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 06 09 34 98 84
Fax : 01 49 85 03 45
francois.flori@edpsciences.org

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

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

5 L'errance diagnostique au cœur des préoccupations du 3e Plan National Maladies Rares
Gisèle Bonne, Jean Pouget

PHYSIOLOGIE

6 Le mouvement humain : de l'unité motrice à la force musculaire
François Hug

PRISE EN CHARGE

9 Communication non-verbale dans la DM1 et la FSHD
Claire-Cécile Michon, Raphaële Miljkovitch, Boris Cyrulnik

13 Aspects réglementaires du diagnostic génétique en France
Cécile Zordan, Virginie Dorian, Laetitia Jameau, Cyril Goizet

16 Acupuncture et douleurs musculaires dans les dystrophies musculaires : quels effets ?
Patrick Sautreuil, Tuy Nga Brignol, Philippe Thoumie

FICHE PRATIQUE

20 Vers une harmonisation du diagnostic par séquençage haut débit des maladies neuromusculaires : actions de la sous-commission Génétique Moléculaire de Filnemus
Aurélien Perrin, Philippe Latour, Vincent Procaccio, Claude Jardel, Mathieu Cérino, Gisèle Bonne, Emmanuelle Salort-Campana, J. Andoni Urtizberea, Jean Pouget, Martin Krahn, Mireille Cossée

23 Mode d'emploi des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) : objectifs et principe de fonctionnement
Guilhem Solé

MISE AU POINT

26 La myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken
Johann Böhm, Jocelyn Laporte

32 Combien de patients atteints de SMA en France ?
J. Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus

JSFM 2017

Prix Master 2017

35 Effet de l'interféron-gamma sur la biologie des cellules musculaires squelettiques
Cyrielle Hou, Yasmine Baba-Amer, Maximilien Bencze, Frédéric Relaix, François Jérôme Authier

Prix Communication affichée 2017

39 Relations génotype-phénotype des mutations du gène de la filamine C (*FLNC*)
Flavie Ader, Eric Villard, Céline Ledeuil, Philippe Charron, Pascale Richard

médecine/sciences

Revue internationale de biologie et de médecine

COMITÉ ÉDITORIAL
Antoine Bril (Paris)
Laurent Dollé (Bruxelles)
Louis-Charles Fortier (Sherbrooke)
Carine Franc (Villejuif)
Marie Gaille (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Marcel Goldberg (Paris)
Bruno Goud (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Frédéric Jaisser (Paris)
Bertrand Jordan (Marseille)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Jean-Michel Rigo (Hasselt)
Anna Salvetti (Lyon)
Sophie Sibéril (Paris)
Alain Tedgui (Paris)

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

LU POUR VOUS

Préclinique

42 Biopsie cutanée, une méthode alternative pour le diagnostic de la DMD
Dominique Mornet

Clinique

43 Fatigue sévère dans la DM1 : un essai de thérapie cognitivo-comportementale
Françoise Chapon

44 Poids de la douleur, fatigue et santé psychique sur la qualité de vie dans les maladies neuromusculaires
Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE

45 La dystrophie musculaire de Duchenne en Martinique : état des lieux
Élisabeth Sarrazin, Anna-Gaëlle Valard-Giguet, France Leturcq, Rémi Bellance

INFOS

49 Critères de jugement pour les essais cliniques dans les maladies neuromusculaires
Ghilas Boussaïd, Carole Vuillerot, Joana Pisco Domingos, Antoine Dany, Enzo Ricci, Laurent Servais, François Constant Boyer

51 GLOW (GLANÉ SUR LE WEB)
Jean-Claude Kaplan, Antoine Muchir

52 AGENDA

PHOTO DE COUVERTURE : *Micrographie électronique d'un agrégat tubulaire dans le cytoplasme d'une fibre musculaire humaine (© Clémence Labasse, Unité de Morphologie Neuromusculaire de la Division Risler, Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France).*

médecine/sciences

International journal of biology and medicine

Special issue: *Les Cahiers de Myologie* (invited journal)

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

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

CRÉDITS PHOTOS :
p. 6 : © Université de Nantes ;
p. 9 : © Wikipedia ;
p. 13 : © Pixabay - Creative Commons ;
p. 16 : © Patrick Sautreuil
p. 20 : © Pixabay - Creative Commons ;
p. 23 : © Pixabay - Creative Commons ;
p. 26 : © Johann Böhm ;
p. 32 : © Pixabay - Creative Commons ;
p. 35 : © Cyrielle Hou ;
p. 39 : © AFM-Téléthon ;
p. 43 : © Pixabay - Creative Commons ;
p. 44 : © Ghilas Boussaïd ;
p. 45 : © Wikipedia ;
p. 49 : © Ghilas Boussaïd.

INDEX DES ANNONCEURS :
AFM Téléthon, 2e couv. - SFM/FILNEMUS, p. 8, p. 22, p. 38. - Global Registry for COL-6, p. 12. - Myobase, p. 25. - SFM bulletin adhésion, p. 31. - Negative results, p. 48. - WMS, 3e couv. - AFM-Téléthon, 4e couv.

CONTENTS

EDITORIAL

5 Diagnostic odyssey at the heart of the 3rd National Initiative for Rare Disorders
Gisèle Bonne, Jean Pouget

PHYSIOLOGY

6 Human movement: from motor units to muscle force
François Hug

MANAGEMENT

9 Non-verbal communication in patients with DM1 and FSHD
Claire-Cécile Michon, Raphaële Miljkovitch, Boris Cyrulnik

13 Legal aspects of genetic testing for diagnostic purposes in France
Cécile Zordan, Virginie Dorian, Laetitia Jameau, Cyril Goizet

16 Can acupuncture help relieve muscle pain in muscular dystrophy?
Patrick Sautreuil, Tuy Nga Brignol, Philippe Thoumie

FACT SHEETS

20 Towards an harmonization of diagnosis by NGS of neuromuscular diseases: actions of the Molecular Genetics sub-group of FILNEMUS
Aurélien Perrin, Philippe Latour, Vincent Procaccio, Claude Jardel, Mathieu Cérino, Gisèle Bonne, Emmanuelle Salort-Campana, J. Andoni Urtizberea, Jean Pouget, Martin Krahn, Mireille Cossée

23 Multidisciplinary Concertation Meetings (RCP): objectives and operating procedures
Guilhem Solé

FOCUS

26 Tubular aggregate myopathy and Stormorken syndrome
Johann Böhm, Jocelyn Laporte

32 SMA in France, how many patients?
J. Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus

NEWS

2017 SFM Master Prize

35 The effect of interferon-gamma on skeletal muscle cell biology
Cyrielle Hou, Yasmine Baba-Amer, Maximilien Bencze, Frédéric Relaix, François Jérôme Authier

2017 SFM Poster Prize

39 Genotype-phenotype correlations of pathogenic variants in the *FLNC* gene
Flavie Ader, Eric Villard, Céline Ledeuil, Philippe Charron, Pascale Richard

International journal of biology and medicine

LITERATURE REVIEW

Preclinical studies

42 Skin cells for use as an alternate diagnostic method for Duchenne muscular dystrophy
Dominique Mornet

Clinical research

43 DM1 with severe fatigue: a cognitive behavioural therapy trial
Françoise Chapon

44 The burden of pain, fatigue and mental health on quality of life in neuromuscular disorders
Christian Réveillère

MYOLOGY AROUND THE WORLD

45 An overview of Duchenne muscular dystrophy in Martinique
Elisabeth Sarrazin, Anna-Gaëlle Valard-Giguet, France Leturcq, Rémi Bellance

NEWS

49 Outcomes measures used in clinical trials in the neuromuscular diseases
Ghilas Boussaïd, Carole Vuillerot, Joana Pisco Domingos, Antoine Dany, Enzo Ricci, Laurent Servais, François Constant Boyer

52 **GLOW (GLeaned On the Web)**
Jean-Claude Kaplan, Antoine Muchir

52 **FORTHCOMING MEETINGS**

ÉDITEUR
EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 06 09 34 98 84
Fax : 01 49 85 03 45
francois.flori@edpsciences.org

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

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

INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE
Desk
25, boulevard de la Vannerie
53940 St-Berthevin, France

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

PUBLICITÉ
Claudine Trufer
Tél. : 01 49 85 60 44
claudine.trufer@edpsante.fr

Copyright© « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.

Commission paritaire n° 1117 T 81597
EDP Sciences, Paris, Dépôt légal : à parution
ISSN n° 07670974
ISSN électronique n° 1958-5381

Comité de pilotage de ce numéro
Gisèle Bonne
Laurence Tiennot-Herment
Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea
Jean-Claude Kaplan
Valérie Allamand
Guillaume Bassez

Ont participé à ce numéro
Flavie Ader
Yasmine Baba-Amer
Rémi Bellance
Maximilien Bencze
Johann Böhm
Gisèle Bonne
Tuy Nga Brignol
Mathieu Cérino
Françoise Chapon
Philippe Charron
Mireille Cossée
Boris Cyrulnik
Ferroudja Daidj
Christian Derancourt
Virginie Dorian
Cyril Goizet
Cyrielle Hou
François Hug
Laetitia Jameau
Claude Jardel
Martin Krahn
Jocelyn Laporte
Philippe Latour
Céline Ledeuil
France Leturcq
Claire-Cécile Michon
Raphaële Miljkovitch
Dominique Mornet
Aurélien Perrin
Jean Pouget
Vincent Procaccio
Frédéric Relaix
Christian Réveillère
Pascale Richard
Emmanuelle Salort-Campana
Bruno Sanchez
Elisabeth Sarrazin
Patrick Sautreuil
Guilhem Solé
Philippe Thoumie
J. Andoni Urtizberea
Anna-Gaëlle Valard-Giguet
Eric Villard
Cécile Zordan

COVER PHOTO : *Electron micrograph of a tubular aggregate in the cytoplasm of a human muscle fiber (© Clémence Labasse, Neuromuscular Morphology Unit, Risler Division, Institute of Myology, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France).*

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 5

Éditorial

L'errance diagnostique au cœur des préoccupations du 3e Plan National Maladies Rares

Gisèle Bonne, Jean Pouget

> Lors du congrès « Myology 2016 » de Lyon, s'était tenu un symposium intitulé « Quels nouveaux outils pour réduire l'errance diagnostique en France ? », co-organisé par l'AFM-Téléthon et la filière FILNEMUS. Y avaient été évoquées les nouvelles techniques de séquençage à haut débit et la nécessité d'un 3e Plan National Maladies Rares (PNMR) intégrant cette préoccupation. Très souvent, les patients atteints d'une maladie rare (MR) passent par un parcours complexe, anxiogène, pouvant durer dix ou quinze ans, avant d'aboutir à un diagnostic de certitude. *Assurer aux patients un diagnostic plus rapide en réduisant à un an la période d'incertitude,* tel est le principal objectif du PNMR 3 (2018-2022), dévoilé en juillet dernier par le gouvernement et attendu avec impatience par les associations de patients.

Celui-ci comprendra 55 mesures regroupées en 11 axes. Une mesure-phare est l'augmentation, à terme, du nombre de MR dépistées à la naissance. À ce jour, elles ne sont que cinq : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et la drépanocytose.

Par ailleurs, la mise en place d'une banque nationale de données des MR sera effective dès 2019. Y sera adossé un registre des patients en situation d'impasse diagnostique. Le PNMR3 s'articulera aussi avec le plan France Médecine Génomique 2025 lancé en 2016. Ce dernier prévoit l'installation à terme de 12 plateformes haut débit de séquençage de génomes (analyse de l'ADN entier d'un individu). Les deux plateformes retenues lors du premier appel à projets sont actuellement en cours de déploiement : *SEQOIA*, portée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, l'Institut Curie, l'Institut Gustave Roussy, et l'Institut IMAGINE et *AURAGEN*, portée par les Hospices Civils de Lyon, les CHU de Grenoble, Saint-Etienne et Clermont-Ferrand, le Centre Léon Bérard, le Centre Jean Perrin et l'Institut de cancérologie de la Loire.

Le premier PNMR (2005-2008) avait créé les centres de référence, aujourd'hui au nombre de 387, répartis sur tout le territoire. Le second PNMR, en 2011-2016, avait mis en place les 23 « filières de santé maladies rares » afin de coordonner ces centres et créer une dynamique de groupe.

Le 3e plan représente un budget de 700 millions d'euros, dont 20 millions pour la recherche et 597 pour les centres de référence. Les associations de patients dont l'AFM-Téléthon ont toutefois accueilli ce plan avec réserve, jugeant les moyens largement en deçà des ambitions affichées, notamment pour les thérapeutiques innovantes.

Réduire l'errance diagnostique est aussi au cœur des préoccupations au niveau européen. C'est dans ce contexte que plusieurs initiatives ont vu récemment le jour comme le très ambitieux projet SOLVE-RD (www.solve-rd.eu) financé à hauteur de 15 millions d'euros sur cinq ans. Ce projet associe l'Université de Tübingen (Allemagne), le Centre Médical Universitaire Radboud de Nijmegen (Pays-Bas) et l'Université de Leicester (Royaume-Uni). Il inclut en France Eurordis, Orphanet, deux grands instituts de recherche dont le Centre de Recherche en Myologie de Paris et le CHU de Dijon. Les chercheurs de SOLVE-RD travailleront en lien étroit avec quatre réseaux de référence européens (ou ERN pour *European Reference Networks*), dont l'ERN neuromusculaire (EURO-NMD). SOLVE-RD permettra la coordination et l'analyse de toutes les données générées en Europe dans ce domaine. Pour la filière FILNEMUS, Gisèle Bonne, du Centre de Recherche en Myologie, sera notre ambassadrice auprès de SOLVE-RD. Elle relaiera l'ensemble des besoins exprimés par la Filière en matière d'impasses diagnostiques, permettant de la sorte l'analyse et la réanalyse des données des exomes et des génomes de patients neuromusculaires orphelins de diagnostic. ◊

Diagnostic odyssey at the heart of the 3rd National Initiative for Rare Disorders

LIENS D'INTÉRÊT

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

Gisèle Bonne
Présidente de la Société Française de Myologie
Jean Pouget
Coordinateur de la filière nationale FILNEMUS

TIRÉS À PART
G. Bonne

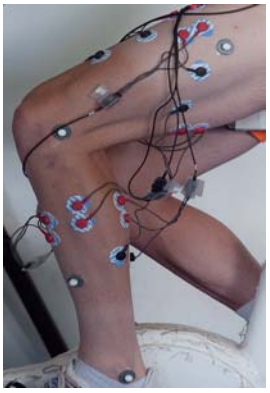
médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 6-8

Le mouvement humain

De l'unité motrice à la force musculaire

François Hug

> L'apparente facilité avec laquelle nous réalisons un vaste répertoire de mouvements cache en réalité une grande complexité des processus impliqués. On dispose de nombreux degrés de liberté (unités motrices, muscles), et donc de nombreuses solutions pour réaliser la plupart de nos mouvements. Comprendre pourquoi une solution est sélectionnée parmi d'autres est une étape incontournable si l'on veut optimiser le mouvement, que ce soit chez des sujets pathologiques ou des sportifs. Cet article de synthèse vise à présenter trois approches complémentaires visant une meilleure compréhension des processus impliqués dans la production du mouvement. <



Université de Nantes, France.
Institut Universitaire de France, Paris, France.
francois.hug@univ-nantes.fr

Recrutement des unités motrices : au-delà du principe de taille

L'ensemble des fibres musculaires innervées par le même motoneurone est appelé *unité motrice*. Les unités motrices sont classifiées en fonction de leurs propriétés structurales et fonctionnelles. On retrouve ainsi aux deux extrêmes, des unités motrices rapides qui produisent un niveau de force important mais qui se fatiguent rapidement, et des unités motrices lentes, qui produisent moins de force mais qui se fatiguent moins vite. Comprendre les modalités de recrutement des unités motrices représente une première étape dans la compréhension de la production du mouvement. En utilisant des électrodes intramusculaires, et depuis peu des matrices d'électrodes de surface, il est possible de mesurer des potentiels d'unités motrices et donc d'étudier leur recrutement. Ainsi, depuis 1957, il est largement admis que les unités motrices lentes (petites) sont recrutées avant les unités motrices rapides (grosses) ; c'est le *principe de taille de Henneman* [1]. Bien que vérifié dans de nombreux contextes, des exceptions existent, notamment lors de contractions réalisées en présence d'une douleur.

Certaines théories sur la douleur suggèrent que le mouvement s'adapte pour réduire la contrainte dans le tissu douloureux, et ce pour diminuer le niveau de douleur et/ou protéger ce tissu [2]. De nombreux travaux ont mis en évidence une diminution de la fréquence de décharge des unités motrices du muscle douloureux lors d'une tâche isométrique consistant à maintenir un niveau de force sous-maximal en présence d'une douleur induite expérimentalement [2]. La fréquence de décharge des unités motrices déterminant, en partie, le niveau de force produite, il est nécessaire de compenser cette diminution de telle sorte que le niveau de force puisse être maintenu. Ainsi, des travaux ont montré que la douleur ne serait pas associée à une simple inhibition du muscle mais à une redistribution du recrutement des unités motrices en inhibant certaines et en activant d'autres. Par exemple, au sein d'une même région musculaire, une diminution de la fréquence de décharge de la plupart des unités motrices est associée au dé-recrutement de certaines unités motrices et au recrutement de nouvelles unités motrices [3]. De manière surprenante, les nouvelles unités motrices recrutées ne sont pas nécessairement celles attendues en considérant le *principe de taille de Henneman*. Cette observation fait écho à d'autres travaux, dont certains sont relativement anciens [4], qui suggèrent que le recrutement des unités motrices se ferait dans certains contextes, en fonction de leur avantage mécanique plutôt que de leur taille.

Coordinations musculaires : vers une approche neuromécanique

On définit les coordinations musculaires comme la *distribution des forces entre les différents muscles pour réaliser une tâche* donnée [5]. Il est important de souligner que la force musculaire résulte de la

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834s202

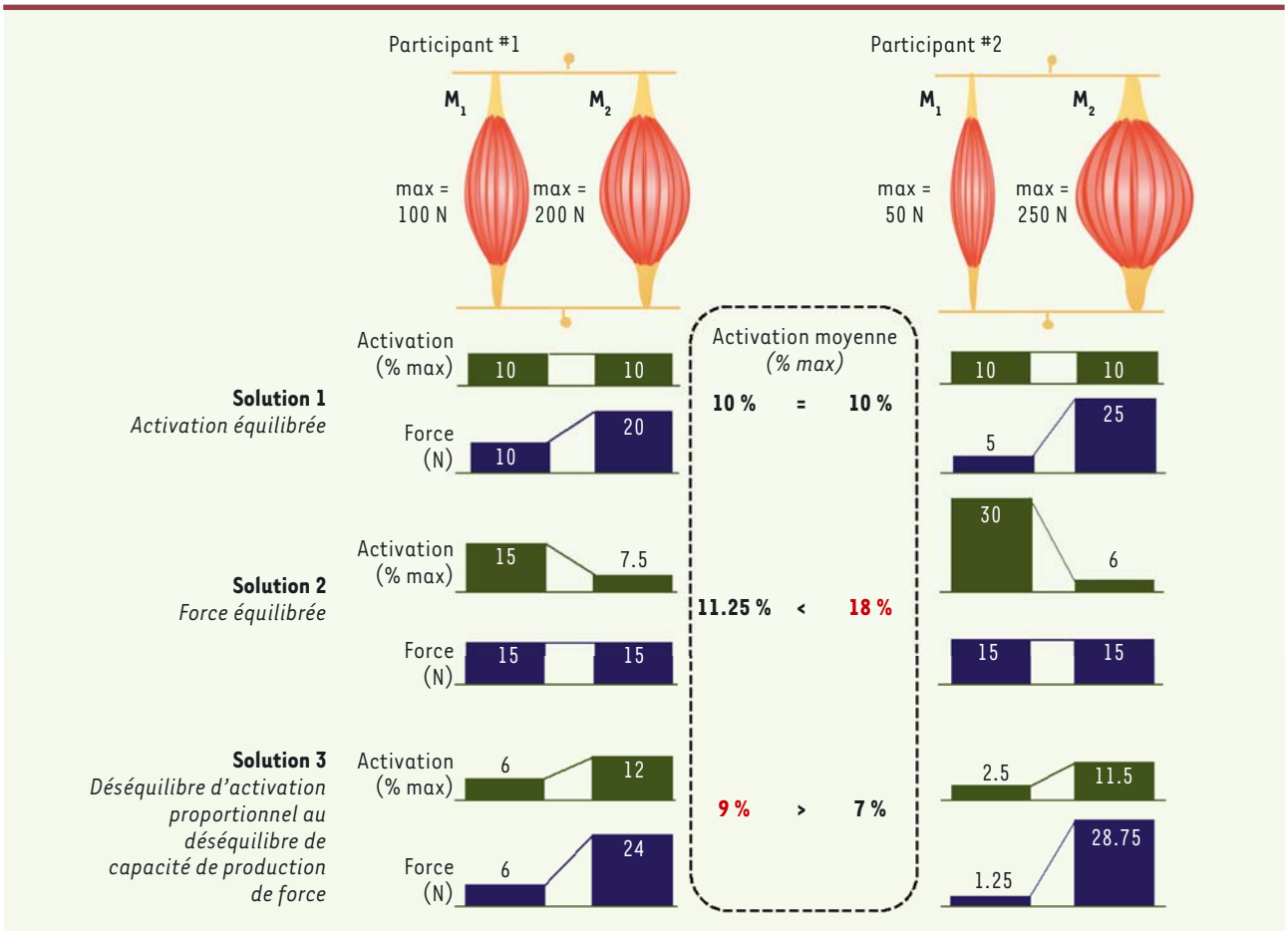


Figure 1. ***Hypothèses permettant d'expliquer la relation entre la distribution de l'activation et la distribution des capacités de production de force.*** M1 et M2 sont deux muscles synergistes qui croisent la même articulation. Les capacités de production de force sont davantage déséquilibrées chez le participant 2 que chez le participant 1.

combinaison entre l'activation qu'un muscle reçoit et ses capacités à produire une force. Ces capacités sont déterminées par l'architecture du muscle (volume, longueur des fibres), sa typologie, la longueur et la vitesse auxquelles il opère. Par exemple, deux muscles qui reçoivent la même activation produiront une force différente si leur capacité de production de force - par exemple leur volume - diffère *(Figure 1)*. Il est donc primordial d'appréhender l'étude des coordinations musculaires par une approche pluridisciplinaire souvent appelée *neuro-mécanique*.

Compte-tenu du nombre de muscles dont on dispose (> 600), il existe *en théorie* une infinité de possibilités de coordination pour réaliser la plupart des mouvements. Comprendre pourquoi on choisit une solution (ou coordination) nécessite de comprendre la relation entre l'activation qu'un muscle reçoit et ses capacités de production de force. De manière surprenante, dans un système où plusieurs muscles croisent la même articulation, la nature de cette relation n'est pas - ou très peu - connue. Par exemple, si l'on considère deux muscles d'un même groupe musculaire, il existe quatre solutions *(Figure 1)* :

1. Les muscles reçoivent le même niveau d'activation ; dans ce cas il existe un déséquilibre de la force produite qui est proportionnel au déséquilibre des capacités de production de force (solution 1, *Figure 1*).
2. La distribution des forces entre les muscles est fixe ; dans ce cas il existe un déséquilibre de l'activation (solution 2, *Figure 1*).
3. La commande motrice est répartie de telle sorte que l'activation totale est minimisée ; dans ce cas le muscle qui possède la plus grande capacité de production de force recevra une activation plus importante (solution 3, *Figure 1*).
4. Il n'existe pas de relation entre la commande motrice et la capacité de production de force.

Certains travaux récents valident l'hypothèse 3 [6] ou 4 [7], selon le groupe musculaire considéré, conduisant dans les deux cas à un déséquilibre des forces entre les muscles synergistes ; le niveau de ce déséquilibre variant grandement entre les individus. L'impact de ce déséquilibre dans le développement et la persistance de troubles musculo-squelettiques reste, à ce jour, inconnu.

Notion de signature individuelle des coordinations musculaires

Nous sommes tous différents. La biométrie profite de ces différences, de telle sorte que des algorithmes permettent de reconnaître les caractéristiques physiques comme le visage, l'iris ou les empreintes digitales. Mais nos différences vont bien au-delà des différences physiques. Nous différons également dans la façon dont nous interagissons avec notre environnement. Le style d'écriture est un exemple bien connu de signature motrice facilement identifiable.

Il nous est tous arrivé de reconnaître un proche par sa manière de marcher. Bien que cela suggère qu'il existe une signature du mouvement propre à chaque individu, cette hypothèse n'a que très peu été explorée. En effet, la grande majorité des études sur le mouvement humain rapportent des valeurs moyennes d'un groupe de sujets, rendant impossible de se rendre compte des différences entre les individus. Et pourtant des études récentes suggèrent que le patron de marche peut permettre d'identifier les individus [8]. Plus précisément, en enregistrant la force de réaction au sol chez 128 participants, ces auteurs ont montré qu'un algorithme de *machine learning* peut associer entre 80 et 99 % des cycles de marche au bon individu. Si un algorithme est en mesure de classifier (reconnaître) les individus, cela signifie que chaque individu possède son propre patron de marche, et donc une signature individuelle. L'origine de ces signatures reste une question ouverte. Elles peuvent résulter de différences anatomiques qui impliqueraient qu'une même activation des muscles aboutisse à des patrons de mouvement différents entre les individus. Elles peuvent également résulter de signatures individuelles des activations musculaires. C'est cette dernière hypothèse que notre équipe a récemment testée (Hug *et al*., soumis). Nous avons mesuré l'activité myoélectrique de huit muscles du membre inférieur lors d'une tâche standardisée de pédalage chez 80 individus. En utilisant une technique de *machine learning* nous avons pu associer les cycles au bon individu dans plus de 99 % des cas, démontrant l'existence d'une signature individuelle des activations musculaires. En d'autres termes, la manière de coordonner l'activation des différents muscles pour produire le mouvement serait propre à chaque individu. Ce résultat souligne la nécessité d'une approche personnalisée de la prise en charge et du diagnostic des troubles moteurs. Il reste maintenant à comprendre l'origine et les conséquences de ces signatures. ◊

Human movement: from motor units to muscle force

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Henneman E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science* 1957 ; 126 : 1345-47.
2. Hodges PW, Tucker K. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain* 2011 ; 152 (suppl 3) : S90-8.
3. Tucker K, Butler J, Graven-Nielsen T, *et al*. Motor unit recruitment strategies are altered during deep-tissue pain. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 10820-6.
4. Desmedt JE, Godaux E. Spinal motoneuron recruitment in man: rank deordering with direction but not with speed of voluntary movement. *Science* 1981 ; 214 : 933-6.
5. Hug F, Tucker K. Muscle coordination and the development of musculoskeletal disorders. *Exerc Sport Sci Rev* 2017 ; 45 : 201-8.
6. Hug F, Goupille C, Baum D, *et al*. Nature of the coupling between neural drive and force-generating capacity in the human quadriceps muscle. *Proc Biol Sci* 2015 ; 282 (1819).
7. Avrillon S, Guilhem G, Barthélémy A, Hug F. Coordination of hamstrings is individual-specific and is related to motor performance. *J Appl Physiol* 2018 Jul 5. doi: 10.1152/japplphysiol.00133.2018.
8. Horst F, Mildner M, Schöllhorn WI. One-year persistence of individual gait patterns identified in a follow-up study. A call for individualised diagnose and therapy. *Gait Posture* 2017 ; 58 : 476-80.

