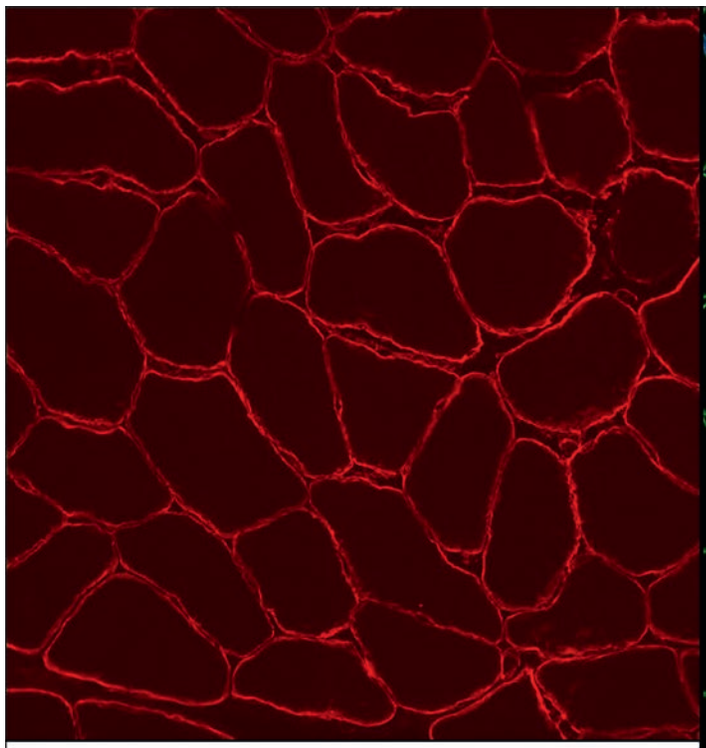
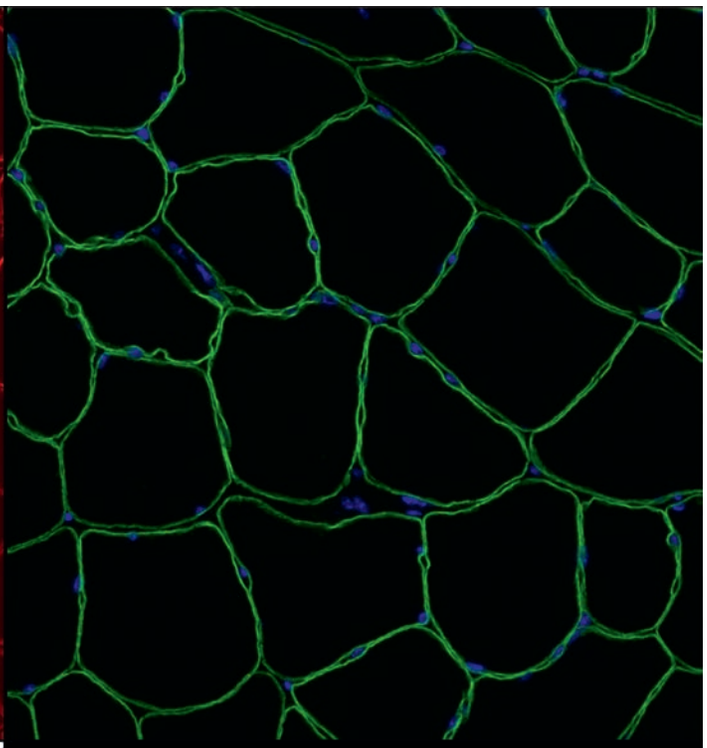
Les cahiers de myologie

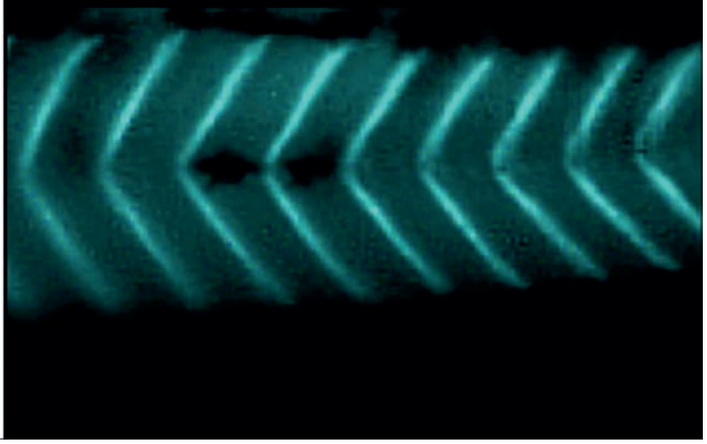
Mise au point :

Quel avenir pour la dystrophine ?