TIRÉS À PART

F. Hug

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie
sur les sites de :

la **Société Française de Myologie**
www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire **FILNEMUS**
www.filnemus.fr

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 9-12

Communication non-verbale dans la DM1 et la FSHD

Claire-Cécile Michon[1], Raphaële Miljkovitch[2], Boris Cyrulnik[3]

« La personne qui a un handicap est aussi une personne handicapante (Nuss, 2005) *: elle pose des problèmes de communication aux autres, qui ne savent pas parfois ce qu'elle comprend, ce qu'elle sent, quel est son degré d'intelligence sous cette apparence dérangeante »* [1].



[1]Direction des Actions Médicales, AFM-Téléthon, Évry, France.
[2]Université Paris 8, France.
[3]Université de Toulon, France.
ccmichon@afm-telethon.fr

Des difficultés de compréhension interpersonnelles sont régulièrement rapportées par les patients atteints de Dystrophie Myotonique de type I (DM1) ou de Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) et par leurs proches. Les cliniciens sont régulièrement interpelés par certains patients, leur entourage et les professionnels au contact de ces patients sur ce que nous pourrions traduire comme la difficulté à comprendre l'état mental de l'autre, que ce soit de la part du patient ou de la part de son interlocuteur. Différents facteurs pourraient nous éclairer sur ces difficultés. Notre étude porte plus particulièrement sur la communication au sein des couples (le patient avec son conjoint) et a pour objectif l'étude du rôle des trois facteurs suivants dans les difficultés de communication et de compréhension mutuelle : la communication non verbale lorsqu'il existe une atteinte des muscles du visage ; la cognition sociale lors d'atteinte cognitive dans la DM1 ; et l'attachement entre les partenaires de l'interaction.

Concernant l'atteinte des muscles du visage…

M. Fardeau [2] soulève la question de l'impact de la tristesse apparente des patients atteints de DM1 sur leur relation : « 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 retentit-elle sur la 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 ? ». L'auteur livre une réflexion sur le rôle des modifications du visage sur l'humeur en s'appuyant sur les travaux princeps notamment de Darwin, Duchenne et Ekman, ainsi que sur le travail de l'artiste face à son image, pour conclure à propos de la maladie de Steinert : « 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 ». M. Fardeau pose ici la question de l'impact de l'atteinte des muscles du visage sur la relation. Comment réagit-on face à quelqu'un qui donne l'impression d'être triste ou non intéressé par ce qu'il se passe ? Comment la personne malade interprète et réagit-t-elle face aux réactions non adaptées de son interlocuteur ? Les deux interlocuteurs sont comme piégés par la mimique involontaire de la personne malade – car ce que l'on voit de la personne malade, contredit ce qu'elle veut dire. L'atteinte des muscles faciaux peut en effet générer un message paradoxal, avec, par exemple, une personne qui dit aller bien et dont le visage exprime l'inverse du fait de l'atrophie musculaire. Cette contradiction entre ce que dit la personne et ce que son interlocuteur croit lire sur son visage peut générer un décalage, un quiproquo.

Concernant l'atteinte cognitive…

Depuis une quinzaine d'années la littérature s'est enrichie de la description des troubles cognitifs associés à certaines maladies neuromusculaires [3-6], et permet de rendre compte notamment de difficultés dans la reconnaissance d'émotions faciales, ou encore de compréhension fine, ainsi que de difficultés à prendre conscience de ses propres troubles cognitifs. De plus, de la part de l'entourage, ces troubles cognitifs sont encore méconnus et ne sont pas suffisamment intégrés dans les représentations véhiculées sur la maladie, créant ainsi une incompréhension des troubles et une difficulté à « décoder » l'état mental du malade. L'atteinte cognitive, et plus spécifiquement de la cognition sociale, peut ainsi générer une difficulté à comprendre

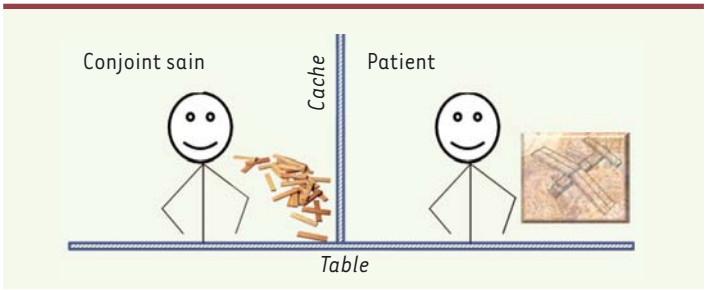


Figure 1. ***Dispositif et modèle de l'objet à construire.***

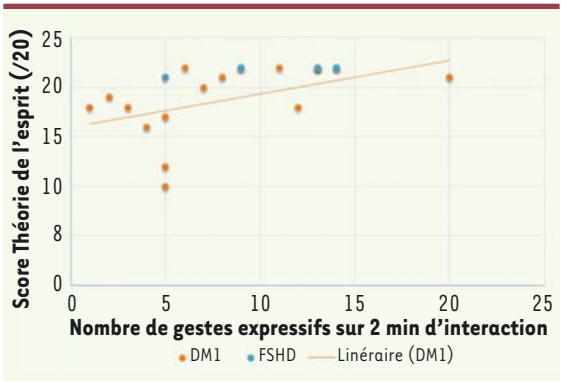


Figure 2. ***Corrélation entre le nombre de gestes expressifs et le score « Théorie de l'esprit » au test des faux pas (groupes 2 et 3 : DM1 et FSHD).***

l'autre (atteinte de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, de la compréhension de l'implicite, de la théorie de l'esprit – la théorie de l'esprit étant la capacité à attribuer un état d'esprit, une croyance ou encore une intention à l'autre).

Concernant le rôle du style d'attachement des partenaires…

La théorie de l'attachement a été développée par J. Bowlby en 1969 pour comprendre les liens mère/enfant. J. Bowlby considère le bébé comme un « être de relation » et insiste sur l'importance pour l'enfant tout petit d'être attaché à quelqu'un, c'est sa « base de sécurité » [7]. Cela constitue un socle à partir duquel il va croître et s'autonomiser. Nous savons que le style d'attachement acquis dans l'enfance, va influencer nos comportements adultes, notre manière d'être avec l'autre et de communiquer. Durant toute notre vie, nous continuons d'avoir besoin « d'être en lien ». L'attachement désigne donc le comportement de l'individu qui cherche à se rapprocher d'une personne particulière (sa figure d'attachement) dans les situations potentiellement dangereuses, ou génératrices de stress. Chez l'adulte, le conjoint devient une des figures principales d'attachement et nos styles ou stratégies d'attachement vont jouer un rôle dans notre relation à l'autre [8-10]. Barry et Lawrence [11] ont notamment mis en évidence que les attitudes des partenaires au sein d'un couple lors de situations de conflits ou de soutien sont influencées par les styles d'attachement de chacun. Puisque l'attachement se construit sur des bases comportementales [12], l'altération de la communication non verbale, liée à l'atteinte des mimiques faciales dans la DM1 et la FSHD pourrait avoir un impact sur les comportements d'attachement.

Méthode

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la communication au sein des couples (la personne malade avec son/sa partenaire). Trois groupes d'étude ont été constitués :

- Groupe 1 : groupe contrôle (15 couples non malades).
- Groupe 2 : groupe « atteinte cognitive et du visage » (15 couples dans lesquels l'un des partenaires est atteint de DM1).
- Groupe 3 : groupe « atteinte du visage » (6 couples dans lesquels l'un des partenaires est atteint de FSHD).
- **Pour étudier le rôle de l'atteinte des muscles du visage et plus largement de la communication non verbale**, (1) chaque couple (groupe 1, 2, 3) a été invité à réaliser une construction commune d'un objet, tâche filmée pour permettre une analyse fine de l'interaction *(cf. figure 1)* à l'aide d'une grille d'observation construite sur la base d'une taxinomie proposée par J. Cosnier et J. Vaysse [13] ; (2) un test de reconnaissance des expressions faciales des émotions (avec des visages contrôles et des visages de personnes atteintes de la DM1) a été créé puis proposé à des sujets naïfs (personnes ne connaissant pas les maladies neuromusculaires) afin d'évaluer l'impact de l'atteinte musculaire sur nos capacités à identifier les émotions ressenties par une personne malade.
- **Pour étudier le rôle de l'atteinte cognitive,** un bilan neuropsychologique (évaluation de la mémoire, du raisonnement, de la reconnaissance des émotions…) a été réalisé pour l'ensemble des patients, dans les groupes 2 et 3.
- **Pour étudier le rôle du style d'attachement,** chaque participant (groupes 1, 2 et 3) a complété un auto-questionnaire évaluant le style d'attachement, le RSQ (Relationship Styles Questionnaire) [14].

Principaux résultats

Rôle de la communication non verbale

Concernant la communication dans le couple, nos résultats mettent en évidence moins d'expressivité, ainsi qu'un ralentissement dans la vitesse des échanges et la réalisation de la tâche. On note également un moins grand nombre d'échanges pour les deux groupes de patients par rapport au groupe contrôle.

Par ailleurs, au test de reconnaissance des expressions faciales des émotions (test créé pour l'étude), les sujets naïfs ont été en grande difficulté pour identifier les émotions exprimées par les personnes malades *(Tableau I)*.

ÉMOTIONS RESSENTIES	visages	ÉMOTIONS IDENTIFIÉES PAR LES SUJETS NAÏFS						
		NSP	Dégoût	Joie	Neutre	Peur	Surprise	Tristesse
Dégoût	contrôle	1,75 %	58,48 %	21,64 %	1,17 %	5,85 %	9,36 %	1,75 %
	DM1	6,43 %	19,30 %	0,00 %	30,99 %	5,26 %	23,39 %	14,62 %
Joie	contrôle	1,75 %	0,58 %	88,89 %	1,75 %	0,00 %	5,85 %	1,17 %
	DM1	7,02 %	11,11 %	56,14 %	10,53 %	2,34 %	6,43 %	6,43 %
Neutre	contrôle	0,00 %	4,09 %	2,34 %	75,44 %	2,34 %	2,34 %	13,45 %
	DM1	9,94 %	28,07 %	0,58 %	28,65 %	11,70 %	3,51 %	17,54 %
Peur	contrôle	7,60 %	1,75 %	17,54 %	45,61 %	7,60 %	12,87 %	7,02 %
	DM1	11,70 %	13,45 %	0,00 %	25,15 %	12,87 %	12,28 %	24,56 %
Surprise	contrôle	3,51 %	1,75 %	3,51 %	1,17 %	2,34 %	84,80 %	2,92 %
	DM1	9,36 %	5,26 %	15,79 %	29,24 %	14,04 %	9,94 %	16,37 %
Tristesse	contrôle	1,17 %	4,68 %	1,17 %	60,82 %	1,75 %	5,85 %	24,56 %
	DM1	9,36 %	3,51 %	0,58 %	47,95 %	2,34 %	14,62 %	21,64 %
Total	contrôle	2,63 %	11,89 %	22,51 %	30,99 %	3,31 %	20,18 %	8,48 %
	DM1	8,97 %	13,45 %	12,18 %	28,75 %	8,09 %	11,70 %	16,86 %

Tableau I. ***Pourcentage de bonnes réponses*** (lorsque la réponse du sujet correspond à l'émotion ressentie par la personne filmée) au test de reconnaissance des émotions pour des visages contrôles et des visages de patients atteints de DM1, auprès de 57 sujets naïfs. Les résultats en rouge représentent plus de 50 % de bonnes réponses.

Ce résultat interroge sur nos capacités empathiques face aux personnes présentant une atteinte des muscles du visage.

Rôle de l'atteinte cognitive et plus spécifique de la cognition sociale

Le nombre de gestes expressifs a été relevé lors de la construction de l'objet. Ces gestes sont par exemple des froncements ou haussements des sourcils, des moues, des rires ou des soupirs, des sourires... Ils donnent une information à l'autre sur notre état d'esprit, et participent de ce fait à la qualité de la communication. Dans notre étude, une corrélation entre le nombre de gestes expressifs et les difficultés de théorie de l'esprit (capacité à inférer, attribuer, une connaissance, un état mental, à autrui) a été mise en évidence chez l'ensemble des patients : plus le patient présente de difficultés dans les tests évaluant la théorie de l'esprit et moins il produit de gestes expressifs lors de l'interaction avec son partenaire.

Par ailleurs, nous avons observé que plus l'atteinte du visage était sévère et plus les patients, du groupe DM1 et du groupe FSHD, étaient en difficultés pour reconnaître les émotions exprimées par des visages de comédiens (résultat qui demanderait à être confirmé avec un effectif plus important).

Rôle du style d'attachement

Les styles d'attachement définissent notre façon d'exprimer et de gérer nos émotions dans nos relations avec nos proches intimes. Comme attendu, nos résultats montrent le rôle important que joue le style d'attachement dans la qualité de l'interaction. Par exemple, un attachement dit « sécure » chez l'un des membres du couple, qu'il soit malade ou non, favorisera une interaction de meilleure qualité par rapport aux autres styles d'attachement (anxieux et évitant).

Conclusion

L'atteinte du visage et de la cognition sociale (théorie de l'esprit) ainsi que le style d'attachement des partenaires jouent un rôle dans les difficultés de compréhension mutuelle rapportées par les proches et les patients. En prendre conscience pourrait éviter qu'un contresens relationnel ne s'installe entre le patient et son conjoint. Ces résultats peuvent également nous interroger sur nos capacités empathiques envers ces patients en tant que soignants. Des études sont nécessaires pour aller plus loin dans nos capacités de reconnaissance des émotions des patients lorsqu'on connaît la maladie.

Il est important de sensibiliser chacun des partenaires au rôle de la communication non verbale dans notre

quotidien. Cette communication non verbale transmet non seulement des informations sur l'état interne (notamment les émotions) de l'autre, mais également sur ses besoins d'attention, de soutien et de support émotionnel. La communication non verbale n'influence pas seulement notre relation à notre partenaire amoureux mais les interactions avec tout un chacun. Le personnel soignant qui accompagne les personnes avec une atteinte du visage peuvent aussi être pris dans un quiproquo lié à une mauvaise interprétation implicite des expressions du visage du patient. Ainsi, nous avons ici une piste pouvant expliquer les difficultés de communication qui existent également parfois plus spécifiquement avec des patients présentant une atteinte des muscles du visage. ◊

Non-verbal communication in patients with DM1 and FSHD

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Ancet P. La honte d'exister. *Champ Psy* 2012 ; 62 : 113-26.
2. Fardeau M. Le regard sur soi : une autre façon d'entrer en myologie (de Charles Darwin à Francis Bacon). *Les Cahiers de Myologie* 2012 ; 7 : 5-11.
3. D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2006 ; 34 : 16-33.
4. Winblad S, Hellström P, Lindberg C, Hansen S. Facial emotion recognition in myotonic dystrophy type 1 correlates with CTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 219-23.
5. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007 ; 36 : 294-306.
6. Gallais B. *Impact des facteurs génétiques, fonctionnels, psychopathologiques et neuropsychologiques dans l'adaptation à la dystrophie myotonique de Steinert*. Saint-Denis : Université Paris 8-Vincennes-Saint-Denis, 2010.
7. Bowlby J. *Attachement et perte. I. L'Attachement. II. Séparation, angoisse et colère. III. La perte, tristesse et séparation* (trad. fr. 1978). Paris : PUF, 1969.
8. Miljkovitch R, Cohin E. L'attachement dans la relation de couple : une continuité de l'enfance ? *Dialogue* 2007 ; 175 : 87-96.
9. Miljkovitch R. Les fondations du lien amoureux. Paris : PUF, 2009.
10. Delage M. Comment s'attache-t-on dans un couple ? *Cahiers Critiques de Thérapie Familiale et de Pratiques de Réseaux* 2009 ; 42 : 87-105.
11. Barry RA, Lawrence E. Don't stand so close to me: an attachment perspective of disengagement and avoidance in marriage. *J Family Psychology* 20013 ; 27 : 484-94.
12. Ainsworth MDS. Object relations, dependency, and attachment: a theoretical review of the infant-mother relationship. *Child Development* 1969 ; 40 : 969-1025.
13. Cosnier J, Vaysse J. Sémiotique des gestes communicatifs. *Nouveaux Actes Sémiotiques* 1997 ; 52 : 7-28.
14. Bartholomew K, Horowitz, LM. Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. *J Personality Social Psychology* 1991 ; 61 : 226-44.

TIRÉS À PART

C.C. Michon



médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 13-5

Aspects réglementaires du diagnostic génétique en France

Cécile Zordan[1], Virginie Dorian[1], Laetitia Jameau[1], Cyril Goizet[1,2]

> La dernière révision des lois de bioéthique encadrant la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques a modifié les pratiques. Au-delà des droits du patient à recevoir une information claire et loyale, le prescripteur doit également l'informer, avant même la prescription de cette analyse, de ses devoirs vis-à-vis des membres de sa famille en cas d'identification d'une anomalie génétique. À l'heure des techniques de séquençage à haut-débit et de leur application aux différentes spécialités médicales, une collaboration entre spécialistes d'organes et service de génétique médicale est fortement recommandée. <



[1]Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.
[2]Laboratoire MRGM, Inserm U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, France.
cyril.goizet@chu-bordeaux.fr

La France a été le premier pays au monde à se doter de lois de bioéthique dès 1994, le but étant d'encadrer les activités de génétique médicale clinique et biologique. Cette loi a été révisée plusieurs fois [1], la dernière datant de juillet 2011 [2], en s'appuyant largement sur les recommandations des comités d'éthique et des sociétés savantes. Ces révisions étaient devenues indispensables en raison des progrès continus de nos connaissances dans le domaine de la génétique, ayant amené à une évolution progressive de nos pratiques.

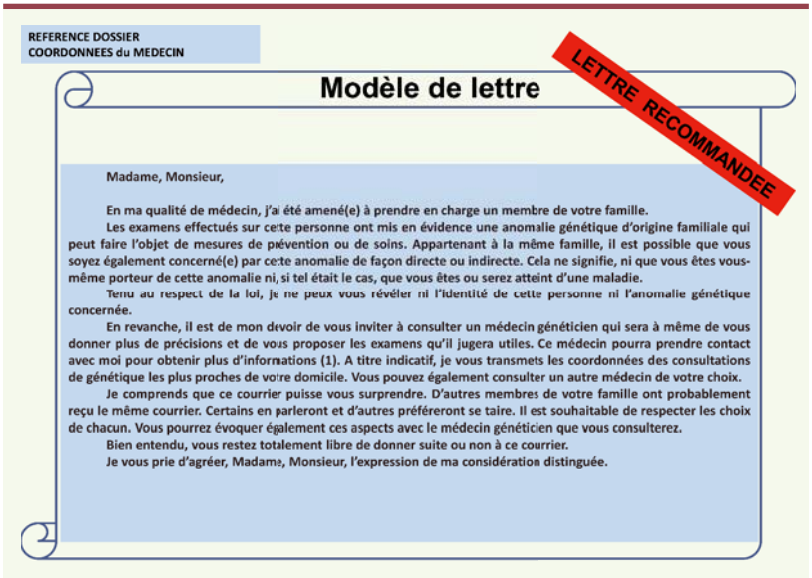
Le conseil génétique

Le conseil génétique est un acte médical destiné à un individu, malade ou non, à un couple ou à une famille. Une consultation de conseil génétique se déroule selon des modalités précises, à savoir :

- recueillir des informations médicales personnelles et familiales permettant de dessiner un arbre généalogique le plus précis possible, ce qui permet d'évoquer le mode de transmission de la maladie familiale ;
- donner des explications quant aux caractéristiques cliniques de cette maladie, aux perspectives d'évolution des symptômes, des possibilités de traitements y compris symptomatiques, et des progrès de la recherche ;
- expliquer le mode de transmission avec le pourcentage de risque de développer ou de transmettre la maladie ;
- informer sur les diverses possibilités de prévention faisant appel au diagnostic prénatal, au diagnostic préimplantatoire et au diagnostic présymptomatique.

Cette consultation de conseil génétique peut déboucher sur un prélèvement afin de réaliser une analyse génétique. Toutefois, la réalisation d'une analyse génétique n'est pas systématique à l'issue d'une telle consultation. Son indication doit répondre à l'existence d'une utilité clinique et au souhait de la personne chez qui elle va être réalisée [2, 3]. À l'opposé, un prélèvement dans le but d'une analyse génétique ne peut pas être réalisé sans une consultation de conseil génétique au préalable. En effet, toutes les informations et explications fournies lors de ce conseil génétique sont indispensables avant d'obtenir la signature d'un consentement éclairé.

Le conseil génétique n'est donc pas réservé à l'activité des médecins généticiens mais au contraire, tout médecin connaissant la situation clinique et ses conséquences personnelles et familiales, peut réaliser une consultation de conseil génétique et prescrire un examen à visée génétique. Le médecin prescripteur doit néanmoins être capable d'interpréter le résultat de l'analyse prescrite. Il est fortement recommandé que les médecins spécialistes non généticiens travaillent en relation étroite avec une équipe de génétique clinique. Les conseillers en génétique, qui exercent une profession paramédicale apparue en France en 2005, sont également amenés à réaliser des actes de conseil génétique et à prescrire des analyses génétiques sous la responsabilité d'un médecin généticien [4].


REFERENCE DOSSIER
COORDONNEES du MEDECIN

Modèle de lettre

LETTRE RECOMMANDEE

Madame, Monsieur,

En ma qualité de médecin, j'ai été amené(e) à prendre en charge un membre de votre famille.

Les examens effectués sur cette personne ont mis en évidence une anomalie génétique d'origine familiale qui peut faire l'objet de mesures de prévention ou de soins. Appartenant à la même famille, il est possible que vous soyez également concerné(e) par cette anomalie de façon directe ou indirecte. Cela ne signifie, ni que vous êtes vous-même porteur de cette anomalie ni, si tel était le cas, que vous êtes ou serez atteint d'une maladie.

Tenu au respect de la loi, je ne peux vous révéler ni l'identité de cette personne ni l'anomalie génétique concernée.

En revanche, il est de mon devoir de vous inviter à consulter un médecin généticien qui sera à même de vous donner plus de précisions et de vous proposer les examens qu'il jugera utiles. Ce médecin pourra prendre contact avec moi pour obtenir plus d'informations (1). A titre indicatif, je vous transmets les coordonnées des consultations de génétique les plus proches de votre domicile. Vous pouvez également consulter un autre médecin de votre choix.

Je comprends que ce courrier puisse vous surprendre. D'autres membres de votre famille ont probablement reçu le même courrier. Certains en parleront et d'autres préféreront se taire. Il est souhaitable de respecter les choix de chacun. Vous pourrez évoquer également ces aspects avec le médecin généticien que vous consulterez.

Bien entendu, vous restez totalement libre de donner suite ou non à ce courrier.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Figure 1. *Modèle de lettre.*

Examens génétiques d'une personne à des fins médicales

Avant la prescription

Il est indispensable de s'assurer de la bonne compréhension du patient à l'occasion de cette consultation qui reprendra tous les éléments du conseil génétique cités plus haut. Il faudra aussi expliquer l'objectif de l'analyse génétique, les modalités de communication du résultat et les délais probables de leur obtention, les limites de l'analyse génétique prescrite, le risque éventuel de retrouver des données secondaires (en cas d'analyses génétiques à haut-débit), le droit au refus de l'examen ou à l'ignorance du résultat par l'individu, et enfin, les conséquences familiales engendrées par ce résultat dont l'obligation qui sera faite à ce moment-là d'informer ses apparentés. À l'issue de toutes ces explications, le consentement libre et éclairé peut alors être signé. Les formulaires de consentement ont d'ailleurs récemment évolué pour permettre de n'oublier aucun de ces points.

Le formulaire de consentement s'accompagne maintenant d'une attestation de consultation qui doit être signée par le prescripteur.

Une copie du consentement et une copie de cette attestation de consultation doivent être conservées par le prescripteur. Une copie doit être donnée au patient et une autre doit partir au laboratoire en charge de l'analyse génétique.

La prescription

Une prescription d'analyse génétique doit faire apparaître clairement l'analyse demandée, le motif de cette demande et surtout permettre l'identification du médecin prescripteur qui est celui qui sera amené à rendre en direct le résultat et qui donc, dans les hôpitaux, doit être un médecin senior, et non pas un interne ou un chef de clinique amené à changer régulièrement de lieu d'exercice.

Lorsqu'un test génétique est réalisé chez un sujet asymptomatique, dans le cadre d'un test présymptomatique, la prise en charge et le prélèvement à visée génétique doivent être exclusivement réalisés au sein d'une équipe pluridisciplinaire déclarée à l'Agence de Biomédecine pour cette activité.

Rendu du résultat

Le résultat d'un examen génétique doit être communiqué directement au patient par le prescripteur. Les modalités de communication de ce résultat ont été préalablement définies au cours de la consultation qui a donné lieu à la prescription. Ce rendu direct du résultat peut donc éventuellement se faire lors d'une consultation présentielle, éventuellement par contact téléphonique, mais pas par simple courrier.

Lors de ce contact direct, le résultat est communiqué par le prescripteur et doit être accompagné d'informations sur les conséquences pour l'individu lui-même ainsi que pour sa famille. Les modalités d'information à la parentèle doivent alors être recueillies, une copie du résultat de l'analyse doit être fournie au patient qui doit, dans le même temps, signer une attestation de rendu de résultat. Un document écrit résumant toutes ces informations doit être donné au patient, par exemple sous la forme du courrier médical qui lui est adressé en copie de celui envoyé au médecin traitant. L'existence et les coordonnées des associations de malades couvrant la maladie concernée doivent également être abordées.

Information à la parentèle

L'information à la parentèle correspond à la diffusion de l'information vis-à-vis d'une maladie génétique et d'un risque familial auprès des apparentés à risque [5]. Cette information à la parentèle est aujourd'hui obligatoire si le diagnostic d'une anomalie génétique grave [6] :

- peut faire l'objet de mesures de prévention ou de soins, permettant de diminuer un risque de décès prématuré ou de handicap. Ces actes de soins incluent par exemple des actes chirurgicaux, une prise en charge en kinésithérapie, une surveillance en imagerie pour prévenir l'apparition de tumeurs... ;
- est utile au conseil génétique en vue d'un projet parental.

En fonction de l'anomalie génétique recherchée, le médecin détermine les apparentés qui seraient concernés par ce dispositif en fonction de l'arbre généalogique. L'information de la parentèle concerne le plus souvent les apparentés du premier degré (parents,

enfants majeurs, frères et sœurs). En raison notamment de certains modes de transmission (lié à l'X, mitochondrial…) ou en cas d'impossibilité d'informer les apparentés du premier degré, il sera parfois nécessaire d'informer les apparentés du 2e degré voire de degrés supérieurs. D'autres paramètres peuvent être pris en compte (grossesse en cours, consanguinité…). Trois modalités d'information à la parentèle sont envisageables :

• **Modalité n° 1 : information directe de la famille.** Si la personne exprime son souhait d'informer elle-même les intéressés ou certains d'entre eux, le médecin prescripteur le mentionne dans le dossier médical et précise l'identité des tiers qui seront informés directement par la personne. Pour l'aider à la diffusion de cette information, le médecin peut proposer des mesures d'accompagnement comme un document qu'elle pourra remettre à ses apparentés [5].

• **Modalité n° 2 : information *via* la procédure du décret n° 2013-527** [3]. Lorsque la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille, elle demande alors au médecin prescripteur de procéder à la transmission de cette information. Le prescripteur doit alors, par lettre recommandée, porter à la connaissance des membres de la famille potentiellement concernés l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner, sans dévoiler le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen ni l'anomalie génétique ni les risques qui lui sont associés. Un modèle de lettre a été mis en disposition à l'occasion de la sortie du décret d'application *(Figure 1)* [7].

• **Modalité n° 3 : refus d'information par l'individu.** Le médecin doit l'informer sur le risque de perte de chance, en termes de prise en charge médicale, que fait courir la personne qui refuse de transmettre l'information aux membres de sa famille concernés. Il informe la personne que, selon la loi, elle est tenue d'informer sa parentèle des résultats des examens réalisés. En cas de non-respect de cette obligation, la responsabilité civile de la personne peut être engagée dans les conditions du droit commun. En cas de défaut d'information, l'individu pourrait être tenu responsable pour faute des éventuels dommages et pourrait être condamné par un juge à indemniser les préjudices (versement de dommages et intérêts) [5].

Conclusion

L'activité de génétique médicale occupe une place sans cesse grandissante dans les divers champs de la médecine. De nombreux spécialistes sont amenés de plus en plus régulièrement à pratiquer des consultations de conseil génétique avant de réaliser une analyse génétique chez leurs patients. Les lois de bioéthique imposent un cadre très rigoureux dans les étapes à accomplir avant la réalisation d'un test génétique, au moment du prélèvement et lors du rendu d'un résultat. Ces dispositions ont alourdi les conditions de réalisation de ces actes, nécessitant de prévoir un temps suffisant avant une prescription d'un acte génétique et au moment du rendu du résultat, ce qui est parfois incompatible avec l'organisation des différentes spécialités. La collaboration étroite des spécialistes d'organes avec un service de génétique clinique est très fortement recommandée en particulier pour aider à organiser au mieux l'information à la parentèle en s'appuyant sur les conseillers en génétique en exercice dans ces services. Il faut en effet arriver au travers des diverses consultations à concilier divers enjeux comme le respect du secret médical et de la vie privée, la préservation du lien de confiance entre le médecin et l'individu qui vient le consulter, éviter de dissuader une personne malade de réaliser un examen à visée génétique tout en préservant à la fois son droit de ne pas savoir et son droit à ne pas lui-même diffuser l'information à sa parentèle. Il est indispensable de notifier par écrit dans le dossier médical les différentes étapes accomplies à l'occasion des consultations de conseil génétique précédant ou suivant un test génétique. Enfin, le développement des analyses du génome à haut débit invite à rester très humble par rapport au risque de découverte, par exemple, d'un variant de signification inconnue ne permettant pas une interprétation précise et claire des résultats, ou bien d'une donnée secondaire, c'est-à-dire d'un résultat qui n'était pas recherché mais qui pourrait avoir des conséquences importantes pour la santé future de l'individu. L'encadrement législatif de l'activité de génétique médicale sera ainsi très probablement amené à évoluer dans le futur au gré des progrès de nos connaissances. ◊

Legal aspects of genetic testing for diagnostic purposes in France

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique (Art L.1131-1) : procédure de l'information médicale à caractère familial via l'Agence de la biomédecine.
2. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique modifiant le dispositif d'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques (article L1131-1-2 du CSP).
3. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
4. Loi de santé publique n° 2004-806 du 6 août 2004 définissant la profession de conseiller en génétique (Art. L. 1132-1).
5. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.
6. Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.
7. Arrêté du 20 juin 2013 fixant le modèle de lettre adressée par le médecin aux membres de la famille potentiellement concernés en application de l'article R. 1131-20-2 du code de la santé publique.

TIRÉS À PART
C. Zordan

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 16-9

Acupunture et douleurs musculaires dans les dystrophies musculaires

Quels effets ?

Patrick Sautreuil[1], Tuy Nga Brignol[2], Philippe Thoumie[1]

> Les douleurs musculaires ou myofasciales en relation avec une dystrophie musculaire peuvent-elles être soulagées par une acupuncture centrée sur le muscle ? Après un rappel sur les notions-clés de « trigger points myofasciaux » et de manipulations spécifiques des aiguilles d'acupuncture, nous rapportons quelques cas cliniques complexes parmi les patients atteints de maladies musculaires (MNM) et de la maladie de Charcot Marie Tooth (CMT) chez qui les douleurs myofasciales n'ont pas pu être contrôlées par des traitements médicamenteux et/ou par des techniques physiques. Ces patients ont été vus en consultation externe entre 2010 et 2017 à l'hôpital Rothschild, dans le service de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR), en lien avec le Centre de Référence neuromusculaire « Paris-Nord/Est/Île-de-France ». Après la consultation initiale, plusieurs protocoles de soins ont été proposés, parmi lesquels figurait l'acupuncture effectuée par un médecin MPR. <



[1]Service de Rééducation neuro-orthopédique, Hôpital Rothschild, Paris, France.
[2]Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon), Évry, France.
patrick2sautreuil@gmail.com

Douleurs musculaires dans les dystrophies musculaires

Dans les maladies neuromusculaires, c'est l'unité motrice qui est affectée. Ce sont par définition des affections dans lesquelles les éventuels troubles sensitifs et douloureux sont au deuxième plan. Pourtant, la fréquence des phénomènes douloureux ainsi que leur ressenti négatif ont été souvent rapportés.

Dans une étude [1] réalisée chez 68 patients adultes vus en consultation multidisciplinaire pour une myopathie héréditaire, 46 patients (soit 67 % des patients interrogés) souffraient de douleurs chroniques, incluant 16 dystrophies myotoniques de types 1 et 2 ; 3/4 myopathies congénitales ; 6/9 myopathies métaboliques ; 1/2 myopathies non étiquetées).

D'après une enquête réalisée auprès de 511 patients MNM, commanditée par l'AFM-Téléthon et menée par l'équipe du Centre Anti-Douleur du CHU Saint-Antoine (APHP) [2], 67 % ont rapporté des phénomènes douloureux dans les trois mois qui ont précédé l'enquête. L'intensité était en moyenne de 4,8/10 et les douleurs étaient plus souvent intermittentes que continues. Ce travail souligne l'importance du phénomène et incite à mieux évaluer la douleur dans la prise en charge au long cours de ce type de pathologies.

D'après une étude américaine (questionnaire sur les douleurs ressenties) menée auprès de 235 patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) ou de dystrophie myotonique de type 1 (DM1), la douleur est également un symptôme fréquent. La fréquence des phénomènes douloureux est plus élevée dans la FSHD (82 %) que dans la DM1 (64 %). Ces douleurs sont chroniques, d'une durée moyenne de 11 à 13 ans. Les traitements antalgiques habituellement prescrits sont globalement peu efficaces.

La douleur est préférentiellement localisée aux épaules et aux hanches chez les patients FSHD alors qu'elle se situe davantage aux extrémités (pieds, mains) chez les patients DM1 [3].

Prise en charge de la douleur musculaire en médecine physique et acupuncture

Les séances d'acupuncture s'inscrivent dans une prise en charge globale en Médecine Physique. Massages, étirements et renforcement musculaire, travail de l'équilibre, marche et endurance ont des bien-

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834s205

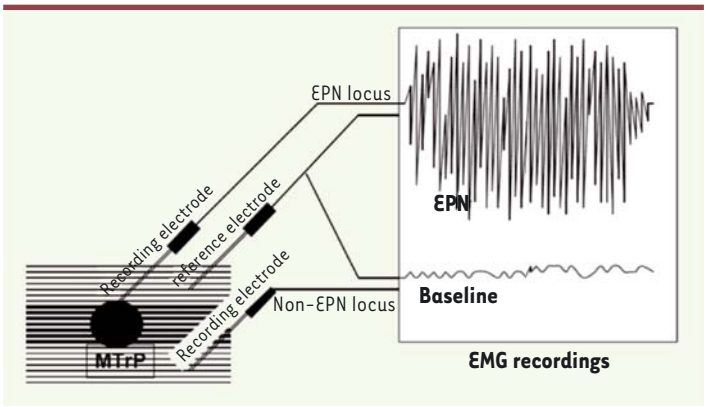


Figure 1. ***Au niveau du trigger point musculaire, dans le muscle au repos, l'aiguille d'électromyographie enregistre une persistance d'activité alors qu'autour l'activité électrique est nulle*** (EPN : *End Plate Noise* ; MTrP : *Myofascial Trigger Point*).

faits immédiats mais aussi plus tardifs, d'autant plus si le patient, au long cours, entre les séquences d'hôpital de jour, pratique régulièrement les exercices d'auto-entretien appris en rééducation. Certains trouvent également un bénéfice à la pratique régulière et complémentaire du yoga indien, du *Qigong* ou du *Taijiquan* chinois.

Le concept de *Trigger points*

On doit à Janet Travell et David Simons [4] le concept de *trigger points* myofasciaux ainsi que celui de douleurs référées ou irradiations associées. Il s'agit de faisceaux musculaires plus fermes à la palpation, où la pression des doigts déclenche une douleur sourde, diffuse, irradiant parfois à distance, identique à celle dont se plaint le patient. Ces notions ont été développées initialement pour comprendre les douleurs dans les muscles du sujet sain présentant une sur-utilisation ou après traumatismes s'accompagnant de lésions musculaires. Ces deux auteurs ont également décrit une contraction vive, locale (*twitch response*), correspondant à une contraction musculaire à la palpation du *trigger point*.
On assimile maintenant ces faisceaux douloureux à la palpation des zones où persiste une contraction alors que le muscle est au repos. Cette situation est résumée dans le schéma de la *Figure 1*.

Quelques notions d'acupuncture

L'application de l'acupuncture dans les douleurs musculaires des dystrophies musculaires est encore peu répandue. Notre expérience acquise chez 20 patients atteints de MNM et 2 atteints de CMT suivis dans le service de Rééducation Neuro-Orthopédique de l'Hôpital Rothschild nous permet d'affirmer son intérêt à titre de complément ou à la place des traitements médicamenteux et/ou une prise en charge bien conduite en rééducation en hôpital de jour.

La puncture sèche ou *Dry Needling*

Le *Dry Needling* ou puncture sèche se différencie des traitements par injection (association anti-inflammatoires - anesthésiques). Elle ne fait pas référence à une cartographie des points d'acupuncture, contrairement à l'acupuncture chinoise traditionnelle ou énergétique. Sa pratique se répand en Amérique du Nord et en Europe.

Déroulement d'une séance d'acupuncture

La séance d'acupuncture se déroule selon les étapes suivantes :
1. Description de la ou des douleurs par le patient (évaluation selon l'échelle numérique, localisations et irradiations, réactions aux traitements).
2. Palpation digitale minutieuse pour faire la différence entre peau et espace sous cutané (palper-rouler), muscles et autres douleurs viscérales.
3. Insertion des aiguilles aux points de déclenchement de la douleur : 'loco dolenti' ou point *Ashi* (notion classique chinoise, qui peut se traduire par « c'est là que j'ai mal »).
4. Recherche du *deqi*.
La recherche du *deqi* correspond à une manœuvre bien connue en acupuncture traditionnelle. Elle consiste à appliquer à chaque aiguille un mouvement associant mouvement vertical et rotation alternés jusqu'à ce que l'aiguille soit « accrochée » par les tissus qu'elle traverse *(Figure 2)*.
Initialement indolore, cette action déclenchera une douleur lentement progressive. Le praticien doit s'assurer que c'est le même type de douleur que celle ressentie de façon spontanée et à la palpation. L'obtention du *deqi* garantit l'efficacité de la puncture. Il se crée avec la répétition des séances un échange patient-praticien *via* la manipulation de l'aiguille.
Des études chez l'homme et les modèles animaux ont montré que dans la « prise d'aiguille », la composante biomécanique du *de qi* peut être causée par un enroulement du tissu conjonctif autour de l'aiguille [5].
Selon les circonstances, certains points d'acupuncture traditionnelle chinoise sont utilisés. Chaque séance dure environ 30 minutes.

Quelques exemples de cas

Des séances d'acupuncture ont été dispensées à des patients souffrant de FSHD, de DM1, de CMT, de myasthénie auto-immune, et de myopathie mitochondriale.
Les tableaux cliniques sont très inhomogènes, y compris parmi les patients porteurs d'une même pathologie.

Myopathie atypique

Une jeune femme de 34 ans, souffrant de déficits vers l'âge de 10 ans, arthodésée T1-L3 à l'âge 21 ans, puis désarthrodésée deux ans plus tard, souffrait depuis plus de six mois de dorsalgies gauche. La sarcopénie rendait



Figure 2. *Puncture et recherche de deqi chez une patiente présentant des douleurs des deux épaules dans le contexte d'une myasthénie auto-immune.*



Figure 3. *Palpation et découverte du trigger point responsable des dorsalgies. Recherche difficile en raison de l'amyotrophie.*

la recherche des *trigger points* difficile mais cependant un point a été localisé à proximité de l'angle inférieur de l'omoplate gauche *(Figure 3)*. Sa puncture répétée a progessivement amélioré le tableau clinique.

Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

Un patient âgé de 32 ans atteint de cette forme particulière de dystrophie, ayant déjà bénéficié d'une greffe cardiaque, s'est vu prescrire une statine après un bilan sanguin révélant une augmentation du cholestérol sanguin. Ce médicament a déclenché un tableau de douleurs musculaires aiguës partiellement résolutives à l'arrêt du médicament et à la prescription d'antalgiques. Des douleurs résiduelles rebelles concernaient le dos dans sa moitié gauche. Une application des aiguilles au niveau des points douloureux retrouvés à la palpation ont réduit les douleurs dès la première séance, le soulagement étant consolidé par une seconde séance *(Figure 4)*.

Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale

C'est la maladie la plus représentée dans notre série (6/18). Parmi les patients, un adulte de 43 ans, dentiste, présentant une topographie classique de l'atteinte musculaire (déficit des trapèzes et des autres stabilisateurs de l'omoplate) a été vu pour douleurs. Les douleurs pouvaient atteindre 8/10 en cours d'après-midi étaient associées à une importante fatigue. L'acupuncture a été réalisée dans le contexte d'une hospitalisation de jour au cours de laquelle le patient a appris des gestes d'auto-entretien qu'il a très régulièrement réalisés. Le bénéfice de la rééducation a été indiscutable, permettant un renforcement musculaire relatif mais réel. L'effet de l'acupuncture a été jugé sur le niveau du fond douloureux qui est descendu de 5/10 à 2/10 sans modifier les pics liés à la fatigue qui restaient à 8/10 *(Figure 5)*.

Discussion

Résultats

L'efficacité de cette forme d'acupuncture est réelle comme le prouve le ressenti positif du patient : moins de douleurs, moins de fatigue, meilleure façon de se tenir debout et de marcher.

Les patients répondeurs pouvaient avoir une douleur mesurée à 8-10 / 10 réduite à 0-2 / 10 au décours de la séance d'acupuncture. Le bénéfice pouvait durer quelques jours à quelques semaines.

Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action de l'acupuncture restent mal connus. La réaction à la manipulation des aiguilles d'acupuncture appelée *deqi*, largement considérée comme essentielle à l'effet thérapeutique de l'acupuncture, peut être une clé pour comprendre son mécanisme d'action. *Deqi* comprend une sensation d'aiguille caractéristique, perçue par le patient, et une « prise d'aiguille » par les tissus perçue par le médecin acupuncteur, une résistance progressive à la poursuite du mouvement de l'aiguille insérée. D'après Langevin et al [5], la prise d'aiguille est due au couplage mécanique entre l'aiguille et le tissu conjonctif avec enroulement du tissu autour de l'aiguille pendant la rotation de l'aiguille. De plus, la manipulation de l'aiguille transmet un signal mécanique aux cellules du tissu conjonctif par mécanotransduction. Cela pourrait expliquer les effets



Figure 4. ***Patient présentant une myopathie d'Emery-Dreifuss et un tableau douloureux secondaire à la prise de statines.***



Figure 5. ***Puncture des trigger points des muscles trapèzes, angulaires de l'omoplate et rhomboïdes.*** Cliché pris pendant une séance d'acupuncture au cours d'un effort de soulèvement par poussée sur les mains. Il met en évidence la faiblesse des stabilisateurs des épaules.

locaux et à distance, ainsi que les effets à long terme de l'acupuncture.

Des études sur le lapin [6, 7] ont montré une augmentation significative ($p < 0,05$) des taux de bêta-endorphine sérique et d'enképhaline spinale. Par ailleurs, des travaux d'imagerie cérébrale ont montré l'impact de séances d'acupuncture répétées sur la connectivité cérébrale : substance grise périaqueducale, cortex frontal médian et hippocampe bilatéral [8]

Dans le traitement de la douleur chronique, l'acupuncture traite à la fois la cause de la douleur ainsi que le signal de la douleur, envoyé par la lésion tissulaire et sur la mémoire de ce signal au niveau des centres de la douleur du système nerveux central.

Conclusions

L'acupuncture offre des possibilités réelles pour traiter certaines douleurs chroniques des patients atteints de MNM : c'est une proposition de traitement physique, non médicamenteux. La détermination du point à « puncturer » réclame doigté et minutie. L'insertion des aiguilles est subtile. Leur manipulation doit provoquer le *deqi* ou saisie de l'aiguille par les tissus sous-cutanés. Cette forme de dialogue avec le patient *via* l'aiguille nécessite un apprentissage. C'est une thérapie complémentaire associée aux autres traitements. C'est une alternative, une solution différente, quand les médicaments et les traitements physiques ont montré leurs limites. Elle présente peu d'effets secondaires contrairement aux antalgiques. Elle devrait être pratiquée par davantage de médecins pour évaluer son efficacité et diversifier son utilisation. ◊

Can acupuncture help relieve muscle pain in muscular dystrophy?

NB. Prise en charge : les médecins formés à l'acupuncture sont les seuls professionnels à pouvoir la pratiquer. Le remboursement de ces soins dépend du cadre d'exercice du praticien : presque complet pour les médecins en secteur I, partiel et dépendant de la mutuelle pour ceux exerçant en secteur II, il n'est pas remboursé pour ceux ayant opté pour le secteur III.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Delorme T, Boureau F, Eymard B, *et al*. Clinical study of chronic pain in hereditary myopathies. *Eur J Pain* 2004 ; 8 : 55-61.
2. Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Boureau F. Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. *J Pain Symptom Manage* 2008 ; 35 : 40-50.
3. Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, *et al*. Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2008 ; 89 : 320-8.
4. Simons DG. Cardiology and myofascial trigger points: Janet G. Travell's contribution. *Tex Heart Inst J* 2003 ; 30 : 3-7.
5. Langevin HM, Storch KN, Snapp RR, *et al*. Tissue stretch induces nuclear remodeling in connective tissue fibroblasts. *Histochem Cell Biol* 2010 ; 133 : 405-15.
6. Hsieh YL, Yang SA, Yang CC, Chou LW. Dry needling at myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles modulates the biochemicals associated with pain, inflammation, and hypoxia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012 ; 2012 : 342165.
7. Hsieh YL, Hong CZ, Liu SY, *et al*. Acupuncture at distant myofascial trigger spots enhances endogenous opioids in rabbits: a possible mechanism for managing myofascial pain. *Acupunct Med* 2016 ; 34 : 302-9.
8. Egorova N, Gollub RL, Kong J. Repeated verum but not placebo acupuncture normalizes connectivity in brain regions dysregulated in chronic pain. *Neuroimage Clin* 2015 ; 9 : 430-5.

TIRÉS À PART
P. Sautreuil

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 20-2

Vers une harmonisation du diagnostic par séquençage haut débit des maladies neuromusculaires

Actions de la sous-commission Génétique Moléculaire de Filnemus

Aurélien Perrin[1], Philippe Latour[2], Vincent Procaccio[3], Claude Jardel[4], Mathieu Cérino[6,9], Gisèle Bonne[5], Emmanuelle Salort-Campana[6,7], J. Andoni Urtizberea[8], Jean Pouget[7], Martin Krahn[6,9]* et Mireille Cossée[1,10]*

La Filière de santé maladies rares des maladies neuromusculaires, FILNEMUS, est organisée depuis sa création en un réseau dont l'étendue nationale permet de mener à bien ses objectifs de santé publique. Animer, coordonner et favoriser les échanges au sein de la Filière, valoriser les données générées, mutualiser les moyens de communications ; ou encore, porter une stratégie nationale homogène, aider les acteurs de la Filière et peser à l'international en tant qu'interlocuteur privilégié sur les domaines liés au diagnostic ou à la recherche définissent ces objectifs. Les actions entreprises sous l'impulsion de FILNEMUS permettent aujourd'hui d'apporter une offre coordonnée et homogène entre les différents centres de référence et de compétence sur les maladies neuromusculaires.

Au cœur de la Filière neuromusculaire, la sous-commission « génétique moléculaire » de la commission « outils diagnostiques », coordonne l'activité de diagnostic lié au développement des nouvelles techniques de séquençages haut débit (NGS, *Next Generation Sequencing*). L'existence de ce réseau est essentielle à la démarche diagnostique. L'amélioration permanente du diagnostic est l'objectif de cette sous-commission génétique moléculaire. Trois ensembles d'experts composent cette sous-commission selon trois types de pathologies : les « myopathies et dystrophies musculaires », les « mitochondriopathies » et les « neuropathies périphériques héréditaires ». Chacun de ces réseaux d'experts fonctionne de manière coordonnée, cherchant à répondre aux mêmes exigences dans la démarche diagnostique. FILNEMUS permet aussi des échanges entre sous-commissions dans le but de garantir une bonne articulation des projets transversaux, comme la mise en place de bases de données ou les liens avec la recherche sur les maladies rares. Les actions transversales concernent également les actions entreprises conjointement avec des associations de patients comme l'AFM-Téléthon dans la lutte contre l'errance diagnostique.

Nous avons souhaité à travers les *Cahiers de Myologie* présenter le suivi des actions entreprises sous l'égide de FILNEMUS au cours de l'année 2018 pour cette sous-commission.



[1]CHRU Montpellier, Laboratoire de Génétique moléculaire, Montpellier, France.
[2]Unité de Neurogénétique Moléculaire, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
[3]Département de biochimie et génétique, CHU Angers ; Equipe Mitolab, Institut MITOVASC, CNRS 6015, INSERM U1083, Université d'Angers, Angers, France.
[4]Département de biochimie et génétique, APHP, GHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; Inserm U 1016, CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Paris, France ; GRC-UPMC Neuro-métabolisme, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
[5]Sorbonne Université, Inserm UMRS974, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, G.H. Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
[6]Aix Marseille Univ, Inserm, MMG, Marseille Medical Genetics – Neuromyologie translationelle, Marseille, France.
[7]Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA Rhône Alpes La Réunion, Hôpital la Timone, FILNEMUS, Marseille, France.
[8]Centre de compétence neuromusculaire, Filnemus, Hôpital Marin, Hendaye, France.
[9]APHM, Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfants, Marseille, France.
[10]Université de Montpellier, Laboratoire de Génétique de maladies rares, Montpellier, France.
*Ces auteurs ont contribué de façon équivalente.
mireille.cossee@inserm.fr
martin.krahn@univ-amu.fr

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834s206



Figure 1. ***Organisation nationale et projets menés par FILNEMUS dans la sous-commission génétique moléculaire de la commission outils diagnostiques.***

Homogénéisation et organisation du NGS

Le groupe « Myopathies et dystrophies musculaires » a répertorié, en fonction des entrées cliniques, les listes de gènes à inclure dans les panels NGS, selon une stratégie de séquençage en un temps (liste de gènes unique) ou en deux temps (liste de gènes principaux - « *core gene list* » - puis, en cas de négativité, liste de gènes exhaustive). Ces listes ont été élaborées selon les "*Guidelines for diagnostic next-generation sequencing*" publiées par l'*European Journal of Human Genetics* [1] et ont fait l'objet d'une publication [2]. Les listes établies sont également disponibles en accès ouvert sur le site www.filnemus.fr. Il s'agit de la première initiative internationale aboutie d'un consensus national pour le diagnostic génétique des myopathies et dystrophies musculaires par NGS. Dans ce même objectif d'homogénéisation de l'offre diagnostique dans les centres de référence, les groupes d'experts « neuropathies périphériques héréditaires » et « mitochondriopathies » ont, de la même façon, homogénéisé leurs listes de gènes disponibles sur le site internet de la filière. Le groupe « neuropathies périphériques héréditaires » a procédé en 2018 à la réactualisation des listes minimales élaborées en 2015 (« *core panels* ») correspondant respectivement aux formes sensitivo-motrices (Charcot-Marie-Tooth), aux formes motrices pures distales (« CMT spinal ») et aux formes sensitives pures (type maladie de Thevenard). Le groupe « mitochondriopathies » a élaboré une stratégie décisionnelle prenant en compte la complexité et l'hétérogénéité clinique et génétique de ces maladies mitochondriales avec une analyse en deux temps : analyse complète de l'ADN mitochondrial et en cas de négativité un panel élargi avec une liste de gènes nucléaires exhaustive et évolutive (Mitome).

Arbres décisionnels

Les trois groupes de travail mettent actuellement à jour leurs arbres décisionnels. Dans ce cadre, les différents groupes sont en cours d'homogénéisation de leurs fiches de prescription d'examen génétique et de renseignements cliniques. Ces fiches de prescription et de renseignements seront accessibles en ligne sur le site FILNEMUS.

Échanges entre laboratoires, suivi, qualité

Le critère essentiel sur lequel se base le diagnostic moléculaire est la qualité des examens effectués dans les laboratoires. Pour cela des contrôles qualités sont effectués. Des échanges d'ADN inter-laboratoires sont réalisés afin d'être homogènes sur le traitement des échantillons, la génération et l'analyse/interprétation des données mutationnelles de NGS ainsi que pour l'harmonisation des compte rendus de résultats destinés aux cliniciens. Des échanges de données issues de NGS sont également entrepris afin d'homogénéiser l'interprétation des variants de séquences. Dans cette perspective d'homogénéisation de l'organisation du NGS, le groupe diagnostic génétique de FILNEMUS s'associe aux recommandations établies par le réseau NGS-Diagnostic (http://ffgh.net/index.php/presentation/les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic) pour l'homogénéisation de l'interprétation des variants de séquence générés par les analyses en NGS.

Évaluation de l'efficacité diagnostique

L'évaluation de l'efficacité diagnostique des stratégies de NGS est une mission d'importance dans la mise en place et l'évolution des activités de génétique moléculaire. Il faut garantir un bon rendement de résultats et actualiser au besoin les listes de gènes. Le groupe « neuropathies périphériques héréditaires » a fait un travail riche d'enseignements en évaluant l'efficacité diagnostique sur 300 dossiers de patients CMT (maladie de Charcot-Marie-Tooth) provenant de chacun des centres de référence. Le travail est en cours de publication. Les études d'efficacité diagnostique des groupes « myopathies » et « mitochondriopathies » sont également en cours. Ces études permettront d'enrichir notamment des protocoles nationaux de diagnostics et de soins (PNDS).

Mise en place d'une base de données

Le groupe « mitochondriopathies » travaille depuis juin 2018 à la mise en place d'une base de données par-

tagée pilote pour l'ADN mitochondrial (appelée Mitomatcher) entre les différents centres diagnostics nationaux. La répartition géographique sur le territoire national et le nombre de laboratoires (11) impliqués dans le groupe « mitochondriopathies » est un frein aux échanges inter-laboratoires pour l'analyse et l'interprétation des variants génétiques. Cette base de données permettra à terme la consultation en temps réel, le partage et les échanges des informations génétiques entre les différents centres mitochondriaux. Cette base de données pilote, interopérable et simple d'utilisation pourra être transposable aux autres groupes de FILNEMUS.

Actions transversales

Le réseau FILNEMUS entretient des relations privilégiées avec d'autres organisations telles que l'AFM-Téléthon ou l'ANPGM (Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire). Dans ce cadre, des actions communes sont menées notamment dans l'évaluation de l'errance diagnostique à travers le projet « un diagnostic pour chacun » de l'AFM-Téléthon auquel FILNEMUS est associé. L'objectif de ce projet est de « lutter contre l'errance diagnostique et l'impasse diagnostique des patients atteints de maladies rares neuromusculaires ». Ce projet est en cours de réalisation.

Le projet « Homogénéisation de l'interprétation des variants de séquences générés par les analyses en NGS » est un autre exemple qui illustre la coopération entre les acteurs du diagnostic. Ce projet réalisé sous l'égide du « Réseau NGS-Diagnostic » à l'initiative de l'ANPGM, et avec une participation active de membres de FILNEMUS, avait pour objectif d'aboutir à un consensus national d'application des recommandations émises par l'ACMG-AMP (*American College of Medical Genetics & the Association for Molecular Pathology*) [3, 4]. Ce consensus a pu être établi avec la diffusion en juin 2018 du document approuvé par les différentes sociétés constitutives du Réseau NGS-Diagnostic (http://ffgh.net/index.php/presentation/les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic/182-reseaux/ngs/354-recommandations-professionnelles-du-reseau-ngs-diag). Ceci est d'autant plus important dans le contexte actuel de la mise en place des premières plateformes de séquençage très haut débit PFMG2025 (Plan France Médecine Génomique). ◊

Towards an harmonization of diagnosis by NGS of neuromuscular diseases - Actions of the Molecular Genetics sub-group of FILNEMUS

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Matthijs G, Souche E, Alders M, *et al*. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016 ; 24 : 2-5.
2. Krahn M, Biancalana V, Cerino M, *et al*. A national French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2018 (accepted for publication).
3. Richards S, Aziz N, Bale S, *et al*. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015 ; 17 : 405-24.
4. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, *et al*. Performance of ACMG-AMP variant-interpretation guidelines among nine laboratories in the clinical sequencing exploratory research consortium. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 1067-76.

TIRÉS À PART

M. Cossée

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie
sur les sites de :

la **Société Française de Myologie**
www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire **FILNEMUS**
www.filnemus.fr

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 23-5

FICHE PRATIQUE

Mode d'emploi des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

Objectifs et principe de fonctionnement

Guilhem Solé



Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC), Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, France.
guilhem.sole@chu-bordeaux.fr

Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) sont nées au début des années 2000 dans le sillage du premier Plan Cancer destiné à optimiser et à standardiser la prise en charge des patients atteints de cancer. Depuis, elles se sont généralisées dans beaucoup d'autres domaines de la médecine, en particulier chez les patients présentant une maladie chronique grave ou complexe. L'objectif est de réunir les professionnels de santé concourant à la prise en charge d'un patient en vue d'optimiser la démarche diagnostique et thérapeutique, diminuer les inégalités de prise en charge, et permettre l'accès aux thérapeutiques innovantes. La rigueur de la mise en place et du suivi d'une RCP est la garantie de son succès et de sa pérennité.

L'obligation de soin est un principe largement consacré du droit français, le médecin devant des soins « non pas quelconques » mais « consciencieux, attentifs et [...] conformes aux données acquises de la science » depuis l'arrêt *Mercier* de la cour de cassation en 1936 [1]. L'égalité d'accès aux soins doit faire face à plusieurs écueils :

- une démographie médicale qui évolue rapidement avec un mode d'exercice en équipes et une concentration des praticiens dans les centres urbains ;
- des progrès médicaux rapides et nombreux qui conduisent à une hyperspécialisation des praticiens et à la complexification des examens complémentaires.

Dans le cadre du Plan Cancer de 2003, les pouvoirs publics ont institutionnalisé la tenue de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients et favoriser l'accès aux innovations thérapeutiques. Pour l'heure, ces RCP n'ont d'existence légale qu'en oncologie mais les autorités de santé souhaitent les développer dans les autres domaines [2]. Les maladies rares chroniques sont de très bonnes candidates au développement des RCP car leur prise en charge n'est pas toujours bien codifiée. Cela permet au patient d'accéder à des techniques diagnostiques ou thérapeutiques coûteuses et complexes ne relevant pas des réseaux de soins courants et dont la prise en charge par les caisses de Sécurité sociale ne pourrait pas se faire sans cela. Il existait depuis longtemps dans tous les services des réunions de type « staffs » qui permettaient de discuter de ce type de patients mais la traçabilité des décisions n'y était pas toujours assurée avec minutie.

Qu'est-ce qu'une RCP ?

Les RCP regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis soumise et expliquée au patient. Les décisions peuvent concerner n'importe quel aspect d'un cas :

- établissement d'une stratégie diagnostique,
- validation du diagnostic,
- établissement d'une stratégie de prise en charge initiale ou secondaire,
- voire décision de stratégie palliative.

Une RCP sera particulièrement utile pour les patients présentant une pathologie rare et/ou complexe comme c'est souvent le cas des maladies neuromusculaires. Dans notre domaine, la collégialité de la décision permettra de rompre la solitude d'un généticien moléculaire face à un nouveau variant de pathogénicité incertaine ou celle d'un clinicien face à une caisse de Sécurité Sociale qui ne veut pas entendre parler d'un traitement hors AMM ou innovant.

Comment mettre en place une RCP ?

Le cadre législatif est strict autour des RCP en oncologie et le mode d'organisation des RCP hors oncologie s'en inspire [2, 3]. Dans un premier temps, il est important de fixer des objectifs clairs à la RCP afin que les participants soient assidus et que la RCP se pérennise. Il est bien sûr tout à fait possible de transformer un *staff* en RCP mais il est alors nécessaire de formaliser les choses, par exemple au travers d'une charte. Voici les principaux éléments à préciser :

- **Titre de la RCP** : c'est lui qui va définir le domaine de la RCP. Il peut être large de type « RCP de neurologie périphérique » ou bien plus étroit comme « RCP amylose à transthyrétine » selon les objectifs que l'on s'est fixés,
- **Définition du périmètre de la RCP** en termes d'ouverture : limitée à un service, un pôle, un établissement ou au contraire ouverte à des professionnels extérieurs (libéraux, CHG,...),
- **Définition des intervenants** :
  - un coordonnateur qui organise et anime les réunions,
  - les médecins représentant chaque spécialité nécessaire au caractère pluridisciplinaire de la RCP : neurologues, neurophysiologistes, imageurs, pathologistes, généticiens, cardiologues, MPR...
  - les autres professionnels de santé participant à la prise en charge du patient : psychologues, kinésithérapeutes, assistantes sociales, IDE...
- **Définition de la périodicité des réunions et de leur durée maximale** Deux heures permettent en général à l'assemblée de rester concentrée.
- **Définition des critères de sélection des dossiers étudiés** : problématique diagnostique, thérapeutique ou intérêt d'enseignement à la communauté par exemple.

Il est recommandé de s'appuyer sur un secrétariat efficace pour :

- organiser et planifier les réunions sur 6 mois ou 1 an afin que les participants puissent se libérer,
- communiquer aux professionnels le planning des RCP,
- s'assurer de la disponibilité des locaux, ce qui est particulièrement important pour des RCP multisites qui utilisent par exemple des moyens de visioconférence,
- établir la liste des dossiers à analyser en lien avec le coordonnateur,
- assurer la traçabilité du compte rendu de RCP dans le dossier patient (papier ou électronique) ainsi que sa diffusion.

Comment se déroule une RCP ?

Chaque participant signe dans la liste d'émargement en début de réunion. Au cours de la RCP, chaque dossier est discuté selon quatre étapes :

1. présentation du cas par son médecin référent,
2. discussion du cas entre professionnels,
3. décision collégiale,
4. rédaction du compte rendu qui peut se faire en cours de séance ou rapidement après par le secrétaire de séance. Ce compte rendu est intégré au dossier médical et peut être communiqué aux autres professionnels comme le médecin traitant. Il doit systématiquement tracer :
   - la date de la réunion,
   - le nom et la qualité des intervenants,
   - la décision de la RCP et éventuellement les alternatives possibles,
   - les références scientifiques utilisées si possible,
   - le nom du médecin référent qui sera chargé du suivi de la décision.

RCP ne signifie pas forcément unité de lieu. En effet, même s'il est plus facile d'organiser une RCP avec tous les intervenants dans la même pièce, il est possible de faire des « RCP connectées » par visioconférence ou en utilisant des techniques de type *webex*. Cela nécessite un mécanisme sécurisé de partage du dossier médical afin que tous les participants aient accès aux mêmes informations tout en préservant la confidentialité des données.

Si le médecin référent du patient n'applique pas la décision de la RCP, les raisons doivent être explicitement argumentées et tracées dans le dossier du patient. En plus de la traçabilité du compte rendu dans chaque dossier patient, le secrétariat en charge de la RCP doit tenir un recueil permettant de noter à chaque réunion le nom des participants, celui des patients dont les dossiers sont évalués et la décision prise. Grâce à ces éléments, le responsable de la RCP pourra fournir un rapport d'activité annuel. Ce rapport comprend :

- le nombre de réunions annuelles,
- le nombre de cas discutés,
- les critères de sélection : cas complexes / cas fréquents et/ou pédagogiques,
- l'adéquation des décisions avec les recommandations, PNDS,...
- la concordance entre les propositions de la RCP et leur application,
- la liste des actions d'amélioration engagées ou finalisées suite à cette RCP (ex : accès à des thérapeutiques innovantes,...).

Quels sont les bénéfices et les risques d'une RCP ?

L'instauration et la systématisation des RCP ont des conséquences positives pour le patient et pour l'équipe qui le prend en charge. En oncologie, les RCP ont permis de standardiser les prises en charge et ont amélioré le suivi du patient. Les concertations pluridisciplinaires favorisent la transparence de l'information entre tous les acteurs qui gravitent autour du patient et peuvent servir en cas de contentieux [4]. Les RCP favorisent également la recherche translationnelle en permettant :

• un diagnostic plus précis, en particulier d'un point de vue moléculaire,
• une amélioration du partage de l'information entre les équipes,
• aux praticiens et chercheurs de confronter leurs idées pour faire émerger des nouvelles études,
• une accélération des recrutements des patients dans les essais thérapeutiques.

Pour que la RCP ne s'oppose pas à la liberté de prescription de chaque praticien, il est nécessaire que la décision soit clairement collégiale et argumentée. Quand les membres de la RCP ne tombent pas d'accord sur la prise en charge, cela doit apparaître dans le compte rendu, ce qui permettra au praticien référent de choisir l'option qui lui semblera la meilleure. En cas de « RCP connectée », il est fondamental de s'appuyer sur l'expertise de la Direction des Services Informatiques des hôpitaux pour sécuriser les échanges. ◊

Multidisciplinary Concertation Meetings (RCP): objectives and operating procedures

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Civ., 20 mai 1936, Mercier, DP 1936. 1. 88, rapp. Josserand et concl. Matter ; RTD civ. 1936. 691, obs. Demogue ; GAJC, 12e éd., 2008, 162-3.
2. Article D6124-131 CSP.
3. Fiche HAS « Réunion de Concertation Pluridisciplinaire », novembre 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf
4. Prosper S. Favoriser l'égalité d'accès aux soins de qualité par la généralisation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). *Cahiers Droit, Sciences & Technologies* 2015 ; 5 : 139-48.

TIRÉS À PART
G. Solé

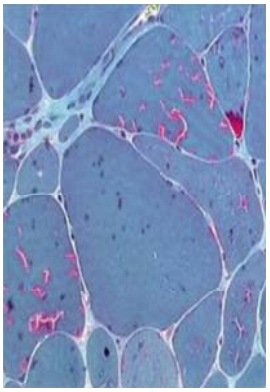


médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 26-31

La myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken

Johann Böhm[1-4], Jocelyn Laporte[1-4]

> Le calcium est un régulateur essentiel pour un grand nombre de fonctions cellulaires, et une perturbation de l'homéostasie calcique peut sévèrement troubler la physiologie de différents tissus. *CASQ1*, *STIM1*, et *ORAI1* codent pour des facteurs clés contrôlant les flux de calcium, et des mutations de ces gènes sont à l'origine de la myopathie à agrégats tubulaires et du syndrome de Stormorken. Ces deux maladies forment un continuum clinique regroupant faiblesse musculaire, myosis, thrombopénie, hyposplénisme, ichthyose, dyslexie et petite taille. <



[1]Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Illkirch, France.
[2]Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR7104, Illkirch, France.
[3]Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1258, Illkirch, France.
[4]Université de Strasbourg, Illkirch, France.
johann@igbmc.fr

La myopathie à agrégats tubulaires (TAM) est une maladie musculaire progressive caractérisée par une faiblesse musculaire, des crampes et myalgies, et les biopsies de personnes atteintes montrent typiquement des agencements denses de tubules membranaires [1]. Certains patients présentent des signes cliniques additionnels comme myosis, thrombocytopénie, hyposplénisme, ichthyose, dyslexie, et petite taille, et ce phénotype multi-systémique est appelé syndrome de Stormorken (STRMK) [2].

La myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken sont dus à des mutations hétérozygotes de *STIM1* [3-6] ou *ORAI1* [6, 7], alors que des mutations hétérozygotes de *CASQ1* ont été trouvées chez des patients avec un phénotype exclusivement musculaire [8, 9].

Les trois gènes codent des régulateurs clés de l'homéostasie calcique, et agissent de ce fait sur une multitude de voies cellulaires dépendantes du calcium, dont la contraction musculaire. La calséquestrine, codée par *CASQ1*, joue un rôle majeur dans le stockage de calcium dans le réticulum, et participe activement au relargage du calcium vers le cytosol [10]. STIM1 est un senseur réticulaire de calcium, et peut activer le canal calcique ORAI1, situé dans la membrane plasmique, afin d'induire l'entrée de calcium extracellulaire à travers un mécanisme appelé SOCE (*store-operated calcium entry*) [11-13]. Le SOCE existe dans tout type de cellule, ce qui sous-tend le large spectre phénotypique chez les patients TAM/STRMK avec mutations de *STIM1* ou *ORAI1*. Des analyses fonctionnelles ont démontré qu'il s'agit de mutations gain-de-fonction provoquant une sur-activation du SOCE et une entrée excessive de calcium [3, 6, 7].

Cet article vise à résumer les caractéristiques cliniques et histologiques de la myopathie à agrégats tubulaires et du syndrome de Stormorken, et à analyser la corrélation entre génotype et phénotype avec une attention particulière pour les pathomécanismes entraînant le dysfonctionnement musculaire.

Présentation clinique et histologique de la myopathie à agrégats tubulaires et du syndrome de Stormorken

Au niveau clinique, la myopathie à agrégats tubulaires se fait surtout remarquer par des crampes, des myalgies ainsi qu'une faiblesse musculaire progressive touchant d'abord les muscles proximaux des membres inférieurs [1]. Le niveau de créatine kinase dans le sérum est souvent dix fois supérieur à la normale, et certains patients développent des rétractions dans les bras et les jambes, ainsi que des troubles de l'oculomotricité [3, 7, 9, 14]. Des symptômes multi-systé-miques comme une thrombocytopénie, un myosis, une ichthyose, une hyposplénie, une dyslexie, ou une petite taille peuvent être plus ou moins prononcés, et la totalité de cette présentation clinique est diagnostiqué en tant que syndrome de Stormorken [2, 7, 15-19]. De manière générale, TAM et STRMK forment un continuum clinique avec des patients TAM qui

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834s208

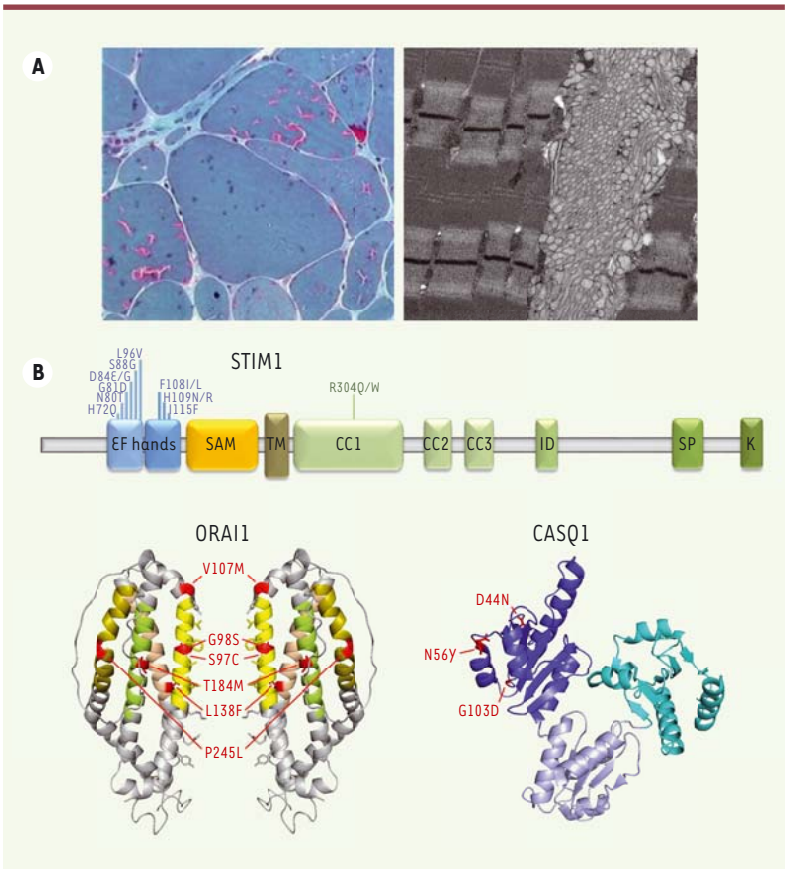


Figure 1. ***A.*** Coloration de trichrome de Gomori d'une biopsie musculaire d'un patient TAM/STRMK montrant une inégalité de taille de fibres, ainsi que des accumulations basophiles en rouge. La microscopie électronique dévoile que ces accumulations correspondent à des agencements réguliers de tubules membranaires. ***B.*** STIM1 est une protéine transmembranaire du réticulum avec les domaines EF et SAM formant la partie luminale, un domaine transmembranaire (TM), et des domaines *coiled-coil* (CC1, CC2, CC3) contenant le SOAR (*STIM1-ORAI1 activating domain*), un domaine inhibiteur (ID), et des régions riches en sérine/proline (SP) et lysine (K) dans la partie cytosolique. La majorité des mutations faux-sens s'accumule dans les domaines EF liant le calcium. ORAI1 est un canal calcique de la membrane plasmique, et chaque monmère est composé de quatre domaines transmembranaires (hélices alpha colorées) avec le domaine M1 formant le puit. La position des mutations est marquée en rouge. La calséquestrine (CASQ1) est composée de trois domaines thiorédoxines globulaires avec un noyau hydrophobe et une surface d'acides aminés négativement chargés pour lier le calcium. Les mutations sont marquées en rouge à l'exception d'I385T, qui n'apparaît pas sur le modèle de la structure résolue de 383 acides aminés.

peuvent montrer un ou plusieurs signes du syndrome de Stormorken, et certains patients avec syndrome de Stormorken qui présentent surtout une faiblesse musculaire [16]. À noter qu'une troisième maladie fait également partie de ce continuum : le syndrome plaquettaire de York (YPS) a initialement été décrit comme maladie hématologique [20], mais des examens cliniques complets ont révélé des symptômes musculaires et non-musculaires correspondant à la TAM et au syndrome de Stormorken [16].

Les biopsies musculaires de patients TAM/STRMK montrent des accumulations basophiles centrales ou sous-sarcolemmiques surtout dans les fibres de type II. Ces accumulations apparaissent en rouge après coloration de trichrome de Gomori, et en bleu après coloration NADH-TR. A l'échelle ultra-structurale, ces accumulations correspondent à des agencements réguliers de tubules membranaires d'un diamètre de 20 à 200 nm [1, 21] *(Figure 1A)*. À part ce trait caractéristique, d'autres signes histopathologiques comme une variabilité de taille de fibres, des noyaux internalisés, une prédominance de fibres de type I, ou une atrophie des fibres de type II ont également été décrits chez de patients avec TAM/STRMK [3, 7, 9, 14, 15, 17, 18, 22, 23].

Origine des agrégats tubulaires et présence dans d'autres myopathies

Les agrégats tubulaires ne sont pas réactifs aux colorations histologiques SDH et COX, ce qui exclut une origine mitochondriale [1, 24]. Des analyses sur coupes musculaires par immunofluorescence ont démontré que les agrégats tubulaires contiennent différentes protéines réticulaires comme le senseur de calcium STIM1, les pompes calciques SERCA1 et SERCA2, le canal calcique RyR1, et le tampon de calcium calséquestrine [1, 3, 7, 9, 15, 23]. Il est donc probable qu'il s'agit de structures issues du réticulum sarcoplasmique. Cependant, le mécanisme de formation des agrégats tubulaires n'est pas connu. Il est possible que l'entrée excessive de calcium dans les fibres musculaires de patients avec TAM ou syndrome de Stormorken induise une dilatation du réticulum en tant que compartiment principal de stockage de calcium, et que des replis membranaires dus à cette dilatation représentent une première étape dans la formation des agrégats tubulaires.

Il est important de noter que les agrégats tubulaires sont aussi trouvés en tant que traits secondaires dans d'autres maladies musculaires transmises ou acquises telles que l'hyperthermie maligne, la paralysie périodique hypokaliémique, ou les myopathies métaboliques, inflammatoires et éthyliques [25-27]. Les agrégats tubulaires sont également présents dans les syndromes myasthéniques dus à des mutations de *DPAGT1*, *ALG2*, ou encore *GFPT1* [28].

Gènes et protéines impliqués

La majorité des patients TAM/STRMK avec diagnostic moléculaire porte des mutations de *STIM1*, et les mutations d'*ORAI1* sont moins fréquentes. Il s'agit toujours de mutations hétérozygotes avec gain-de fonction, alors que des mutations récessives perte-de-fonction dans ces deux gènes ont été associées à une immunodéficience sévère, caractérisée par des infections récurrentes et chroniques, une auto-immunité, une dysplasie ectodermale, et une hypotonie musculaire [29-31]. *CASQ1* a été récemment identifié comme troisième gène de TAM chez des patients qui ne manifestent aucun des signes non-musculaires du syndrome de Stormorken [8, 9].

STIM1 est une protéine transmembranaire avec une partie N-terminale dans la lumière du réticulum, et une partie C-terminale cytosolique. La partie luminale contient deux domaines EF capables de lier le calcium, et un domaine SAM (*sterile α-motif*), resserré aux domaines EF à l'état inactif [32]. La déplétion des réserves calciques et le détachement du calcium des domaines EF induit un changement de conformation et un dépliement de STIM1, qui va ensuite di- et multimériser [32]. La partie cytosolique de STIM1 est constituée de différents domaines et régions, dont notamment le domaine SOAR (STIM1-ORAI1 *activating domain*) permettant l'interaction avec le canal calcique ORAI1 et son activation, et une hélice inhibitrice régulant cette interaction [11, 33, 34].

ORAI1 fait partie des canaux CRAC (*calcium release-activated calcium channels*), qui se distinguent par une forte sélectivité pour le calcium, et une faible conductance [35]. ORAI1 est activé suite à la déplétion des réserves calciques par STIM1 et le SOCE, et inactivé par des concentrations élevées de calcium cytosolique (CDI ; *calcium-dependent inactivation*). Ce canal de la membrane plasmique est composé de tétramères ou hexamères qui forment des anneaux concentriques autour d'un puit central [36-38]. Chaque sous-unité contient quatre domaines transmembranaires (M1 à M4), avec M1 formant le puit, et M2 à M4 les anneaux [39]. L'ouverture du canal est régulé par l'interaction des parties N- et C-terminales avec STIM1 [40].

Contrairement à l'expression ubiquitaire de *STIM1* et *ORAI1*, la calséquestrine est uniquement retrouvée dans le muscle squelettique, et notamment dans les fibres rapides de type II [41]. La calséquestrine est une protéine globulaire avec noyau hydrophobe et une surface exposant des acides aminés acides permettant la liaison électrostatique du calcium [42]. Elle participe activement au relargage de calcium vers le cytosol dans un complexe quartenaire avec RyR1, la junctine, et la triadine [10]. Elle est monomérique à faible concentration calcique, et les monomères de calséquestrine séquestrent STIM1 et agissent ainsi en tant que régulateurs négatifs du SOCE [43]. L'entrée de calcium dans le réticulum induit la di- et polymérisation de la calséquestrine, ce qui augmente sa capacité de liaison de calcium [44-46].

Corrélation génotype/phénotype

À présent, 14 mutations différentes de *STIM1* ont été rapportées chez des patients TAM/STRMK, dont 12 mutations des domaines EF (H72Q, N80T, G81D, D84E, D84G, S88G, L96V, F108I, F108L, H109N, H109R, I115F) [3, 14, 17, 18, 23], et deux mutations de la partie cytosolique (R304Q et R304W, *Figure 1B*) [4-6, 16, 23, 47]. Il s'agit exclusivement de mutations faux-sens touchant des acides aminés conservés. La majorité de ces mutations est unique ; N80T, G81D, et H109N ont été trouvées deux fois, et H109R et I115F trois fois. La mutation R304W dans la partie cytosolique est la plus récurrente avec 12 familles connues et non-apparentées. L'autre mutation cytosolique touchant le même acide aminé, R304Q, a été rapportée dans une seule famille [23]. Il existe une corrélation partielle entre le génotype et le phénotype. La mutation récurrente R304W a principalement été trouvée chez des patients avec phénotype multi-systémique de syndrome de Stormorken [4-6, 23, 47], et seuls quelques patients ont principalement une gêne musculaire [16]. À l'inverse, les patients avec mutation des domaines EF présentent surtout un phénotype musculaire et peu ou pas de symptômes non-musculaires. Le phénotype du muscle squelettique se traduit par une faiblesse musculaire ou une myalgie comme signe primaire et majeur [3, 14, 16-18, 22, 23], et cela ne dépend pas uniquement de l'acide aminé affecté. La substitution du résidu F108 en isoleucine cause une faiblesse musculaire proximale dès l'enfance dans une famille, et le changement en leucine est associé à une myalgie à début tardif dans une autre famille [14]. Il existe même une variabilité clinique pour la même mutation. Une famille avec la mutation H109N était décrite avec fatigabilité post-exercice, et une autre famille avec la même mutation montrait une faiblesse musculaire et des rétractions des membres inférieurs [3, 14].

Les mutations d'*ORAI* sont moins fréquentes avec sept familles TAM/STRMK rapportées à présent [6, 7, 15, 19]. Toutes les mutations touchent des acides aminés conservés dans les domaines transmembranaires : les faux-sens S97C, G98S, et V107M ont été trouvées dans le domaine transmembranaire M1 constituant le puit, et L138F, T184M, et P245L dans les domaines formant les anneaux concentriques *(Figure 1B)*. G98S est la seule mutation rapportée deux fois, et les deux familles manifestent un phénotype sévère avec faiblesse musculaire marquée et rétractions dès l'enfance [7, 15]. En revanche, la famille avec la mutation voisine S97C était cliniquement plus modérée avec crampes et faiblesse musculaire à début tardif [19]. Généralement, on observe des crampes et une raideur musculaire surtout chez les patients *ORAI1* [6, 7, 15, 19, 48], et moins chez les patients *STIM1*. Une autre différence concerne les symptômes non-musculaires, qui sont globalement moins prononcés chez les patients *ORAI1*, et certains signes du syndrome de Stormorken comme la thrombo-

cytopénie, l'asplénie, ou la petite taille n'ont jamais été rapportés. La faiblesse musculaire est plutôt diffuse en cas de mutation d'*ORAI1*, et souvent proximale pour *STIM1*. Des études d'IRM et de tomographie des membres inférieurs de patients *ORAI1* ont démontré une atrophie symétrique et des infiltrations graisseuses dans les parties postérieures et médiales de la cuisse, et de la partie postérieure du bas de la jambe avec implication particulière des muscles gastrocnémiens [7, 15, 19]. Les patients *STIM1* montrent une atrophie et des infiltrations graisseuses dans la cuisse et le bas de jambe à l'exception de quelques muscles comme le tibial antérieur [49]. À noter que le muscle long fléchisseur de l'hallux, rarement affecté dans les maladies musculaires, est atteint chez les patients avec mutations de *STIM1* et *ORAI1* [19, 49], ce qui pourrait représenter un signe distinctif entre la myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken.

CASQ1 a récemment été identifié en tant que troisième gène TAM, et quatre mutations hétérozygotes différentes ont été décrites : D44N, N56Y, G103D, et I385T *(Figure 1B)* [8, 9]. Le phénotype des patients est modéré par rapport aux patients *STIM1* et *ORAI1*, et se limite à une faiblesse musculaire des membres inférieurs peu progressive et à début tardif, ainsi qu'à des myalgies et une fatigue post-exercice [8, 9, 50]. Ceci est en accord avec l'expression exclusivement musculaire de *CASQ1* [41], qu'on trouve surtout dans les fibres de types II. Une autre mutation faux-sens dans *CASQ1* (D244G) a été préalablement associée à la myopathie vacuolaire, qui diffère de la myopathie à agrégats tubulaires au niveau clinique et histologique [51].

Pathomécanismes des mutations *STIM1/ORAI1/CASQ1*

Dans des cellules transfectées, STIM1 a une localisation réticulaire diffuse, alors que l'expression de constructions avec mutations des domaines EF induit l'oligomérisation constitutive de la protéine [3, 14, 17, 18, 22]. Ceci suggère que les mutations du domaine EF impactent directement ou indirectement la coordination du calcium ou déstabilisent l'interaction entre les domaines EF et SAM, et provoquent ainsi le dépliement et l'oligomérisation de STIM1, et en conséquence l'activation du canal calcique ORAI1 sans déplétion préalable des réserves calciques. En effet, des analyses ratiométriques sur myoblastes de patients ont révélé un niveau calcique basal élevé et une entrée excessive de calcium extracellulaire sans activation du SOCE [3, 18]. La mutation cytosolique R304W a le même effet dans les cellules transfectées et dans les myoblastes de patients [4-6, 23], mais le pathomécanisme est différent. Une étude récente a démontré que cette mutation induit une élongation hélicale dans le domaine cytosolique de STIM1 provoquant l'exposition du domaine SOAR et l'activation d'ORAI1 [52]. Cette même étude a révélé un effet moins délétère de la mutation R304Q, ce qui va de pair avec un phénotype plus modéré des patients respectifs. L'effet pléiotropique de la mutation R304W peut s'expliquer par une répercussion particulière sur l'inactivation d'ORAI1 calcium-dépendante (CDI), comme démontré par des études électrophysiologiques [6]. Comparée aux mutations des domaines EF, la mutation R304W provoque une entrée calcique prolongée en conséquence d'une répression plus intense du CDI [6], et c'est ce surplus de calcium dans différents cellules et tissus qui serait à l'origine de symptômes multi-systémiques du syndrome de Stormorken.

L'expression exogène des mutants ORAI1 induit une augmentation du niveau calcique basal et une entrée excessive de calcium après activation du SOCE [7, 15, 19], et des résultats similaires ont été obtenus dans des myotubes de patients [15, 19]. Des études dans des cellules murines sans STIM1 et ni son paralogue STIM2 (*Stim1*$^{-/-}$/*Stim2*$^{-/-}$) ont été effectuées par la suite afin de déterminer si l'abondance de calcium était le résultat d'une perméabilité accrue ou d'une activation anormale du canal [7]. Une entrée constante d'ions était unique-ment observée dans des cellules exprimant ORAI1 avec des mutations du domaine M1 (G98S et V107M), alors qu'ORAI1 avec des mutations du domaine M3 (T184M) était indiscernable du contrôle. En revanche, les trois mutations induisaient bien une entrée excessive de cal-cium dans des cellules *Stim1*$^{-/-}$/*Stim2*$^{-/-}$ co-exprimant ORAI1 et STIM1. Ces résultats indiquent un pathoméca-nisme différent en fonction des mutations. Les muta-tions touchant des acides aminés du puit génèrent un canal perméable indépendamment de STIM1, alors que des mutations des anneaux concentriques causent une activation anormale du canal *via* STIM1 et le SOCE [6, 7]. Des études dans cellules transfectées et sur protéines recombinantes ont montré que les mutations de *CASQ1* entravaient la dynamique de polymérisation et dépolymérisation de la calséquestrine [8, 9]. Les mutants monomérisaient moins que le contrôle après déplétion des réserves calciques, et produisaient moins de grands polymères à des concentrations calciques croissantes. Ces observations suggèrent un double effet pathogénique des mutations de *CASQ1*. Dans ce modèle, il y aurait moins de monomères de calséquestrine pour séquestrer STIM1 et inhiber le SOCE, et moins de polymères de calséquestrine pour assurer le stockage de calcium dans le réticulum. En effet, le traitement de fibres musculaires isolées à la caféine a confirmé une capacité de stockage de calcium diminué dans le réticulum [8]. Contrairement aux mutations TAM, le mutant D244G, auparavant associé à la myopathie vacuolaire [51], produit des grands polymères insolubles de calséquestrine. Ceci suggère que les mutations de *CASQ1* peuvent être à l'origine de deux myopathies différentes, et que ces deux maladies impliquent un pathomécanisme différent [8, 9].

Résumé et directions futures

Pour résumer, des mutations hétérozygotes gain-de-fonction dans *STIM1* et *ORAI1* induisent une entrée excessive de calcium et causent la myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken [3-7],

tandis que les mutations hétérozygotes de *CASQ1* promeuvent l'entrée de calcium à travers un impact sur la polymérisation et dépolymérisation de la calséquestrine [8, 9]. À l'inverse, des mutations récessives perte-de-fonction de *STIM1* et *ORAI1* suppriment l'entrée de calcium et entraînent une immunodéficience [29-31]. En conclusion, TAM et STRMK sont causés par un SOCE sur-actif, et l'immunodéficience par un SOCE sous-actif.

La recherche ultérieure sur la myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken devra aborder des questions fondamentales sur la physiopathologie de ces maladies avec une attention particulière aux effets en aval de l'entrée excessive de calcium afin de déterminer la séquence des événements qui conduisent au dysfonctionnement musculaire et aux anomalies dans d'autres tissus. Même si l'excès de calcium est indubitablement à l'origine des phénotypes majeurs, il reste à déterminer si un déséquilibre potentiel d'autres ions contribue au développement de la maladie. Il est par exemple possible que les mutations d'*ORAI1* impactent sur la sélectivité ionique du canal, et que la sur-activation de STIM1 due à des mutations influence d'autres canaux. Il est en effet connu que STIM1 régule les canaux TRP (*transient potential receptor*), qui sont bien moins sélectifs pour le calcium [53].

Il n'y a actuellement pas de traitement pour la myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken. Néanmoins, le déséquilibre de calcium est susceptible à la manipulation par des agents pharmacologiques, et la réduction de l'entrée excessive de calcium à travers des molécules inhibant le canal calcique ORAI1 pourraient représenter une approche thérapeutique adaptée. ◊

SUMMARY

Tubular aggregate myopathy and Stormorken syndrome

Calcium (Ca^{2+}) is an essential regulator for a large number of cellular functions in various tissues and organs, and small disturbances of Ca^{2+} homeostasis can severely compromise normal physiology. Intracellular Ca^{2+} balance is mainly controlled by the reticular Ca^{2+} sensor STIM1 and the plasma membrane Ca^{2+} channel ORAI1 through a mechanism known as store-operated Ca^{2+} entry (SOCE). Gain-of-function mutations in STIM1 or ORAI1 cause excessive extracellular Ca^{2+} influx, resulting in tubular aggregate myopathy (TAM) and Stormorken syndrome (STRMK). Both disorders are spectra of the same disease and involve muscle weakness, miosis, thrombocytopenia, hyposplenism, ichthyosis, dyslexia, and short stature. Here we summarize the clinical and histological characteristics of both disorders, provide an overview on the genetic causes, and recapitulate the current knowledge on the pathomechanisms leading to the multi-systemic phenotype of tubular aggregate myopathy and Stormorken syndrome. ◊

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier Raphaël Schneider pour son aide pour la réalisation de la figure.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Chevessier F, Bauche-Godard S, Leroy JP, *et al*. The origin of tubular aggregates in human myopathies. *J Pathol* 2005 ; 207 : 313-23.
2. Stormorken H, Sjaastad O, Langslet A, *et al*. A new syndrome: thrombocytopathia, muscle fatigue, asplenia, miosis, migraine, dyslexia and ichthyosis. *Clin Genet* 1985 ; 28 : 367-74.
3. Bohm J, Chevessier F, Maues De Paula A, *et al.* Constitutive activation of the calcium sensor STIM1 causes tubular-aggregate myopathy. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 271-8.
4. Misceo D, Holmgren A, Louch WE, *et al*. A dominant STIM1 mutation causes Stormorken syndrome. *Hum Mutat* 2014 ; 35 : 556-64.
5. Morin G, Bruechle NO, Singh AR, *et al*. Gain-of-function mutation in STIM1 (P.R304W) is associated with Stormorken syndrome. *Hum Mutat* 2014 ; 35 : 1221-32.
6. Nesin V, Wiley G, Kousi M, *et al*. Activating mutations in STIM1 and ORAI1 cause overlapping syndromes of tubular myopathy and congenital miosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 4197-202.
7. Bohm J, Bulla M, Urquhart JE, *et al*. ORAI1 mutations with distinct channel gating defects in tubular aggregate myopathy. *Hum Mutat* 2017 ; 38 : 426-38.
8. Barone V, Del Re V, Gamberucci A, *et al*. Identification and characterization of three novel mutations in the CASQ1 gene in four patients with tubular aggregate myopathy. *Hum Mutat* 2017 ; 38 : 1761-73.
9. Bohm J, Lornage X, Chevessier F, *et al*. CASQ1 mutations impair calsequestrin polymerization and cause tubular aggregate myopathy. *Acta Neuropathol* 2018 ; 135 ; 149-51.
10. Lee KW, Maeng JS, Choi JY, *et al*. Role of Junctin protein interactions in cellular dynamics of calsequestrin polymer upon calcium perturbation. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 1679-87.
11. Park CY, Hoover PJ, Mullins FM, *et al*. STIM1 clusters and activates CRAC channels via direct binding of a cytosolic domain to Orai1. *Cell* 2009 ; 136 : 876-90.
12. Luik RM, Wu MM, Buchanan J, *et al*. The elementary unit of store-operated Ca^{2+} entry: local activation of CRAC channels by STIM1 at ER-plasma membrane junctions. *J Cell Biol* 2006 ; 174 : 815-25.
13. Stathopulos PB, Zheng L, Li GY, *et al*. Structural and mechanistic insights into STIM1-mediated initiation of store-operated calcium entry. *Cell* 2008 ; 135 : 110-22.
14. Bohm J, Chevessier F, Koch C, *et al*. Clinical, histological and genetic characterisation of patients with tubular aggregate myopathy caused by mutations in STIM1. *J Med Genet* 2014 ; 51 : 824-33.
15. Endo Y, Noguchi S, Hara Y, *et al*. Dominant mutations in ORAI1 cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated Ca^{2+} channels. *Hum Mol Genet* 2015 ; 24 : 637-48.
16. Markello T, Chen D, Kwan JY, *et al*. York platelet syndrome is a CRAC channelopathy due to gain-of-function mutations in STIM1. *Mol Genet Metab* 2015 ; 114 : 474-82.
17. Noury JB, Bohm J, Peche GA, *et al*. Tubular aggregate myopathy with features of Stormorken disease due to a new STIM1 mutation. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 78-82.
18. Walter MC, Rossius M, Zitzelsberger M, *et al*. 50 years to diagnosis: Autosomal dominant tubular aggregate myopathy caused by a novel STIM1 mutation. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 577-84.
19. Garibaldi M, Fattori F, Riva B, *et al*. A novel gain-of-function mutation in ORAI1 causes late-onset tubular aggregate myopathy and congenital miosis. *Clin Genet* 2017 ; 91 : 780-6.
20. White JG. Giant electron-dense chains, clusters and granules in megakaryocytes and platelets with normal dense bodies: an inherited thrombocytopenic disorder. *Platelets* 2003 ; 14 : 109-21.
21. Muller HD, Vielhaber S, Brunn A, *et al*. Dominantly inherited myopathy with novel tubular aggregates containing 1-21 tubulofilamentous structures. *Acta Neuropathol* 2001 ; 102 : 27-35.
22. Hedberg C, Niceta M, Fattori F, *et al*. Childhood onset tubular aggregate myopathy associated with de novo STIM1 mutations. *J Neurol* 2014 ; 261 : 870-6.
23. Harris E, Burki U, Marini-Bettolo C, *et al*. Complex phenotypes associated with STIM1 mutations in both coiled coil and EF-hand domains. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 861-72.
24. Chevessier F, Marty I, Paturneau-Jouas M, *et al*. Tubular aggregates are from whole sarcoplasmic reticulum origin: alterations in calcium binding protein expression in mouse skeletal muscle during aging. *Neuromuscul Disord* 2001 ; 14 : 208-16.

RÉFÉRENCES

25. Schiaffino S. Tubular aggregates in skeletal muscle: just a special type of protein aggregates? *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : 199-207.
26. Goebel HH. When tubules aggregate. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : 208-10.
27. Engel WK, Bishop DW, Cunningham GG. Tubular aggregates in type II muscle fibers: ultrastructural and histochemical correlation. *J Ultrastruct Res* 1970 ; 31 : 507-25.
28. Engel AG, Shen XM, Selcen D, *et al*. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015; 14 : 420-34.
29. Feske S, Gwack Y, Prakriya M, *et al*. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature* 2006 ; 441 : 179-85.
30. Picard C, McCarl CA, Papolos A, *et al*. STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1971-80.
31. Lacruz RS, Feske S. Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1, *Ann NY Acad Sci* 2015 ; 1356 : 45-79.
32. Stathopulos PB, Li GY, Plevin MJ, *et al*. Stored Ca^{2+} depletion-induced oligomerization of stromal interaction molecule 1 (STIM1) via the EF-SAM region: an initiation mechanism for capacitive Ca^{2+} entry. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 35855-62.
33. Yuan JP, Zeng W, Dorwart MR, *et al*. SOAR and the polybasic STIM1 domains gate and regulate Orai channels. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 337-43.
34. Kawasaki T, Lange I, Feske S. A minimal regulatory domain in the C terminus of STIM1 binds to and activates ORAI1 CRAC channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 ; 385 : 49-54.
35. Prakriya M. The molecular physiology of CRAC channels. *Immunol Rev* 2009 ; 231 : 88-98.
36. Cai X, Zhou Y, Nwokonko RM, *et al*. The Orai1 store-operated calcium channel functions as a hexamer. *J Biol Chem* 2016 ; 291 : 25764-75.
37. Hou X, Pedi L, Diver MM, *et al*. Crystal structure of the calcium release-activated calcium channel Orai. *Science* 2012 ; 338 : 1308-13.
38. Thompson JL, Shuttleworth TJ. How many Orai's does it take to make a CRAC channel? *Sci Rep* 2013 ; 3 : 1961.
39. Vig M, Beck A, Billingsley JM, *et al*. CRACM1 multimers form the ion-selective pore of the CRAC channel. *Curr Biol* 2006 ; 16 : 2073-9.
40. Zheng H, Zhou MH, Hu C, *et al*. Differential roles of the C and N termini of Orai1 protein in interacting with stromal interaction molecule 1 (STIM1) for Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (CRAC) channel activation. *J Biol Chem* 2013 ; 288 : 11263-72.
41. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 2011 ; 91 : 1447-531.
42. Wang S, Trumble WR, Liao H, *et al*. Crystal structure of calsequestrin from rabbit skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *Nat Struct Biol* 1998 ; 5 : 476-83.
43. Wang L, Zhang L, Li S, *et al*. Retrograde regulation of STIM1-Orai1 interaction and store-operated Ca^{2+} entry by calsequestrin. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 11349.
44. Park H, Park IY, Kim E, *et al*. Comparing skeletal and cardiac calsequestrin structures and their calcium binding: a proposed mechanism for coupled calcium binding and protein polymerization. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 18026-33.
45. Park H, Wu S, Dunker AK, *et al*. Polymerization of calsequestrin. Implications for Ca^{2+} regulation. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 16176-82.
46. Cho JH, Ko KM, Singaruvelu G, *et al*. Functional importance of polymerization and localization of calsequestrin in C. elegans. *J Cell Sci* 2007 ; 120 : 1551-8.
47. Alonso-Jimenez A, Ramon C, Dols-Icardo O, *et al*. Corpus callosum agenesis, myopathy and pinpoint pupils: consider Stormorken syndrome. *Eur J Neurol* 2018 ; 25 : e25-6.
48. Shahrizaila N, Lowe J, Wills A. Familial myopathy with tubular aggregates associated with abnormal pupils. *Neurology* 2004 ; 63 : 1111-3.
49. Tasca G, D'Amico A, Monforte M, *et al*. Muscle imaging in patients with tubular aggregate myopathy caused by mutations in STIM1. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 898-903.
50. Rohkamm R, Boxler K, Ricker K, *et al*. A dominantly inherited myopathy with excessive tubular aggregates. *Neurology* 1983 ; 33 : 331-6.
51. Rossi D, Vezzani B, Galli L, *et al*. A mutation in the CASQ1 gene causes a vacuolar myopathy with accumulation of sarcoplasmic reticulum protein aggregates. *Hum Mutat* 2014 ; 35 : 1163-70.
52. Fahrner M, Stadlbauer M, Muik M, *et al*. A dual mechanism promotes switching of the Stormorken STIM1 R304W mutant into the activated state. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 825.
53. Worley PF, Zeng W, Huang GN, *et al*. TRPC channels as STIM1-regulated store-operated channels. *Cell Calcium* 2007 ; 42 : 205-11.

TIRÉS À PART
J. Böhm

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

Bulletin d'adhésion 2018

NOM/Prénom : .....
□ Clinique □ Fondamentale □ Autre fonction
Adresse : .....
.....
Code Postal : .....Ville : .....
E-mail : .....
ADHÉSION : Je désire adhérer en qualité de (rayer la mention inutile)
Membre titulaire : 40 €
Membre étudiant : gratuit (fournir un justificatif de votre qualité d'étudiant non salarié)
RÈGLEMENT
□ Je joins un chèque libellé à l'ordre de la Société Française de Myologie d'un montant de 40 €
□ J'effectue un virement bancaire de 40 € (RIB de la SFM à demander à Rémi Mounier)
A RETOURNER A :
remi.mounier@univ-lyon1.fr
ou
Rémi MOUNIER – Trésorier de la SFM
CR HDR CNRS – UMR CNRS 5534
Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire
Université Claude Bernard Lyon 1
Bâtiment Gregor Mendel – 2è étage
16 Rue Raphaël Dubois
F-69622 Villeurbanne Cedex

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

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 32-4

Combien de patients atteints de SMA en France ?

J. Andoni Urtizberea[1], Ferroudja Daidj[2] et le réseau Filnemus

> L'épidémiologie des amyotrophies spinales infantiles (ASI ou SMA pour *spinal muscular atrophy*) reste à faire en France. Bien qu'appartenant aux maladies rares, elle n'en est pas moins fréquente parmi les maladies génétiques de l'enfant. En l'absence d'un registre ou d'une banque de données vraiment opérationnels, les différents acteurs concernés par la SMA sont condamnés à se référer aux seules données de la littérature internationale. À l'heure où le comptage des individus pouvant potentiellement bénéficier de thérapies innovantes comme le nusinersen devient un enjeu crucial, notamment pour les autorités de santé, la filière de santé neuromusculaire Filnemus a pris l'initiative de contribuer à cet inventaire, à l'aide de son réseau de centres de compétence et de référence. À cet effet, deux enquêtes, de portée et de méthodologie distinctes, ont été réalisées ces derniers mois. <



[1]Chargé de mission Filnemus, CHU La Timone, Marseille, France.
[2]Centre de Référence neuro-musculaire, Paris-Île de France, Nord, Est, Paris, France.
ja.urtizberea@free.fr
ferroudja.daidj@aphp.fr

Les amyotrophies spinales infantiles (ou SMA pour *spinal muscular atrophy*) représentent un groupe numériquement important de malades en France. Chez l'enfant, il s'agit de la pathologie neuromusculaire la plus fréquente juste après la dystrophie musculaire de Duchenne. On en distingue schématiquement quatre à cinq types selon l'âge d'apparition des symptômes et le niveau d'acquisitions motrices (types 1 à 4 auxquels on rajoute désormais le type 0 pour les formes à début anténatal). Avec l'avènement de thérapies innovantes comme le nusinersen, il est devenu plus que jamais indispensable de connaitre le nombre de patients concernés par la SMA et ce, tous types confondus.

L'épidémiologie de la SMA intéresse toutes les parties prenantes : les cliniciens, les associations de patients, les industriels du médicament mais aussi, et peut-être surtout, les autorités de santé. Pour autant, les motivations de chacun différent : les cliniciens sont sans doute plus préoccupés par les aspects médico-scientifiques de la question [1, 2], les associations de patients voient là l'occasion de se compter et de mieux cibler leurs actions, et les industriels ont besoin de ces données aussi bien pour leur stratégie de recherche et de développement que pour bâtir le(s) modèle(s) économique(s) propre(s) à chaque médicament. Quant aux autorités de santé, elles ont besoin de l'information non seulement à des fins de santé publique mais aussi pour ajuster l'allocation des moyens, surtout dans le cadre des thérapies innovantes et coûteuses. Elles peuvent aussi en avoir besoin pour réfléchir, le moment venu, à d'éventuelles mesures prophylactiques comme le dépistage à la naissance [3, 4].

En vie réelle, le constat est toutefois un peu préoccupant. Malgré les réels besoins évoqués ci-dessus, l'épidémiologie de la SMA en France reste largement à faire. Les chiffres, quand ils existent, sont parcellaires, morcelés voire très datés pour certains d'entre eux. Difficile dans ces conditions de répondre à des questions pourtant basiques : combien de patients ? de quels types ? comment sont-ils répartis par tranche d'âge ? dans quel état se trouvent-ils ? et où résident-ils ?

Ces questions sont posées par les autorités de santé aux experts du domaine et aux laboratoires pharmaceutiques lorsque ces derniers souhaitent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament donné, ce qui a été le cas du nusinersen. Cet oligonucléotide anti-sens a obtenu une AMM aux États-Unis en décembre 2016 puis une AMM européenne en juin 2017. Dans le cadre de négociations, conduites ensuite dans chaque pays européen, la question du nombre de patients SMA et de leur répartition est apparue comme une priorité et comme un livrable s'imposant à l'industriel en premier lieu, mais aussi par ricochet, à l'ensemble des acteurs.

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834s209

Et l'incidence dans tout cela ?

Le nombre de nouveaux cas annuels de SMA en France (incidence) est paradoxalement mieux connu que la prévalence. À partir des données colligées par les laboratoires de diagnostic moléculaire, et en excluant l'activité de diagnostic prénatal, on peut estimer ce nombre entre 120 et 150, soit et 15 et 19 nouveaux cas pour 100 000 naissances en France. Ce chiffre se situerait dans la fourchette haute des pays européens [6, 7]. La répartition entre types de SMA est plus difficile à connaître, l'information n'étant pas toujours remontée au niveau des laboratoires. L'application de ratios théoriques aboutirait, au maximum, à environ 80 nouveaux types I, 40 types II et 30 types III chaque année. Ce nombre théorique de 80 types I ne reflète sans doute pas la réalité du terrain.

En France, il y a eu par le passé plusieurs tentatives de comptage, même partiel, de cette population de malades. On peut citer à cet égard l'étude multicentrique d'Annie Barois à Garches destinée, chez 300 patients suivis en France, à établir l'histoire naturelle de la SMA [5]. Il faut également rendre hommage au premier registre national SMA ayant vu le jour dans les années 2000 sous la direction de Pascale Saugier-Veber (CHU Rouen) et de Jean-Marie Cuisset (CHRU Lille). Cette base de données, appelée UMD-SMN1 et financée quasiment exclusivement par l'AFM-Téléthon, comportait un volet clinique et un volet moléculaire, les items de ce dernier provenant des laboratoires génétiques faisant du diagnostic. Près de 2 500 patients ont ainsi été inclus en quelques années mais seuls 150 d'entre eux avaient des données cliniques exploitables. Les raisons de ce relatif échec sont multiples. On citera pêle-mêle : sans doute un manque de concertation en amont du projet, une trop grande multiplicité des items cliniques à remplir, et surtout l'absence de visibilité sur l'utilisation d'un tel registre. Fort heureusement, et parce que les thérapies innovantes sont désormais au rendez-vous, un projet de nouveau registre national SMA est désormais à l'étude avec, il faut l'espérer, une meilleure adhésion du réseau des cliniciens. Ce registre, compte tenu des contraintes techniques et réglementaires, ne sera pas en revanche en mesure de produire rapidement des données chiffrées.

C'est dans ce contexte de relative urgence que la filière de santé neuromusculaire Filnemus a jugé utile de diligenter deux enquêtes complémentaires destinées à contribuer à une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la SMA en France.

L'enquête SMA-Flash

La première, réalisée par voie électronique, a consisté à interroger les centres de référence (CCMR) et de compétences (CCMC) sur le nombre de cas de SMA suivis sur le territoire national et leur répartition par type, un jour donné, à un instant t. Cette enquête dite SMA-Flash a été réalisée en janvier-février 2018 et a permis de collecter des informations en provenance de près de 80 % des centres français. Il ne s'agit toutefois que d'une simple estimation. En données brutes, 980 patients SMA ont été recensés, tous types confondus. Chacun d'entre eux aura été vu au moins une fois dans l'année dans le réseau des consultations neuromusculaires. Après correction et extrapolation, la population globale SMA peut être raisonnablement estimée à 1 200 individus en France. Plusieurs correctifs ont en effet été appliqués pour tenir compte de plusieurs paramètres : la non-exhaustivité de l'enquête d'une part mais surtout le fait qu'un certain nombre de patients, notamment aux âges extrêmes, ont échappé au recensement. Les types 0 ou type I très sévères, par exemple, survivent rarement longtemps et ne sont pas toujours vus/suivis par les experts du domaine. Il en est de même pour les types IV, dont le début des symptômes survient après l'âge de 20 ans et qui, compte tenu d'une évolutivité généralement très faible, sont loin d'être vus au moins une fois dans l'année. Parmi les 980 patients, la répartition selon les types était la suivante : - type I (32, soit 3 %), type Ibis (53, soit 5 %), type II (465, soit 47 %), type III (408, soit 42 %) et type IV (22, soit 2 %). On notera avec intérêt que la moitié des malades étaient suivis dans le réseau des consultations neuromusculaires adultes. Si l'enquête ne permettait pas de tracer avec précision l'origine géographique des patients, on observe tout de même un phénomène de concentration du suivi des patients dans certaines zones du territoire. Soit pour des raisons démographiques évidentes (très grandes agglomérations) soit du fait d'une particulière compétence/spécialisation de certaines équipes (Garches, Lyon en particulier pour les enfants). Rares sont les centres où le cumul des files actives, enfants et adultes, dépassent toutefois la centaine de patients. Tous ces chiffres restent toutefois entachés de nombreux biais méthodologiques, à commencer par le caractère purement déclaratif de l'enquête. La répartition entre les différents types repose sur une classification que beaucoup de praticiens maitrisent encore imparfaitement. Ceci est d'autant plus vrai pour les types III où les critères de marche autonome sont parfois sujets à interprétation. Idem quand il s'agit de faire le distinguo entre type I et Ibis, ou entre type Ibis et type II. Un autre concerne la ligne de démarcation entre âge pédiatrique et âge adulte. Beaucoup de patients SMA, notamment de type II, continuent d'être suivis par les équipes pédiatriques au-delà (et parfois très au-delà) de l'âge légal.

L'extraction CEMARA

La base de données nationale maladies rares (CEMARA) a été alimentée pendant plusieurs années par les CRMR et, de façon beaucoup moins exhaustive, par les CCMR

neuromusculaires. La base, devenue entre-temps BAMARA, permet de collecter puis d'extraire, moyennant l'accord des centres, de nombreuses données épidémiologiques. Si l'interrogation de la base est règlementairement et techniquement assez simple, l'interprétation des résultats reste toutefois délicate : le défaut d'exhaustivité (et ce malgré l'ancienneté du dispositif et son caractère obligatoire), la multiplicité des codes d'entrées (dans le cas présent, cinq pour la SMA) et la qualité très inégale du codage sont des freins bien identifiés. En données brutes, l'extraction réalisée en octobre 2018 avec le concours de l'équipe de BAMARA et avec l'autorisation de 27 centres (CRMR ou CCMR, neuromusculaires, enfants et adultes) a permis d'aboutir à des chiffres intéressants.

Au 1er octobre 2018, et après élimination des doublons (près de 200) et exclusion des autres formes SMA non liées au chromosome 5q (le syndrome de Kennedy et la SMARD pour l'essentiel), 1 120 enregistrements correspondant aux cinq codes ORPHANET des amyotrophies spinales ont été répertoriés dans CEMARA : 36 pour le code « 70 » (amyotrophie spinale – sans précision), 408 pour le code « 83330 » (type I), 379 pour le code « 83418 » (type II), 282 pour le code « 83419 » (type III) et 16 pour le code « 83420 ». A s'y pencher de plus près, il est vraisemblable que le groupe des types I, anormalement sur-représenté, compte de nombreuses erreurs de codage. Il comporte des incongruités manifestes comme par exemple des patients âgés de de plus de 60 ans… La notion même de « patients » peut être mise en défaut car les apparentés, non malades mais vus en consultation au centre de référence, sont peut-être comptabilisés de la sorte. On notera également que parmi les enregistrements sous le code « 83330 », 35 ont explicitement le libellé « amyotrophie spinale de type 1 » et 7 le libellé « maladie de Werdnig-Hoffman', soit 42 patients. Le nombre de patients de type II et de type III parait plus plausible et plus conforme à la réalité. Globalement enfin, on retrouvait là aussi 50 % d'adultes parmi les dossiers CEMARA et un sex-ratio de 54 femmes pour 46 hommes.

Discussion

Ces données de prévalence recueillies par Filnemus, pour imparfaites qu'elles soient, contribuent à une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la SMA en France. Elles sont en ligne avec celles observée dans des pays comparables comme l'Allemagne (1 400 patients SMA répertoriés à ce jour). Ces chiffres sont aussi à rapprocher de ceux établis par l'AFM-Téléthon à partir de son propre fichier de familles concernées par la SMA. La population actuelle des patients suivis par les Référents Parcours Santé (RPS) de l'AFM-Téléthon s'établit en effet à 1 100 cas de SMA dont 6 % de type I (incluant vraisemblablement les types Ibis), 50 % de type II, 36 % de type III et 8 % de type IV. Une autre enquête réalisée cette fois-ci par les différents centres neuromusculaires de Rhône-Alpes en 2017 allait dans le même sens (6 % de type I, 42 % de type II, 50 % de type III et 2 % de type IV).

L'interrogation de CEMARA, la première du genre pour la SMA, n'a pour l'instant fait l'objet que d'une analyse très sommaire. Il reste à identifier et à décrypter les vraisemblables erreurs de codages et/ou, sujet plus sensible, la façon d'identifier les « vrais » malades des autres (les apparentés consultant pour connaitre leur statut génétique, par exemple). *A contrario*, et sous réserve d'une mise à jour des codes par les centres pour certains de leurs patients, la base CEMARA contient des informations très pertinentes, utiles et largement sous-exploitées. Le déploiement en cours de BAMARA va permettre aux centres eux-mêmes de procéder aux extractions et à leur analyse mais *a contrario*, les interrogations au niveau national deviendront impossibles. Il faudra en parallèle prévoir une action pédagogique forte en direction des centres neuromusculaires en vue d'une meilleure harmonisation du codage. En ce sens, Filnemus, au travers de sa commission « base de données » devra jouer un rôle important.

D'autres pistes que CEMARA/BAMARA ou des enquêtes ponctuelles sont certainement à explorer, comme les fichiers nationaux traçant l'activité PMSI ou les ALD. C'est en croisant toutes ces informations, et en attendant de pouvoir interroger le futur registre national, que l'on pourra mieux répondre à la question : « la SMA, combien de patients en France ? » ◊

SMA in France, how many patients ?

LIENS D'INTÉRÊT

JAU reçoit des honoraires de consultant de la part du laboratoire Biogen et de l'AFM-Téléthon. FD n'a pas de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Bielsky AR, Fuhr PG, Parsons JA, Yaster M. A retrospective cohort study of children with spinal muscular atrophy type 2 receiving anesthesia for intrathecal administration of nusinersen. *Paediatr Anaesth* 2018 Oct 4. doi : 10.1111/pan.13500.
2. Murrell DV, Crawford CA, Jackson CT, *et al*. Identifying opportunities to provide family-centered care for families with children with type 1 spinal muscular atrophy. *J Pediatr Nurs* 2018. pii : S0882-5963(18)30126-X.
3. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy : from early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol* 2018. pii : S1090-3798(18)30338-6.
4. Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. Newborn screening for spinal muscular atrophy : the views of affected families and adults. *Am J Med Genet A* 2017 ; 173 : 1546-61.
5. Barois A, Mayer M, Desguerre I, *et al*. Spinal muscular atrophy. A 4-year prospective, multicenter, longitudinal study (168 cases). *Bull Acad Natl Med* 2005 ; 189 : 1181-98 ; discussion 1198-9.
6. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, *et al*. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy : a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; 12 : 124.
7. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, *et al*. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol* 2017 ; 264 : 1465-73.

TIRÉS À PART

J.A. Urtizberea

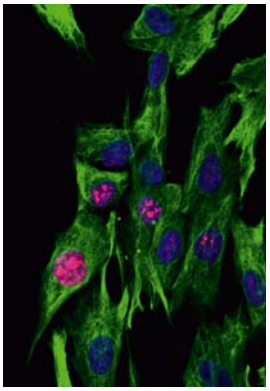
médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 35-8

15es JSFM : Prix Master 2017

Effet de l'interféron-gamma sur la biologie des cellules musculaires squelettiques

Cyrielle Hou[1,2], Yasmine Baba-Amer[2], Maximilien Bencze[2], Frédéric Relaix[2], François Jérôme Authier[2,3]

> Le Prix Master de la Société Française de Myologie (SFM) est une des actions marquantes de cette société savante. Créé depuis 2006, ce prix récompense chaque année un(e) jeune chercheur(euse) pour la qualité de son travail de Master en Biologie en recherche clinique, physiopathologique ou fondamentale dans le domaine de la Myologie. <



[1]ED402, Paris Est-Créteil University, Créteil, France.
[2]Inserm U955 Team 10, Paris Est-Créteil University, Créteil, France.
cyrielle.hou@hotmail.fr

Contexte et hypothèses

Le muscle squelettique possède de grandes capacités d'adaptation lui permettant de détecter et de s'accommoder aux changements d'activité contractile. Cette plasticité du tissu musculaire répond de manière spécifique à différents changements ou conditions tels que l'exercice physique, les facteurs de croissance, les apports nutritionnels, le stress et certaines pathologies. Cette plasticité est possible par la complémentarité de deux phénomènes : la myogenèse et l'angiogenèse, toutes deux essentielles pour le maintien de l'homéostasie du muscle squelettique [1]. Ce tissu contient en effet une population de progéniteurs musculaires, également nommés cellules satellites, présents dans un microenvironnement particulier, la niche satellitaire [2]. Les cellules satellites sont localisées entre la lame basale et le sarcolemme et sont majoritairement à l'état quiescent dans un muscle sain. A la suite d'une lésion musculaire, les cellules satellites s'activent, prolifèrent puis se différencient et fusionnent pour former de nouvelles fibres musculaires *(Figure 1A, 1B)*. Une partie des cellules satellites activées (*i.e.* myoblastes) ne se différencient pas mais retournent en position satellite, permettant ainsi de reconstituer le *pool* de cellules souches [2]. La cellule musculaire et son microenvironnement sont perturbés en cas de pathologies neuromusculaires, qu'elles soient acquises (inflammatoires/dysimmunitaires ou toxiques) ou non-acquises (génétiques). Les myopathies inflammatoires et dysimmunitaires (DIMs) idiopathiques résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire sont classées en quatre groupes selon des critères histopathologiques : (1) polymyosites (PM) / myosites à inclusion (*inclusion body myositis,* IBM), (2) dermatomyosites (DM), (3) myopathies nécrosantes auto-immunes (*immune-mediated necrotizing myopathies,* IMNM) et (4) myosites de chevauchement comprenant le syndrome anti-synthétase (*antisynthetase myopathy*, ASM) *(Tableau I)* [3].

Les signatures interférons dans le sang et dans le muscle permettent de mieux analyser les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions musculaires au cours des DIMs. Ainsi, la DM se distingue des autres DIMs par une signature interféron (IFN) de type 1 (IFNα et β) corrélée à la sévérité de la maladie [4]. À l'inverse, le syndrome anti-synthétase (ASM) et les myosites à inclusions (IBM) se caractérisent par une signature IFN de type 2 (IFNγ) [5]. Dans le cas des PM/IBM, les complexes majeurs d'histocompatibilité de types 1 et 2 (CMH1 ; CMH2) sont surexprimés dans les fibres musculaires tandis que les fibres musculaires de sujets sains n'expriment pas le CMH [6]. L'IFNγ est un puissant inducteur du CMH2 par l'intermédiaire du transactivateur CIITA *via* la phosphorylation de STAT1 [7].

Les effets de l'IFNγ sur les cellules musculaires squelettiques sont mal connus, les effets réels sur la régénération musculaire restant encore controversés. Après une lésion musculaire, l'inflammation induite est associée à une production d'IFNγ. L'IFNγ est essentielle pour obtenir une réparation efficace du muscle squelettique grâce à son implication dans la régulation du système immunitaire telle que l'activation

Myopathies inflammatoires et dysimmunitaires	Caractéristiques histopathologiques	Caractéristiques immunopathologiques
Myopathies nécrosantes auto-immunes (IMNM)	• Nécrose myocytaire de répartition aléatoire, sans inflammation (ou minime)	• Activation du complément avec dépôts sarcolemmiques
Dermatomyosites (DM)	• Inflammation polymorphe à prédominance septale et périvasculaire • Atrophie périfasciculaire, myosinolyse, micro-infarctus • Microangiopathie avec activation du complément	• Dépôt de **C5b9** dans les capillaires • Infiltrat périvasculaire (lymphocytes B, CD4+, CD8+) • Signature **Inferféron de type I** (IFNα et β)
Myosites de chevauchement dont le syndrome anti-synthétase (ASM)	• Inflammation à prédominance périmysiale et endomysiale périfasciculaire • Lésions myocytaires périfasciculaires (atrophie, nécrose) • Collagénolyse septale	• Expression diffuse du CMH-I et **périfasciculaire** du CMH-II • Infiltrats inflammatoires de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et de macrophages • Signature **Interféron de type II** (IFNγ) • Auto-anticorps anti-synthétase
Polymyosites (PM) Myosites à inclusion (IBM)	• Infiltrat inflammatoire endomysial • Agression myocytaire focale par des cellules inflammatoires Pour l'IBM : • Atrophie myocytaire et anomalies mitochondriales • Vacuoles bordées • Accumulations protéiques et inclusions filamentaires de 15-18 nm	• Expression diffuse du CMH-I et CMH-II • Infiltrats inflammatoires de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et de macrophages • Signature **Interféron de type II** (IFNγ)

Tableau I. ***Principales caractéristiques immuno-histopathologiques des myopathies inflammatoires et dysimmunitaires.***

des macrophages [8]. *In vitro*, l'IFNγ stimule la prolifération des cellules myogéniques murines [9] et inhibe leur différenciation [7,9]. Dans les ASM et les IBM, le niveau d'expression d'IFNγ pourrait avoir un effet direct sur les cellules myogéniques, et/ou indirect par l'activation des cellules inflammatoires résidentes, et ainsi contribuer à la physiopathologie de ces maladies.

Caractérisation de l'effet de l'IFNγ dans la physiopathologie musculaire

Mon travail de thèse a pour objectif d'étudier le rôle de l'IFNγ sur la biologie des cellules musculaires à l'état normal et dans les myopathies inflammatoires. La première partie du travail est l'analyse *in vitro* des effets de l'IFNγ sur la prolifération et la différentiation des myoblastes *(Figure 1A, 1B)* (cultures primaires humaines et murines). Des cultures primaires de cellules myogéniques humaines ont été obtenues à partie de biopsies musculaires de patients avec un muscle histologiquement normal ou présentant une DIMs. Après dissociation mécanique, digestion enzymatique et tri sur billes magnétiques, la myogénicité de la population cellulaire isolée a été déterminée par l'expression de desmine *(Figure 1C)*. Les myoblastes isolés ont été exposés à l'IFNγ humain (exposition unique ou répétée) en condition de prolifération ou de différenciation. Nos résultats préliminaires montrent que le traitement par IFNγ active fortement la voie de signalisation de l'IFNγ *(Figure 1D)*. L'exposition à une dose unique d'IFNγ (≥1ng/ml) induit également une réponse cellulaire dès 24 h avec une induction génique encore présente 72 h après traitement pour une dose supérieure à 5ng/mL. Ces protocoles nous permettent de caractériser l'effet sur la prolifération et la différenciation des cellules myogéniques.

La seconde partie de mon travail portera sur l'étude *in vivo* de différents modèles murins de pathologie musculaire en analysant notamment l'effet de l'IFNγ endogène. En particulier, je réaliserai l'étude qualitative et quantitative des effets de l'IFNγ sur le développement musculaire en analysant notamment les facteurs de régulation myogénique : Pax7 pour les cellules satellites, MyoD pour les myoblastes et myogénine (MyoG)

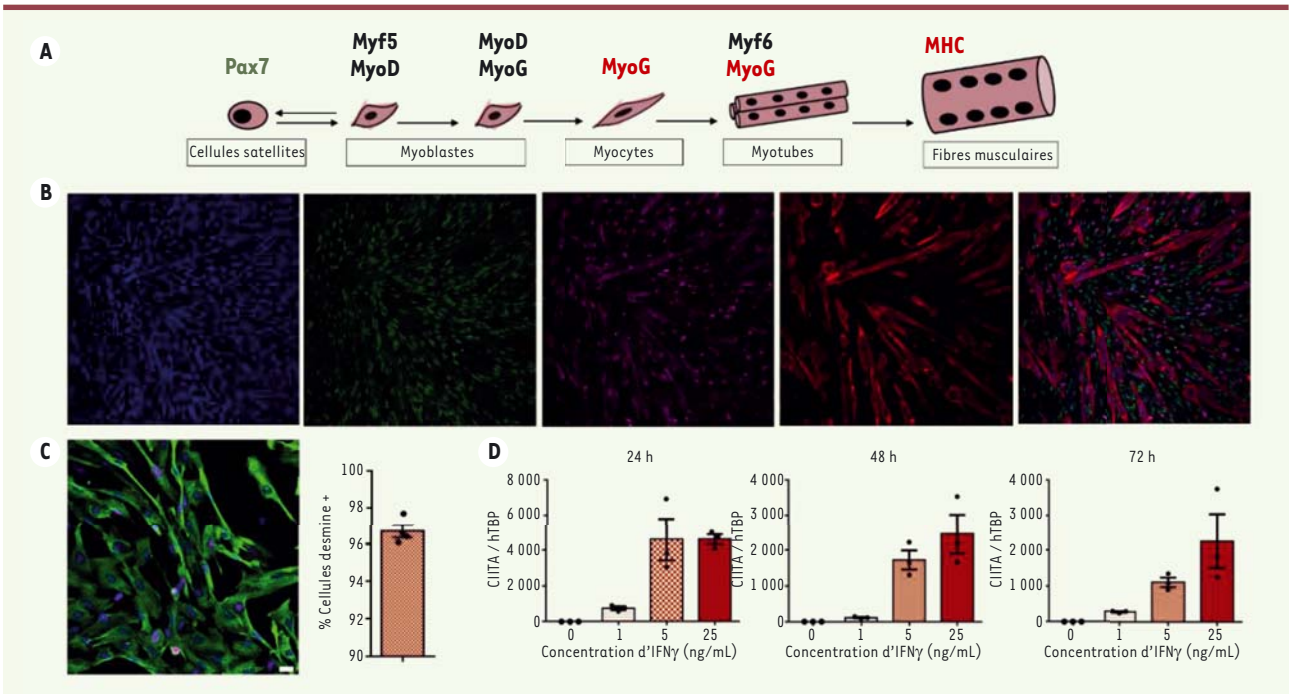


Figure 1. ***A.*** Schématisation des principales étapes de la différenciation musculaire et expression des facteurs de transcription myogénique correspondants. ***B.*** Immuno-marquages de myotubes (8 jours de culture primaire de cellules musculaires murines issues du modèle murin transgénique Pax7-GFP) *in vitro* marqués pour les noyaux au Hoesch (bleu), myogénine MyoG (rose) et la myosine (rouge). ***C.*** Immuno-marquage de myoblastes humains après un double tri CD56+ (n = 4), desmine (vert), ki67 (rouge) : 96,7 % des cellules triées étaient desmine-positives, ce qui suggère une prépondérance de progéniteurs musculaires dans nos cultures primaires de muscles humains. ***D.*** Quantification par qPCR de l'expression de CIITA par les cellules myogéniques humaines suite au traitement d'IFNγ à J0 (n = 1 en triplicat. hTBP utilisé comme gène de référence).

pour les myocytes, puis les deux chaînes lourdes de myosine pour les myotubes *(Figure 1A, 1B)*.

Cette approche vise à caractériser les effets de l'IFNγ sur les myoblastes et les fibres musculaires, en conditions normale et pathologique. Ceci est d'autant plus important que pour certaines myopathies il n'existe pas de thérapie efficace sur le long terme. De plus, le rôle des interférons est de plus en plus étudié dans la physiopathologie des maladies auto-immunes [10] incluant des approches spécifiques basées sur leur neutralisation *in vivo*. ◊

RÉSUMÉ

Les myopathies inflammatoires et dysimmunitaires (DIMs) touchent 14/100 000 personnes dans le monde. Ces pathologies sont classées par des critères immunopathologiques en quatre groupes : (1) polymyosites (PM)/ myosites à inclusions (IBM), (2) dermatomyosites, (3) myopathies nécrosantes auto-immunes et (4) myosites de chevauchement comprenant le syndrome anti-synthétase (ASS). Les ASS et PM/IBM sont caractérisées par la présence d'infiltrats inflammatoires mononucléés. Récemment, nous avons mis en évidence une expression myocytaire du complexe majeur d'histocompatibilité de type 2 (CMH2) dans les muscles de patients atteints d'ASS et d'IBM. L'expression du CMH2 est connue pour être induite par l'interféron-gamma (IFNγ) dans les cellules myogéniques. Or, les lymphocytes T CD8 (LTCD8), cellules productrices d'IFNγ sont retrouvés à proximité des fibres musculaires CMH2 positives. Cette cytokine inhibe la différenciation musculaire *in vitro* par l'interaction CIITA-myogénine (CIITA : *major histocompatibility complex class II transactivator*). Les mécanismes impliquant une toxicité musculaire médiée par les lymphocytes dans les DIMs restent inconnus. Les objectifs de ce projet sont dans un premier temps de caractériser les effets de l'IFNγ sur la biologie des cellules musculaires par des approches morphologiques, moléculaires et cellulaires. Puis, d'identifier le rôle de l'IFNγ dans ces myopathies et son impact au cours de la régénération musculaire. Des études préliminaires *in vitro* ont été réalisées sur des myoblastes humains et murins exposés ou non à l'IFNγ. Nos résultats devraient permettre d'obtenir de meilleures connaissances sur la physiopathologie des DIMs et d'identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques. ◊

SUMMARY

The effect of interferon-gamma on skeletal muscle cell biology

Dysimmune and inflammatory myopathies (DIMs) affect around 14/100,000 people worldwide. Based on immu-

Prix Master de la Société Française de Myologie

L'objectif du Prix Master de la SFM est double : reconnaître la qualité d'un travail réalisé au sein d'une équipe de recherche en Myologie ; être une force d'incitation à la continuité de ce travail scientifique en doctorat d'État et ainsi faciliter l'orientation de jeunes scientifiques vers la recherche appliquée aux maladies du muscle.

Le prix Master est de 1 000 €. Il est versé directement au récipiendaire en récompense du travail réalisé pendant son Master jugé sur la présentation de son mémoire. Le candidat primé poursuivra ses recherches par une thèse d'université dans le domaine de la Myologie.

Ce prix donne accès au versement d'une subvention de 9 000 € d'1 an, éventuellement renouvelable 1 fois. La subvention est attribuée au laboratoire d'accueil.

Pour tout renseignement sur les conditions de soumission au Prix Master de la SFM, consulter le site www.sfmyologie.org

nopathological criteria, DIMs are divided in four groups: (1) polymyositis (PM)/inclusion body myositis (IBM), (2) dermatomyositis (DM), (3) immune-mediated necrotizing myopathies (IMNM) and (iv) overlapping myositis including anti-synthetase syndrome (ASS). ASS and PM/IBM are characterized by the activation of inflammation with lymphocytic infiltrations. Recently, we showed that an expression of the major histocompatibility complex class 2 (MHC2) was present in myofibers from ASS and IBM muscle biopsies. Interestingly, MHC2 expression is known to be stimulated by Interferon-gamma (IFNγ) in myogenic cells. LTCD8 cells, which are well-known producers of IFNγ, are commonly found in close vicinity to MHC2 positive myofibers. This inflammatory cytokine also inhibits myogenic differentiation *in vitro* by CIITA-myogenin interaction. The mechanisms involved in the lymphocyte-driven muscle toxicity in DIMs are unclear. The objectives of this project are to characterize IFNγ effects on the biology of human myogenic cells by morphological, molecular and cellular approaches. Then, we aim to investigate the role of IFNγ in these myopathies and its impact during muscular regeneration. *In vitro* preliminary studies have been performed using human and mouse myoblasts treated or not with IFNγ. Our results should lead to a better understanding of the role of IFNγ in the pathophysiology of DIMs, and would hopefully help identify new therapeutic targets. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Kostallari E, Baba-Amer Y, Alonso-Martin S, *et al.* Pericytes in the myovascular niche promote post-natal myofiber growth and satellite cell quiescence. *Development* 2015 ; 142 : 1242-53.
2. Relaix F, Zammit PS. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development* 2012 ; 139 : 2845-56.
3. De Bleecker JL, Lundberg IE, de Visser M. 193rd ENMC international workshop pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies 30 November-2 December 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 945-51.
4. Gitiaux C, Latroche C, Weiss-Gayet M, *et al.* Myogenic progenitor cells exhibit type I interferon-driven proangiogenic properties and molecular signature during juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2018 ; 70 : 134-45.
5. Rigolet M, Hou C, Baba Amer Y, *et al.* Distinct interferon signatures stratify inflammatory and dysimmune myopathies. 2018 (soumis pour publication).
6. Aouizerate J, De Antonio M, Bassez G, *et al.* Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. *Acta Neuropathol Commun* 2014 ; 2 : 154.
7. Londhe P, Davie JK. Gamma interferon modulates myogenesis through the major histocompatibility complex class II transactivator, CIITA. *Mol Cell Biol* 2011 ; 31 : 2854-66.
8. Cheng M, Nguyen MH, Fantuzzi G, *et al.* Endogenous interferon is required for efficient skeletal muscle regeneration. *AJP Cell Physiol* 2008 ; 294 : C1183-91.
9. Grzelkowska-Kowalczyk K, Wicik Z, Majewska A, *et al.* Transcriptional regulation of important cellular processes in skeletal myogenesis through interferon-g. *J Interferon Cytokine Res* 2015 ; 35 : 89-99.
10. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, *et al.* A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN-α monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 256-62.

TIRÉS À PART

C. Hou

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la **Société Française de Myologie**
www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire **FILNEMUS**
www.filnemus.fr

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 39-41

15es JSFM : Prix communication affichée 2017

Relations génotype-phénotype des mutations du gène de la filamine C (*FLNC*)

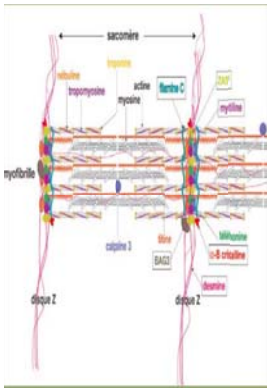
Flavie Ader[1], Eric Villard[2], Céline Ledeuil[3], Philippe Charron[4], Pascale Richard[1]

La filamine C est une protéine homodimérique codée par le gène *FLNC* (7q32, 47 exons ; NM_001458.4), qui joue un rôle structural majeur en interagissant avec les protéines du disque Z, les sarcoglycanes de la membrane cellulaire et l'actine cytosolique. La filamine C est impliquée dans la myogenèse et joue un rôle de senseur au niveau du disque Z participant ainsi à la maintenance et à la réparation des sarcomères [1]. Elle est constituée d'un domaine de liaison à l'actine en N-terminal, de deux domaines ROD1 et ROD2, et d'un domaine de dimérisation en C-terminal. Initialement, des mutations de la filamine C ont été rapportées dans les myopathies autosomiques dominantes myofibrillaires (MMF) et distales (MD). Plus récemment, ce gène a été impliqué dans des cardiomyopathies isolées (cardiomyopathie hypertrophique -CMH-, dilatée -CMD- et restrictive -CMR-).

Concernant les myopathies, des mécanismes pathogéniques ont été en revanche décrits [2] dans les cardiomyopathies isolées, la pathophysiologie reste non élucidée. Afin d'explorer l'existence d'une possible relation entre les variants identifiés et le sous-type morphologique de cardiomyopathie, le phénotype de 30 patients atteints de cardiomyopathies et mutés dans le gène *FLNC* a été étudié et confronté au génotype.

Matériel et méthodes

L'analyse d'un panel de 46 gènes connus de cardiomyopathie a permis d'identifier 30 patients (neuf CMD, 17 CMH et quatre CMR) porteurs d'un variant pathogène dans le gène *FLNC*. La pathogénicité est définie en fonction des critères de Richards *et al.* [3] adaptés au regard de la prévalence et des caractéristiques génétiques de la maladie ainsi que de l'expérience du laboratoire. Seuls les variants certainement pathogènes (variants connus, publiés avec des données fonctionnelles ou des variants avec une ségrégation familiale contributive) et probablement pathogènes (nouveaux variants avec une fréquence allélique < 0,01% dans GnomAD et des sites de prédictions de pathogénicité - SIFT, Polyphen, etc. - en faveur d'un effet pathogène) ont été retenus pour l'analyse.



[1]Unité Fonctionnelle de Cardiogénétique et Myogénétique, Centre de Génétique, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris, France.
[2]Sorbonne Université, UPMC Univ. Paris 06, Inserm, UMR_S 1166 and ICAN Institute for Cardiometabolism and Nutrition, Paris, France.
[3]Unité Fonctionnelle de Cardiogénétique et Myogénétique, Centre de Génétique, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris France.
[4]APHP, Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
flavie.ader@aphp.fr

Résultats

Résultats cliniques

Les 17 patients avec CMH comprenaient 10 cas familiaux et sept cas sporadiques. L'hypertrophie apparaît modérée (15,8 ± 3,0 mm) et des troubles de conduction sont à noter chez 6/17 patients (35 %). Dans le groupe des patients CMD (n = 9), nous avons rapporté quatre cas familiaux et cinq cas sporadiques. Trois patients sont décédés de mort subite (33 %). Enfin dans le groupe des CMR, trois cas sur quatre étaient des formes familiales, avec une sévérité objectivée par deux décès et une transplantation cardiaque chez des adultes jeunes. Pour aucun d'entre eux, il n'est fait mention d'atteinte myopathique, ni d'histoire familiale de myopathie *(Tableau I)*.

Relation phénotype-génotype

Trente variants dont 19 faux-sens, neuf variants nuls, et deux insertions et délétions en phase ont été retenus. Dix-sept des variants faux-sens sont associés à une CMH et deux à une CMR. Tous les variants nuls ont été identifiés chez des patients atteints de CMD. Les deux insertions et délétions en phase sont retrouvées chez des patients atteints de CMR. Les variants faux-sens sont répartis dans les domaines ROD2 (n = 10)

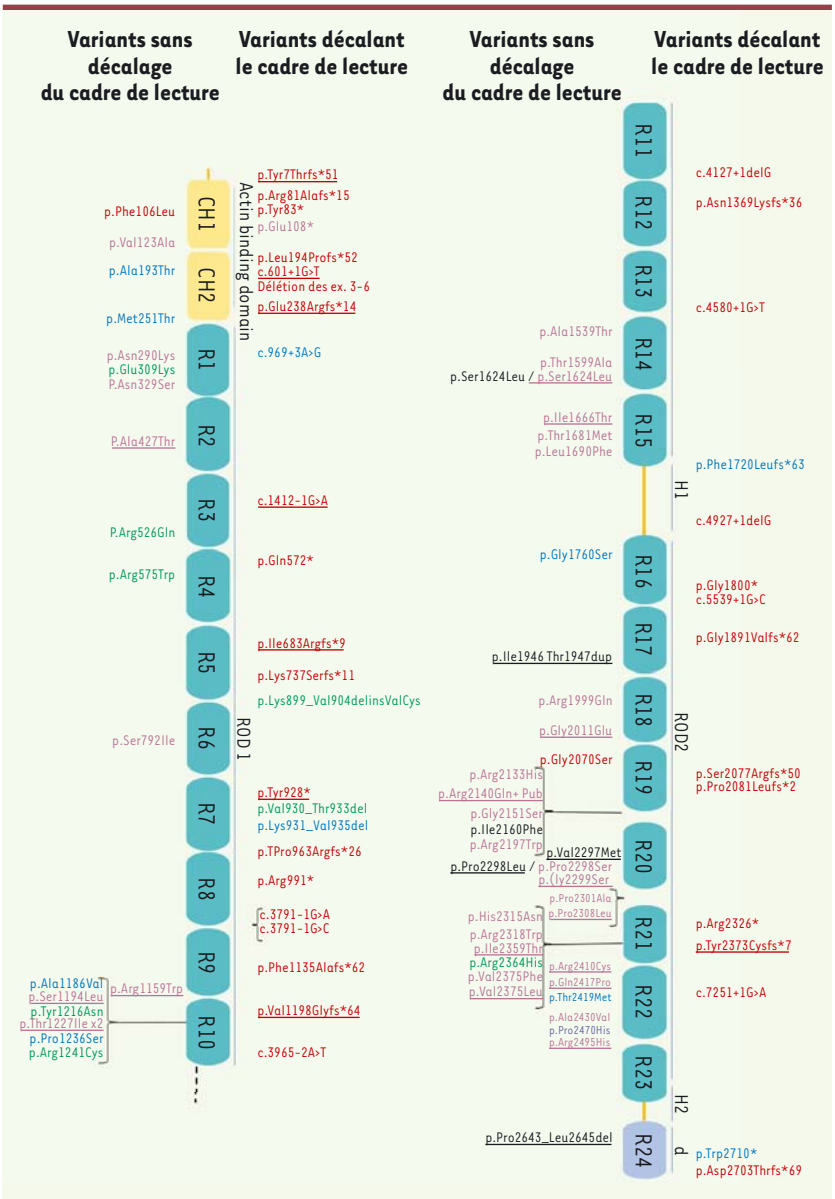


Figure 1. ***Représentation schématique de la filamine C avec les différents domaines (actin binding, ROD1, Hinge1 [H1], ROD2, domaine de dimérisation [D]).*** Les régions R10 ET R11 sont contiguës. Les variants publiés (HGMD Pro) et ceux de cette cohorte (soulignés) sont positionnés le long de la protéine, en rouge variant identifié chez un patient atteint de CMD, en fuschia variant identifié chez un patient atteint de CMH, en noir variant identifié chez un patient atteint de CMR, en bleu, variant identifié chez un patient atteint de MD et en vert variant identifié chez un patient atteint de MMF. Les variants tronquants sont représentés sur la partie supérieure de la filamine C et les variants non tronquants sur la partie inférieure.

et ROD1 (n = 7) de la protéine alors que les variants nuls sont distribués sur tout le gène. Chez les patients avec CMR, les variants sont retrouvés dans le ROD2 et dans le domaine de dimérisation *(Figure 1)*.

Discussion

Ce travail a évalué, sur une cohorte de 30 patients présentant des mutations *FLNC*, la relation génotype-phénotype dans les sous-types de cardiomyopathies. Il apparait que les variants faux-sens sont retrouvés dans les CMH alors que les variants nuls sont toujours retrouvés dans les CMD. Dans la littérature, la prévalence des mutations *FLNC* dans les CM isolées est de l'ordre de 4 % dans les CMD et de 2 % dans les CMH. Parmi 45 variants publiés dans les cardiomyopathies et répondant à nos critères de validation, 19 sont associés à une CMH, 24 à une CMD, et deux à une CMR. En accord avec notre cohorte, dans le phénotype de CMH, les variants responsables sont majoritairement des faux-sens avec une régionalisation dans le domaine ROD2 alors que dans le phénotype de CMD, ce sont des variants tronquants qui sont identifiés. Si les variants nuls retrouvés dans les CMD agiraient selon un mécanisme d'haplo-insuffisance [4], le mécanisme d'action des variants faux-sens est mal connu (effet dominant négatif).

Dans les myopathies, six variants associés à des MD et huit associés à des MMF ont été publiés avec des mutations de tous types. Le nombre de cas rapportés de myopathies liées à des mutations *FLNC* reste faible et limite les corrélations génotype-phénotype ainsi que l'estimation de la prévalence de ce gène dans le phénotype. Toutefois, les variants du domaine de liaison à l'actine seraient plutôt associés à des MD et ceux du domaine de dimérisation à des MMF [2]. Des atteintes cardiaques ont été rapportées dans 1/3 des MMF associées à une mutation non-sens [5, 6].

Conclusion

En conclusion, dans les cardiomyopathies, une corrélation semble émerger entre la nature de la mutation et le sous type de cardiomyopathie. Dans les myopathies, la nature du variant ne semble pas influencer le développement d'un phénotype particulier mais les corrélations génotype-phénotype restent limitées du fait de leur faible prévalence. Dans tous les cas, l'identification d'une mutation du gène *FLNC*, doit conduire à une prise en charge adaptée sur le plan cardiaque. ◊

Genotype-phenotype correlations of pathogenic variants in the *FLNC* gene

	CMH (n = 17)	CMD (n = 9)	CMR (n = 4)
Âge moyen au diagnostic (ans)	33 [9-66]	32 [0-51]	36 [23-46]
FEVG moyen (%)	Normal	37 ± 6 %	Normal + Profil restrictif
Épaisseur du septum interventriculaire (mm)	15,8 ± 3,0	NA	NA
Épaisseur de la paroi postérieure (mm)	18,5 ± 4,4	NA	NA
Appareillage (DAI/PM)	3/17	2/9	1/4
Histoire de mort subite personnelle ou familiale	2/17	3/9	¾ patients décédés ou en attente de greffe
Anomalies ECG *FA *Troubles conduction	 4/17 6/17	 1/9 2/9	 1/4
CK	normales	normales	normales

Tableau I. ***Résumé des données cliniques.***

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Dalkilic I, Schienda J, Thompson TG, Kunkel LM. Loss of FilaminC (FLNc) results in severe defects in myogenesis and myotube structure. *Mol Cell Biol* 2006 ; 26 : 6522-34.
2. Fürst DO, Goldfarb LG, Kley RA, *et al*. Filamin C-related myopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013 ; 125 : 33-46.
3. Richards S, Aziz N, Bale S, *et al*. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015 ; 17 : 405-24.
4. Begay RL, Tharp CA, Martin A, *et al*. FLNC gene splice mutations cause dilated cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2016 ; 1 : 344-59.
5. Kley RA, Hellenbroich Y, van der Ven PF, *et al*. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. *Brain* 2007 ; 130 : 3250-64.
6. Avila-Smirnow D, Gueneau L, Batonnet-Pichon S, *et al*. Cardiac arrhythmia and late-onset muscle weakness caused by a myofibrillar myopathy with unusual histopathological features due to a novel missense mutation in FLNC. *Rev Neurol (Paris)* 2016 ; 172 : 594-606.

TIRÉS À PART

F. Ader

Projet SOLVE-RD : un financement européen majeur pour la recherche sur les maladies rares

Combiner les données existantes d'exomes et de génomes de patients collectées par tous les collaborateurs de SOLVE-RD augmentera considérablement les chances de trouver plusieurs personnes atteintes de la même maladie rare (MR) ou porteuses d'un même variant génétique. L'engagement pour le partage des données sur les MR à cette échelle est unique via le réseau des ERN (European Reference Networks of RD). Parmi les partenaires académiques participant à SOLVE-RD figurent trois équipes Inserm : l'unité US14 - Orphanet (Ana Rath), l'unité 1217 – Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM, équipe dirigée par Giovanni Stevanin) et l'unité 974 – Centre de Recherche en Myologie (CRM, équipe dirigée par Gisèle Bonne). Alors qu'Orphanet contribuera à la description des profils de patients atteints de maladies rares non étiquetées (Work Package 1) en construisant une ontologie de ce type de cas pour faire progresser le diagnostic (leader du WP1), les équipes ICM et CRM, participant respectivement à l'ERN-RND et à l'ERN-EURO-NMD, contribueront à l'identification de nouvelles causes moléculaires (WP2) à travers la (ré-)analyse d'un grand nombre d'exomes et de génomes existants, mais aussi en élucidant des maladies non étiquetées en regardant « au-delà » des exomes, grâce à des approches multi-omiques. Elles contribueront également au WP3 (leader : Gisèle Bonne) visant à changer la vie des patients via l'établissement d'un « traitabolome » identifiant les gènes et les variants pouvant être traités, ce qui contribuera au transfert des données de génomique dans le cadre clinique.

Plus de détails sur www.solve-rd.eu

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 42

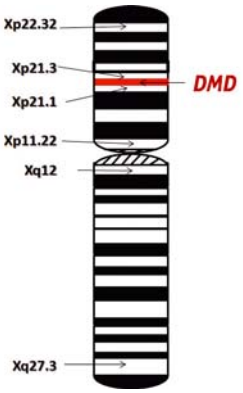
Lu pour Vous

Préclinique

Dominique Mornet

Biopsie cutanée

Une méthode alternative pour le diagnostic de la DMD



PhyMedExp, Université de Montpellier, Inserm, CNRS, Montpellier 34295 Cedex 5, France.
domimornet@gmail.com

Résumé

À l'ère des thérapies géniques et de la médecine personnalisée, l'importance du diagnostic moléculaire et de l'identification des variants est évidente. La séquence d'ADN du gène de la dystrophine (2,4 Mb et 79 exons avec un mARN de 14 kb) représente un matériel où il est parfois difficile de dépister une anomalie chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Parmi les différentes isoformes possibles de dystrophine, la forme Dp427M est exprimée au niveau du muscle squelettique et du muscle lisse, mais également dans les cellules gliales du cerveau de manière minoritaire et dans les cellules de la peau.

Dans le travail présenté ici [1] les auteurs proposent de pratiquer des biopsies cutanées avec mise en culture afin d'éviter la biopsie musculaire. Il apparaît que la Dp427M est exprimée de manière plus robuste dans les mélanocytes que dans les fibroblastes. Deuxièmement, les variants pathogènes du gène *DMD* peuvent être clairement identifiés à l'aide d'ARN extrait de mélanocytes en culture.

La plupart des protocoles à visée diagnostique de la DMD reposent sur la détection de variants au niveau de l'ADN génomique des lymphocytes sanguins. Ces méthodes ne permettent pas de déterminer l'effet des variations introniques et/ou de petite taille au niveau de la transcription.

La biopsie de peau, par définition moins invasive et mieux tolérée car plus superficielle, a fait la preuve, chez 5 enfants DMD confirmée en biologie moléculaire, de sa supériorité par rapport à la biopsie musculaire, et ce y compris en termes de coût. Elle pourrait représenter une alternative facilement réalisable dans une clinique mobile ou dans un simple cabinet de consultation.

Commentaire

L'existence de nombreuses isoformes de la dystrophine au locus Xp21 a toujours rendu délicate l'analyse du rôle et de la fonction du gène *DMD* dans les différents tissus. En 1995 déjà, un dysfonctionnement de l'activité cutanée sympathique palmaire chez un patient atteint de dystrophinopathie, avait laissé penser que l'absence de dystrophine pouvait en être responsable [2]. Il sera ensuite bien établi que la dystrophine n'était pas seulement présente au niveau de la membrane du muscle, mais qu'elle était aussi décelable au sein de fibroblastes mis en culture. La biopsie cutanée a alors été présentée comme un autre moyen alternatif de vérifier le déficit en dystrophine [3] même si le délai lié à la culture (2 à 3 semaines en moyenne) était de nature à retarder le rendu du résultat. Par ailleurs, l'avantage de ce type d'approche sera surtout le fait d'en révéler l'existence, et d'obtenir, dans des cas très précis et donc rares, une alternative pour dépister des variants pathogènes du gène *DMD* dont les analyses de routine n'auraient pas permis la détection.

Le présent travail confirme l'utilité de la biopsie cutanée comme une approche alternative au diagnostic moléculaire de la DMD. ◊

Skin cells for use as an alternate diagnostic method for Duchenne muscular dystrophy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Tyers L, Davids LM, Wilmshurst JM, Esterhuizen AI. Skin cells for use in an alternate diagnostic method for Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2018 May 10 (sous presse).
2. Marcello N, Baratti M, Ortaggio F, *et al*. Sympathetic skin response in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995 ; 35 : 387-95.
3. Niiyama T, Higuchi I, Sakoda S, *et al*. Diagnosis of dystrophinopathy by skin biopsy. *Muscle Nerve* 2002 ; 25 : 398-401.

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834s212

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 43

Françoise Chapon

Fatigue sévère dans la DM1

Un essai de thérapie cognitivo-comportementale



CHU Caen-Normandie, Caen, France. Centre de Compétences des Maladies neuromusculaires, Caen, France.
chapon-f@chu-caen.fr

Résumé

Dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1, maladie de Steinert) la fatigue est un symptôme très fréquent, invalidant, et retentissant fortement sur la qualité de vie. Les auteurs de l'article présenté ici [1] rapportent les résultats d'une étude multicentrique d'une thérapie cognitive comportementale chez 255 patients DM1 présentant un état de fatigue sévère : étude en double-aveugle, randomisée, portant sur 128 patients bénéficiant d'une thérapie cognitive comportementale (groupe intervention) et 127 patients recevant un traitement standard (groupe contrôle) sur une période de 10 mois, avec un suivi sur 16 mois. À 10 mois, une différence significative du critère principal d'évaluation - à savoir la modification de l'échelle DM-Activ-c (spécifique de la maladie, mesurant la capacité d'activité et la participation sociale du patient [2]) - a été observée entre les deux groupes, de 3.27 (p = 0.007) en faveur du groupe intervention. De plus, des différences en faveur du groupe intervention ont été observées pour les critères secondaires suivants : test de marche de 6 minutes, échelles de fatigue et de somnolence, niveau d'activité journalière (mesuré par accéléromètre). Cependant, la qualité de vie et le fardeau de la maladie ne sont pas améliorés. Les effets adverses les plus fréquents ont été les chutes (15 % dans le groupe intervention et 12 % dans le groupe contrôle).

Commentaire

Le grand intérêt de cette étude est de démontrer une amélioration des fonctions d'activité et de participation des patients, et de leur fatigue par une prise en charge appropriée. Des études antérieures menées chez des sujets présentant un syndrome de fatigue chronique, un diabète de type 1 ou une dystrophie facio-scapulo-humérale (autre dystrophie musculaire avec fatigue majeure) ont montré une réduction de la fatigue lors d'un traitement cognitif comportemental du même type. Dans le même numéro de la revue où a paru cet article, un commentaire par une équipe canadienne d'une école de réadaptation [3] pose plusieurs questions : quels sont les mécanismes à l'origine des améliorations observées, pourquoi les niveaux d'apathie ne sont pas modifiés, (en ce qui concerne cette dernière question, les auteurs expliquent que leur thérapeutique s'attache à trouver une compensation à une absence d'initiative plutôt qu'à augmenter le niveau d'initiative), etc. Gagnon *et al.* ont soulevé l'intérêt de psychostimulants seuls ou associés à une thérapie cognitive comportementale. L'évaluation du sommeil et de la fonction respiratoire est également absente de l'étude rapportée ici. Mais l'apparition d'une aggravation à 16 mois, au-delà des 10 mois de thérapie est un argument favorable justifiant la poursuite d'autres études. ◊

DM1 with severe fatigue: a cognitive behavioural therapy trial

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, *et al.*, and OPTIMISTIC consortium. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial. *Lancet* 2018 ; 17 : 671-80.
2. Hermans MC, Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS. Reconstructing the Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0139944.
3. Gagnon C, Gallais B, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1: reasons to be OPTIMISTIC. *Lancet* 2018 ; 17 : 652-3.

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 44

Lu pour Vous

Clinique

Christian Réveillère[1-3]

Poids de la douleur, fatigue et santé psychique sur la qualité de vie dans les MNM



[1]AFM-Téléthon, Évry, France.
[2]Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil, France.
[3]Université de Tours, France.
creveillere@afm-telethon.fr

Résumé

Une équipe néerlandaise a examiné l'impact des déficiences physiques des maladies neuromusculaires (MNM) sur la qualité de vie liée à la santé (QDVS). L'étude [1] a été menée auprès de 662 patients (moyenne d'âge : 59 ans). Les questionnaires comportaient : le *Profil d'impact de la maladie neuromusculaire* (NMDIP), basé sur la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) et deux questionnaires génériques de QDVS : le *Short Form Health Survey* (SF-36) et le *World Health Organization Quality of Life* (WHOQoL-bref).

Au terme de l'étude, les scores de QDVS ne différaient pas entre les sous-groupes de MNM. Si les altérations des fonctions musculaires pèsent sur tous les secteurs de la QDVS, ce sont les « altérations des fonctions mentales et de la douleur » qui en sont les plus forts prédicteurs (au sens statistique du terme), suivies par les « restrictions à la participation aux situations de la vie ».

Bien que l'incapacité la plus fréquente et la plus grave soit la déficience des fonctions musculaires, c'est la présence de douleurs physiques et d'émotions négatives (anxiété, dépression, insatisfaction de son apparence physique), et les conséquences de la maladie sur la vie de relation et les activités sociales qui pèsent particulièrement sur la QDVS des patients atteints d'une MNM.

Commentaire

Le fait que, selon cette étude, les déficiences les plus fréquentes et les plus graves dans les fonctions musculaires ne soient pas les prédicteurs les plus pertinents de la QVLS est en soi intéressante. La contribution du diagnostic médical à la prévision de la QVLS serait donc mineure. Cela pourrait aussi vouloir dire que les conséquences des déficiences physiques seraient compensées de manière plutôt satisfaisante chez les individus : effets bénéfiques des adaptations à l'environnement et de l'utilisation d'aide à la mobilité (fauteuil roulant, scooters...) par exemple.

En revanche, les autres résultats de cette étude soulignent une atteinte plus « intimiste » de la maladie : douleur, fatigue, santé psychique (perception de soi, symptomatologie anxio-dépressive), situations essentielles de vie. Si l'analyse clinique des déficiences et incapacités relèvent d'une démarche d'hétéro-évaluation effectuée par les équipes de soins, l'investigation des autres domaines cités demande de considérer le discours de la personne malade sur sa propre maladie. Chez les adultes, ces mêmes résultats ont été rapportés dans d'autres études [2] ou encore dans le cadre de l'étude récente de validation de la seule échelle existante en langue française [3] : la *Quality of Life-genetic Neuromuscular Diseases* (QoI-NMDg). D'où l'importance d'une attention portée à un éventail des conséquences des MNM. ◊

The burden of pain, fatigue and mental health on quality of life in neuromuscular disorders

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Bos I, Wynia K, Almansa J, *et al*. The prevalence andseverity of disease-related disabilities and their impact on quality of life in neuromuscular diseases. *Disabil Rehab* 2018. https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1446188
2. Graham C, Rose M, Grunfeld E, *et al*. A systematic review of quality of life in adults with muscle disease. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1581-92.
3. Dany A, Rapin A, Lavrard B, *et al*. Quality of life in patients with slowly-progressive neuromuscular disease. Questionnaire: Rasch validation of the French version (QoL-NMD). *Muscle Nerve* 2017 ; 56 : 1085-91.

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018
DOI : 10.1051/medsci/201834s214

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 45-8

La dystrophie musculaire de Duchenne en Martinique

État des lieux

Elisabeth Sarrazin[1], Anna-Gaëlle Valard-Giguet[1], France Leturcq[2], Rémi Bellance[1]



[1]Centre de Référence des Maladies rares neuromusculaires AOC, Hôpital Pierre Zobda Quitman, niveau-1, BP 632, CHU Martinique, 97200 Fort de France, Martinique.
[2]Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Bâtiment Jean Dausset, 3e étage, Hôpital Cochin, 27, rue du faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France.
elisabeth.SARRAZIN@chu-martinique.fr

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une affection neuromusculaire causée par des mutations du gène *DMD* situé en Xp21.2 codant une protéine appelée dystrophine. Cette affection transmise selon un mode récessif lié au chromosome X implique que seuls les individus de sexe masculin sont atteints et que les personnes de sexe féminin sont à risque de transmettre la maladie. Sur le plan génétique, il existe une grande hétérogénéité mutationnelle du gène *DMD*. On retrouve ainsi des mutations de tous les types : stop, frame-shift ou non, ponctuelle, plus ou moins grande délétion et des mutations cryptiques.

Sur le plan clinique, il existe une certaine variabilité phénotypique allant des formes très sévères de DMD à des formes frontières avec la myopathie de Becker. On observe également différents degrés d'atteinte cardiaque, respiratoire et/ou cognitive, ainsi que des profils distincts en matière de maintien d'une marche autonome.

La prévalence nationale de cette pathologie oscille entre 1 et 9 pour 100 000, avec une incidence estimée à 1/3 500 naissances mâles.

La prise en charge de la DMD s'inscrit dans un cadre multidisciplinaire. En Martinique, cette prise en charge est assurée par le Centre de Référence Caribéen des Maladies Neuromusculaires et Neurologiques Rares (CERCA) du CHU de Martinique.

Le CERCA a été créé en juin 2006, dans le cadre du premier Plan National Maladies Rares. Sa mission est d'assurer l'expertise diagnostique, la prise en charge et la recherche dans le domaine des affections neuromusculaires, de la jonction neuromusculaire, des neuropathies rares chez l'adulte et chez l'enfant. Cette structure a pris la suite de notre ancien Centre AFM puis Unité de Neuromyologie, créé en 1993.

Le territoire géographique de prise en charge défini par le ministère de la santé est l'ensemble des départements et collectivités territoriales française des Amériques : Martinique, Guadeloupe, Guyane, Saint-Martin, Saint-Barthélemy. Ce territoire défini par le cadre légal est naturellement élargi par les pays étrangers du bassin caribéen.

Le suivi de ces patients au CERCA consiste principalement en des consultations multidisciplinaires (CMD) pluriannuelles faisant intervenir notamment : médecin de rééducation, ergothérapeute, pneumologue, cardiologue, et neurologue.

Au cours de ces CMD, des bilans adaptés sont prescrits de façon systématique.

Une étude américaine récente rapporte la prévalence de la DMD aux États-Unis d'Amérique parmi les ethnies hispaniques, caucasiennes et afro-américaines [1]. Mais actuellement, il n'y a pas de données disponibles concernant la description et la prévalence de la DMD dans la population antillaise.

Il est vrai que le recrutement du CERCA s'étend sur les Départements Français d'Amériques (DFA) et sur la Caraïbes, mais son exhaustivité est plus fiable sur le territoire martiniquais où il est basé.

Aussi, dans cette étude, nous proposons une observation descriptive des patients atteints de DMD résidant en Martinique afin d'en définir la fréquence et les caractéristiques cliniques.

Méthode

Nous avons revu de façon rétrospective, la totalité des dossiers des patients atteints de DMD résidant en Martinique, et qui ont été suivis au CERCA entre 1993 et 2017. Dans notre observation, n'ont été inclus que les patients atteints de DMD confirmée sur le plan génétique. Les dossiers de patients originaires de Guadeloupe, Ste-Lucie, ou Guyane qui sont les principaux autres lieux de résidence de nos patients ont été exclus. Nous avons repris les dossiers de patients vivants et décé-

m/s hors série n° 2, vol. 34, novembre 2018

N°	Âge aux premiers signes	Âge à la première consultation	Âge de perte de la marche	Âge de décès	Mutation	Transmission	Cœur	EFR	Cognitif
1	2	16	20		Exon cryptique	De novo	normal	Sd restrictif, VNI	DI
2	4	DPN	non		Codon stop ex 33	maternelle	normal	normal	normal
3	1	1	non		Mutation ponctuelle ex 70	maternelle	normal	impossible	DI, THADA
4	3	10.5	13		Codon stop ex 31	maternelle	normal	Sd restrictif	TSA
5	3	6	11		Codon stop ex 31	maternelle	normal	normal	TSA
6	3	3.5	non		Insertion d'une base ex 45	maternelle	normal	normal	TSA
7	3	3	10		Délétion ex 40	De novo	normal	normal	normal
8	3	5	9		Codon stop ex 17	De novo	VG dilaté FE 60 %	normal	TSA
9	1.5	8	13		Codon stop ex 44	De novo	normal	Sd restrictif modéré	normal
10	3	5	non		Insertion d'une base ex 3	*De novo*	normal	normal	normal
11	3	9.3	non		Insertion hors phase ex 60	maternelle	normal	normal	DI
12	3	5.9	non		Insertion hors phase ex 60	maternelle	normal	impossible	TSA
13	3	4	non	16	Codon stop ex 33	maternelle	CMD, troubles du rythme	normal	normal
14	4	6	7	18	Délétion ex 58	maternelle	FE 45 %	Sd restrictif, VNI	TSA
15	4	6	14	33	Délétion ex 48 à 50	De novo	normal	Sd restricitf, VNI	normal
16	3	7	8	19	Délétion ex 45 à 52	De novo	CMD sévère, FE 30 %	Sd restrictif, VNI	TSA
17	1.5	6	10	12	Délétion ex 3 à 30	maternelle	normal	Sd restrictif	DI
18	3	11	non	14	Codon stop ex 51	maternelle	VG dilaté, OAP	SAOS, sd restrictif VNI	DI

Tableau I. ***Résultats. Tableau récapitulatif des données collectées.*** CMD : cardiomyopathie ; DI : déficience intellectuelle ; DPN : diagnostic prénatal ; ex : exon ; FE : fraction d'éjection ; OAP : œdème aigu du poumon ; SAOS : syndrome apnée obstructif du sommeil ; Sd : syndrome ; TSA : troubles des apprentissages ; VG : ventricule gauche ; VNI : ventilation non invasive.

dés. Les données concernant l'identité, les dates de naissance et de décès, l'âge au diagnostic et à la perte de la marche, la mutation en cause et son caractère hérité ou *de novo*, l'atteinte cardiaque, l'atteinte pulmonaire, le développement cognitif ont été collectées.

Résultats

Les résultats sont consignés dans le *Tableau I*.

Dix-huit patients atteints de DMD caractérisés sur le plan moléculaire ont été inclus. La Martinique ayant une population de 397 460 habitants, on peut estimer la prévalence à 9 cas pour 100 000 habitants. À ce jour, nous comptons 6 décès survenus à un âge moyen de 18,5 ans avec des extrêmes allant de 12 à 33 ans.

Ces 18 cas appartiennent à 15 familles : 6 sont des frères (3 familles). Il y a 11 cas de transmission maternelle (61.1 %) contre 7 cas *de novo* (38.8 %). Parmi les mutations identifiées, il y a 8 mutations ponctuelles STOP, 5 délétions, 4 insertions et un exon cryptique. L'exon cryptique a été identifié chez un patient présentant une atteinte malformative cérébrale et le retard mental le plus sévère de notre échantillon.

Le début des symptômes se situe entre 1 et 4 ans avec un âge moyen de 2 ans 8 mois. L'interrogatoire a permis de mettre en évidence un retard d'acquisition de la marche dans 37.5 % des cas. L'âge au diagnostic se situe entre 1 et 16 ans, avec une moyenne de 6 ans. L'âge de la perte de la marche dans notre population s'étend de 8 à 20 ans pour un âge moyen de 11 ans 5 mois. Tous nos patients sont porteurs de rétractions articulaires avec un équin dans 100 % des cas. Neuf patients sur 18 ont une scoliose. Le taux de CPK est supérieur à 10 000 U pour 100 % des patients. Treize patients sur 18 ont un état cardiologique normal, cinq présentent des anomalies cardiologiques avec quatre cas de cardiomyopathie avec hypokinésie et un cas de cardiomyopathie avec troubles du rythme.

Parmi les patients décédés, trois l'ont été dans un contexte de défaillance cardiaque, un par trouble du rythme et un par atteinte respiratoire.

Huit patients présentent un syndrome restrictif avéré (EFR Gaz du sang) et cinq d'entre eux sont sous ventilation non invasive.

Trois patients bénéficient depuis plusieurs mois d'un traitement par Ataluren (médicament permettant la translecture de codons stop).

Les difficultés d'apprentissages se retrouvent chez 12 cas sur 18 (66.6 %).

On peut noter que cinq patients ont une véritable déficience intellectuelle (27.7 %), sept patients ont des difficultés d'apprentissage touchant aussi bien le domaine du langage que les performances (38.8 %). Six de nos patients n'ont aucune difficulté à ce jour et poursuivent une scolarité normale (33.3 %).

Discussion

Il s'agit de la première étude systématique de prévalence et des caractéristiques publiée de DMD en population d'ascendance afro-caribéenne dans les îles Caraïbes.

Cette étude nous semble quasi exhaustive en raison du caractère captif de la population d'une part et d'autre part en raison de la rareté de cette maladie qui est systématiquement adressée au centre de référence. Sur le plan diagnostic, la réalisation des biopsies musculaires se fait dans notre centre avec étude en histologie, immuno-histologie des protéines musculaires. L'étude en *western-blot* et l'analyse moléculaire du gène de la dystrophine est confiée au laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire du docteur F. Leturcq.

Le suivi de ces patients est organisé sous la forme de consultations multidisciplinaires hebdomadaires permettant ainsi une prise en charge régulière, adaptée évitant ainsi les « perdus de vue ». Lors de ces consultations, sont présents médecin neuropédiatre du CERCA, médecin de Médecine physique et Réadaptation, ergothérapeute, assistante sociale et appareilleur.

La participation du psychologue est adaptée en fonction des situations : annonce du handicap, situation psychologique difficile. Les patients réalisent leurs explorations fonctionnelles respiratoires le jour même ; les examens cardiologiques, eux par contre, se font sur rendez-vous ; les résultats nous parviennent par mail le jour de leur rendez-vous.

Selon les recommandations, nos patients bénéficient d'un traitement à visée de protection cardiaque par inhibiteur de l'enzyme de conversion vers l'âge de 9-10 ans. Le rythme des explorations cardiaques et respiratoires est annuel ; il se renforce en fonction de l'âge et du statut du patient.

Le présent travail permet de montrer que les moyennes d'âge de survenue de diagnostic et de décès sont comparables aux données de la série de Leyden [2]. Cependant on note dans notre étude un écart important d'âge au diagnostic entre 1 et 16 ans. Les âges tardifs de consultation sont expliqués pour une famille par un milieu socio-économique défavorisé et pour le patient diagnostiqué à l'âge de 16 ans par un important retard mental. Néanmoins, il est à noter que l'étude de ces dossiers montre une tendance significative à des demandes d'avis de plus en plus précoces, certainement d'une meilleure connaissance du CERCA par les médecins libéraux.

Il apparaît toujours en comparaison avec cette étude une différence significative sur l'âge de la perte de la marche (11 ans 5 mois dans notre série contre 9 ans dans celle de Leyden). Ceci peut être certainement expliqué par la mise systématique sous corticoïdes de nos patients dès le diagnostic conformément aux recommandations ainsi que la prise en charge rééducative pluridisciplinaire régulièrement adaptée et coordonnée avec les thérapeutes libéraux.

Le pourcentage de troubles d'apprentissage et de déficience intellectuelle semble plus élevé que celui retrouvé dans les études récentes [3], certainement de par le contexte socio-culturel faible de certaines familles. Le patient 1 a une déficience majeure mais il est à noter qu'il présente également une malformation cérébrale. Nous n'avons qu'un seul enfant présentant un tableau d'hyperactivité ce qui semble peu au vu de ce qui est rapporté dans la littérature [4]. Ceci est certainement en lien avec le nombre relativement faible de notre population. Tous ces enfants bénéficient de prises en charge adaptées à leurs difficultés, la scolarité se fait en milieu classique ou adapté selon l'importance des troubles.

Cependant, des difficultés subsistent dans la prise en charge de ces patients. En effet, à ce jour, nous ne disposons pas de médecin spécialiste de la prise en charge respiratoire sur le versant pédiatrique, celle-ci est assurée par les médecins du Centre. En cas de besoin d'un avis plus spécialisé, des échanges ont lieu avec nos collègues voire un transfert du patient. Les conditions sociales précaires de certains de nos patients nécessitent également un suivi plus personnalisé et une collaboration étroite avec les services médicosociaux de proximité. L'habitat, parfois dans des lieux escarpés ou exigus, peut engendrer une perte de chance en termes d'autonomie pour certains patients.

La collaboration étroite entre l'Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon), l'Institut de Myologie et le Centre de Référence a permis d'optimiser le dépistage et la prise en charge des patients atteints de DMD. Cependant, des efforts restent à fournir pour une orientation plus rapide de ces patients vers le centre de référence. Cela passera certainement par une communication renforcée et des enseignements auprès des médecins libéraux et hospitaliers, ainsi qu'une participation accrue des associations de patients dans le parcours de soins.

Cette étude a permis d'estimer la fréquence de la DMD en population d'ascendance afro-caribéenne (valeur attendue-fourchette haute) et de montrer que les caractéristiques cliniques et génétiques y sont habituelles. ◊

An overview of Duchenne muscular dystrophy in Martinique

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Van Essen AJ, Verheij JBGM, Reefhuis J, *et al*. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: analysis of data survey and review of age-related events. *Online Leyden Muscular Dystrophy* 2004. htpp://www.dmd.nl/
2. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, *et al*. Prevalence of Duchenne and Becker dystrophies in the United States. *Pediatrics* 2015 ; 135 : 513-21.
3. Banihani R, Smile S, Yoon G, *et al*. Cognitve and neurobehavorial profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2015 ; 30 : 1472-82.
4. Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, *et al*. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype-genotype correlation *J Pediatr* 2012 ; 161 : 705-9.

TIRÉS À PART

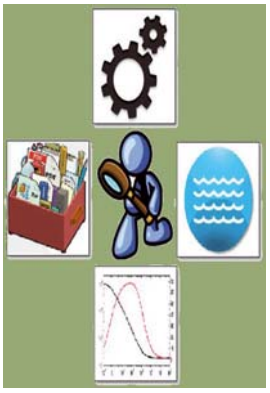
E. Sarrazin



médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 49-50

Critères de jugement pour les essais cliniques dans les maladies neuromusculaires

Ghilas Boussaïd[1,2], Carole Vuillerot[3], Joana Pisco Domingos[4], Antoine Dany[5], Enzo Ricci[6], Laurent Servais[7-9], François Constant Boyer[10]



[1]AFM-Téléthon, Évry, France
[2]UVSQ Inserm U1179, Montigny-le-Bretonneux, France.
[3]L'Escale, Service de Médecine Physique et de Réadaptation Pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France.
[4]UCL, Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital, Londres Royaume-Uni
[5]Université de Bretagne Occidentale UBO - Santé publique, Brest, France.
[6]Instituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Rome, Italie.
[7]I-Motion, Paris, France.
[8]Institut de Myologie, Paris, France.
[9]Faculté de médecine, Université catholique de Louvain UCCL, Bruxelles, Belgique.
[10]Unités de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR), Centre de Références Des Maladies Neuromusculaires Adultes, Hôpital Sébastopol - CHU de Reims, France.

La Société européenne de médecine physique et de réadaptation (ESPRM), en collaboration avec l'AFM-Téléthon (France), a organisé à Vilnius (Lituanie) le 3 mai 2018, lors du congrès Européen de médecine physique et réadaptation, une session scientifique sur les critères de jugements principaux spécifiquement utilisés pour maladies neuromusculaires dans le cadre d'essais cliniques.

Les critères de jugements principaux regroupent l'ensemble des échelles de mesures objectives (IRM, gaz du sang) et subjectives (qualité de vie, ressentis du patient) utilisées dans les essais cliniques de phase III pour démontrer l'effet d'un traitement et/ou d'une technique thérapeutique d'un point de vue clinique afin de justifier l'utilisation de ce traitement et d'obtenir une demande d'autorisation de mise sur le marché. Cependant, dans les pathologies neuromusculaires, l'amélioration ou la stabilisation qualitative d'une fonction motrice est difficile à quantifier. L'objectif principal de cette session était d'identifier les échelles d'évaluations existantes dans les maladies neuromusculaires et de discuter de leur pertinence dans le cadre d'essais cliniques.

Mesure de la fonction motrice

La plupart des maladies neuromusculaires (MNM) entraînent une faiblesse musculaire progressive conduisant à une altération des fonctions motrices. Ce déclin est l'une des principales préoccupations des patients, des parents et des médecins. Ainsi, l'évaluation régulière de la fonction musculaire permet de mesurer les changements dans la pratique clinique et d'évaluer les résultats des interventions thérapeutiques.

Au cours des 30 dernières années, plusieurs échelles ont été développées pour évaluer la fonction motrice chez ces patients atteints de MNM afin d'être utilisées comme mesures de résultats dans des essais cliniques. Ces échelles diffèrent selon la phase d'évolution et la population ciblée. Certaines se concentrent sur la fonction motrice et ne sont utilisées que pendant la phase ambulatoire de la maladie, comme le test de marche de 6 minutes et les tests chronométrés [1]. D'autres peuvent être utilisées chez les patients ambulants et non-ambulants, tels que les performances des membres supérieurs, les *myotools* (outils de mesure de force musculaire et d'évaluation fonctionnelle des membres supérieurs) et les tests de la fonction respiratoire [2, 3]. Enfin, des études chez les patients atteints de FSHD, de DMD, de LGMD2I ou de glycogénose de type 2, ont démontré que l'IRM peut fournir des mesures objectives et quantitatives pour surveiller la progression de la maladie, notamment dans la détection de nouvelles lésions sur les séquences STIR (séquence d'inversion récupération) et par l'accumulation de graisse dans les muscles correspondants. La validité de ces mesures à l'aide d'une IRM a été prouvée par leur degré élevé de corrélation avec les mesures fonctionnelles classiques, la prédiction du déclin fonctionnel étant souvent supérieure [4].

Ces échelles sont supposées être discriminantes (capables de distinguer les patients avec différentes capacités fonctionnelles) et sensibles au changement (capables de détecter les différences dans



Figure 1. ***Session scientifique sur les critères de jugement pour les essais cliniques dans les maladies neuromusculaires.***

les capacités fonctionnelles du patient). Une métrologie rigoureuse et appropriée est alors nécessaire car les estimations approximatives ou l'utilisation d'outils d'évaluation inappropriés ne sont pas plus satisfaisantes. Pour explorer les propriétés métrologiques de ces échelles, plusieurs auteurs ont proposé divers modèles liés à la théorie de la réponse aux items (IRT).

Lors de cette session scientifique, l'accent a été mis sur la mesure de la fonction motrice (MFM) développée à partir de 1998 car elle a été identifiée performante en termes de validité, de fiabilité et de sensibilité aux changements dans différentes populations en utilisant diverses approches mathématiques [5].

Qualité de vie et essais cliniques

Les critères de jugement font référence à des mesures cliniques ou biologiques afin d'évaluer l'efficacité de stratégies thérapeutiques. L'AFM-Téléthon considère que le but d'un traitement actif dans les maladies neuromusculaires est d'améliorer la durée et/ou la qualité de vie des patients. La qualité de vie relative à la santé reflète le jugement que porte le sujet sur sa propre santé qui comporte plusieurs dimensions : physique, émotionnelle, sociale aussi bien que les symptômes dus à la maladie ou au traitement. Les MNM sont des maladies rares et à ce titre elles ont été longtemps négligées. Les mesures rapportées par les patients permettent d'évaluer le bénéfice perçu par les malades concernant leur prise en charge par les services de soins. Les mesures rapportées par les patients sont des indicateurs importants pour juger de l'efficacité des programmes de soins ou de réadaptation fonctionnelle. Pour mesurer la qualité de vie liée à la santé des patients adultes français atteints d'une MNM il n'existait que des outils génériques. L'AFM-Téléthon a financé pendant 10 ans, une étude coordonnée par le Pr Boyer, qui a permis de vérifier la validité des propriétés psychométriques d'une échelle de mesure de la qualité de vie des MNM (QoL-NMD) [6].

Conclusions

Les essais cliniques portant sur les maladies neuromusculaires sont confrontés au défi de mettre en évidence un effet significatif sur une période limitée chez des patients présentant une évolution hétérogène. Des essais récents sur les affections neuromusculaires les plus courantes de l'enfance, l'amyotrophie spinale (SMA) et la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) ont mis en évidence ces difficultés. Pour faire face à ce défi, une tendance générale et récente a été d'augmenter la durée des études, ce qui a un impact direct sur les coûts, sur les patients et sur les charges professionnelles et donc sur l'inclusion. D'autre part, des essais plus longs réduisent les ressources des patients et des chercheurs pour d'autres essais. Une autre stratégie a consisté à mieux comprendre les trajectoires cliniques du patient afin de mieux prédire l'évolution clinique sur une période d'un an. Cette approche a certainement le pouvoir de diminuer le nombre de patients requis, mais se concentre sur des sous-groupes de patients spécifiques, ce qui réduit le nombre de patients « disponibles » pour les essais et affaiblit également la perception de l'efficacité du médicament dans le groupe traité. Enfin, de nombreux progrès ont été réalisés récemment pour identifier des biomarqueurs plus fiables et plus sensibles, ainsi que des résultats cliniques chez les patients ambulants et non ambulants. ◊

Outcomes measures used in clinical trials in neuromuscular diseases

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Domingos J, Muntoni F. Outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: sensitivity to change, clinical meaningfulness, and implications for clinical trials. *Dev Med Child Neurol* 2018 ; 60 : 117.
2. Seferian AM, Moraux A, Canal A, *et al*. Upper limb evaluation and one-year follow up of non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: an observational multicenter trial. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0121799.
3. Brasil Santos D, Vaugier I, Boussaïd G, *et al*. Impact of noninvasive ventilation on lung volumes and maximum respiratory pressures in Duchenne muscular dystrophy. *Respir Care* 2016 ; 61 : 1530-5.
4. Tasca G, Monforte M, Lannaccone E, *et al*. Upper girdle imaging in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e100292.
5. Vuillerot C, Girardot F, Payan C, *et al*. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the motor function measure. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52 : 60-5.
6. Dany A, Rapin A, Lavrard B, *et al*. The quality of life in genetic neuromuscular disease questionnaire: rasch validation of the French version. *Muscle Nerve* 2017 ; 56 : 1085-91.

TIRÉS À PART

G. Boussaïd

médecine/sciences 2018 ; 34 (hors série n° 2) : 51

Glané sur le Web "GLOW"

Jean-Claude Kaplan[1], Antoine Muchir[2]

> Cette nouvelle rubrique est appelée « **GLOW**[1] », contraction de ***GL**eaned **O**n the **W**eb*, car elle concerne une actualité chaude et éclairante, glanée parmi les innombrables « *scoops* » biomédicaux qui inondent la toile. Elle se propose d'élargir l'horizon des lecteurs hors du champ de la stricte myologie. <



[1] Institut Cochin, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France.
[2] Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
jeanclaude.kaplan@gmail.com
a.muchir@institut-myologie.org

Transfert de mémoire *via* des ARN chez le mollusque *Aplysia*

• Bédécarrats A, *et al.* RNA from trained aplysia can induce an epigenetic engram for long-term sensitization in untrained aplysia. *eNeuro* 2018 ; 5(3)e0038-18 : 1-11.
https://doi.org/10.1523/ENEURO.0038-18.2018

Premier pas vers une ovogenèse *ex vivo* chez *Homo sapiens*

• Yamashiro C, *et al.* Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells *in vitro*. *Science* 2018 ; 10.1126/science.aat1674.
https://doi.org/10.1126/science.aat1674

Pouvoir thérapeutique de l'immunothérapie adoptive multiciblée chez une patiente atteinte de cancer du sein métastasé

• Zacharakis N, *et al.* Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* 2018 ; 24 : 724-30.
https://doi.org/10.1038/s41591-018-0040-8

Premiers résultats des essais thérapeutiques dans la chorée de Huntington par destruction ciblée du transcrit du gène *HD* par des oligonucléotides antisens

• Drew L. The big hope for Huntington's. *Nature* 2018 ; 557, S39-41.
https://doi.org/10.1038/d41586-018-05176-z

Découverte d'un mosaïcisme cellulaire produit par des réarrangements génomiques somatiques touchant les CNV[2] au cours de la neurogenèse embryonnaire du cortex cérébral

• Rohrback S, *et al.* Submegabase copy number variations arise during cerebral cortical neurogenesis as revealed by single-cell whole-genome sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; Sep 27. pii: 201812702.
https://doi.org/10.1073/pnas.1812702115

Voir aussi le commentaire suivant :
Thousands of unknown DNA changes in the developing brain revealed by machine learning. 2018 ; Sep 24.
https://medicalxpress.com/news/2018-09-thousands-unknown-dna-brain-revealed.html

Une maladie monogénique curable par traitement pharmacologique : le syndrome de Cloves

• Venot Q, *et al*. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature* 2018 ; 558: 540-6.
http://www.nature.com/articles/s41586-018-0217-9

GLeaned On the Web

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART
J.C. Kaplan

[1] *To glow* : luire.

[2] CNV : *Copy-Number Variation* (https://en.wikipedia.org/wiki/Copy-number_variation).

Agenda

2018

Téléthon	
7-8 décembre 2018 (partout en France)	www.afm-telethon.fr

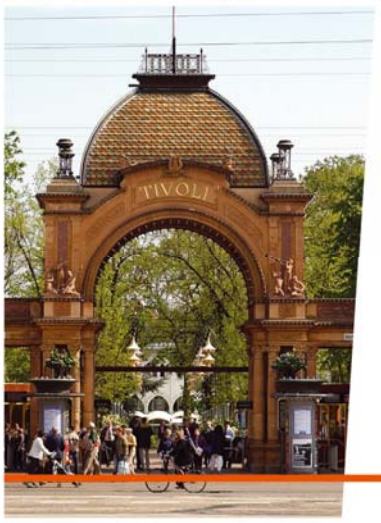
2019

Journée FILNEMUS sur les troubles cognitifs dans les maladies neuromusculaires	
10 janvier 2019 (Paris, France)	www.filnemus.fr
Réunion annuelle de la Société Française de Neuropédiatrie	
16-18 janvier 2019 (Strasbourg, France)	www.sfnp-congres.com
Myology 2019	
25-28 mars 2019 (Bordeaux, France)	www.myology2019.org
11e conférence annuelle sur la recherche translationnelle neuromusculaire	
4-5 avril 2019 (Newcastle, Royaume-Uni)	www.ucl.ac.uk/cnmd/events/translational-research-conference
Journées de Neurologie de Langue française	
16-19 avril 2019 (Lille, France)	www.jnlf.fr/congres-jnlf-2019/mot-du-president
Gordon Research Conference on Muscle Excitation-Contraction Coupling	
19-24 mai 2019 (Lucca, Italie)	www.grc.org/muscle-excitation-contraction-coupling-conference/2019
IDMC 12	
10-14 juin 2019 (Göteborg, Suède)	https://idmc12.org
Colloque asiatique et océanien de myologie (AOMC)	
31 mai-2 juin 2019 (Mumbaï, Inde)	www.aomc.info
École d'Été de Myologie de Paris	
17-22 juin 2019 (Paris, France)	Contact : ja.urtizberea@free.fr
Réunion annuelle de la société du nerf périphérique	
22-26 juin 2019 (Gênes, Italie)	www.pnsociety.com
Conférence annuelle PPMD (Parent Project Muscular Dystrophy)	
27-30 juin 2019 (Orlando, Floride, USA)	www.parentprojectmd.org/get-involved/attend-events/annual-conference
Conférence annuelle Cure SMA	
28 juin-1er juillet 2019 (Anaheim, Californie, USA)	www.curesma.org/get-involved/conference
WMS Annual Meeting	
1-5 octobre 2019 (Copenhague, Danemark)	www.wms2019.com









Registration and abstract submission opens in Autumn 2018

24th International Congress of the World Muscle Society (WMS)

1st - 5th October 2019 · Copenhagen · Denmark

We are delighted to invite you to attend the 24th WMS meeting, which will be held in the heart of Copenhagen in the old Tivoli Garden concert hall and adjoining buildings.

Join us for the opening reception held on Tuesday 1st October in the theatre, Det Ny Teater, located a 5-minute walk from Tivoli gardens. The meeting will follow the long tradition of WMS to facilitate networking and catch up on the latest developments in myology around the world during this 4-day meeting.

The congress venue, Tivoli, is the world's oldest amusement park with a beautiful garden. Tivoli will be closed to the public while WMS is taking place. The venue has very easy access to hotels and the airport, which is only 20 minutes away by train or metro. The Copenhagen Neuromuscular Center at the National Hospital, Rigshospitalet, led by John Vissing, will host and organise this meeting. Contributions about new advances across the neuromuscular field are very welcome. The main thematic topics that will be addressed in the plenary sessions will be:

Main topics:

Metabolic disturbances in neuromuscular diseases

Extra-muscular manifestations of neuromuscular diseases

Advances in the treatment of neuromuscular disorders

Contributions will also be welcome on new advances across the neuromuscular field.

WMS Pre-Congress Teaching Course:
September 30th and October 1st 2019

The 17th WMS course will be held in Copenhagen. Venue TBD. Please note only 45 places are available. Early booking is advised. Registration and further details can be viewed at www.wms2019.com

We very much look forward to welcoming you to Copenhagen!

WMS
World Muscle Society

For further information please contact the congress secretariat at:
info@cap-partner.eu

www.wms2019.com

AFMTÉLÉTHON

LE COMBAT DES PARENTS
LA VIE DES ENFANTS

© - Crédit photo : Kevin Rauzy - AFM1152051

AINCRE
LA MALADIE
C'EST ENFIN POSSIBLE



SUR LES CHAÎNES DE FRANCE TÉLÉVISIONS
ET PARTOUT EN FRANCE

7-8 DÉC. 2018

TELETHON.FR

3637

service gratuit + prix appel

france•tv radiofrance LA POSTE LIONS CLUBS FONDATION EDF