N° **15** - juin 2017







AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

sfm
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

Les cahiers de
myologie

N° 15 JUIN 2017

Rédaction

Directrices de la publication
Gisèle Bonne
Laurence Tiennot-Herment

Directeurs de la rédaction
Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea

Directeurs adjoints de la rédaction
Jean-Claude Kaplan
Guillaume Bassez
Valérie Allamand

Rédactrice en chef
Tuy Nga Brignol

Correspondance

SFM
g.bonne@institut-myologie.org

AFM-Téléthon
BP 59 - 91002 Évry cedex
cahiersdemyologie@afm-telethon.fr

Siège social
Institut de Myologie
75651 Paris cedex 13

Réalisation
EDP Sciences
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex, France
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis, France
www.edpsciences.org

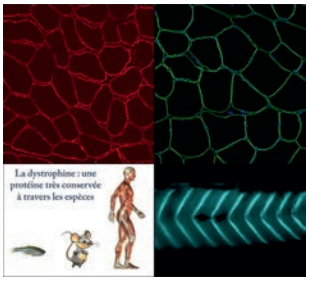
Mise en page
Corlet Imprimeur S.A.
ZI route de Vire
14110 Condé-sur-Noireau, France

Parution
2 numéros/an
ISSN électronique 2496-1558

Réseau des correspondants
Algérie : Meriem Tazir
Allemagne : Werner Stenzel
Argentine : Alberto L. Rosa
Belgique : Peter Van den Bergh
Bénin : Jules Alao
Brésil : Edmar Zanoteli
Canada : Jean-Pierre Bouchard
Chili : Jorge A. Bevilacqua
Chypre : Kyproula Christodoulou
Croatie : Nina Canki-Klein
Espagne : Carmen Navarro
États-Unis : Kevin Flanigan
Finlande : Bjarne Udd
Italie : Corrado Angelini
Japon : Keiko Ishigaki
Liban : André Mégarbané
Maroc : Ilham Slassi
Mexique : Rosa-Elena Escobar
Pérou : Ricardo Fujita
Royaume-Uni : Kate Bushby
Russie : Maria Kovalchuk
Suède : Anders Oldfors
Suisse : Thierry Kuntzer
Tunisie : Fayçal Hentati
Uruguay : Graciela Barros

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine
Serge Braun
Gillian Butler-Browne
Françoise Chapon
Bernard Clair
Jean-Marie Cuisset
Isabelle Desguerre
Claude Desnuelle
Christian Devaux
Denis Duboc
Bruno Eymard
Léonard Féasson
Xavier Ferrer
Luis Garcia
Marcela Gargiulo
Romain Gherardi
Frédéric Gottrand
Emmanuelle Guiraud
Jean-Yves Hogrel
Nathalie Koulmann
Martin Krahn
Leïla Lazaro
France Leturcq
Isabelle Marty
Judith Melki
Nadine Pellegrini
Isabelle Pénisson-Besnier †
Yann Péréon
Jean Pouget
Pascale Richard
François Rivier
Hélène Rivière
Norma Romero
Sandrine Segovia-Kueny
Emmanuelle Uro-Coste
Jean-Thomas Vilquin
Louis Viollet
Karim Wahbi



Quel avenir pour la dystrophine ?
En haut, à gauche : Image de muscle humain
En haut, à droite : Image de muscle de souris
En bas, à droite : Image de zebrafish
En haut à gauche : © Image de muscle humain > Maud Beuvin, Centre de Recherche en Myologie UMRS974
En haut à droite : © Image de muscle de souris > Elisa Negroni, Centre de Recherche en Myologie UMRS974
En bas à droite : © Image de zebrafish > Valérie Allamand, Centre de Recherche en Myologie UMRS974

Les *Cahiers de Myologie* et les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site
www.cahiers-myologie.org

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 3
© L. Tiennot-Herment, publié par EDP Sciences, 2017

Le chemin du médicament dans les maladies neuromusculaires : une nouvelle aventure

Le chemin du médicament, dessiné par les dirigeants de l'AFM-Téléthon dès la fin des années 1980 a été le fondement de la stratégie de notre Association. Étape après étape, avec détermination et conviction, de nombreux obstacles ont été franchis.
Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, il est maintenant possible d'agir en amont, dès l'origine de la maladie neuromusculaire, en corrigeant l'anomalie génétique. La déficience d'une protéine manquante ou anormale pourra ainsi être palliée par un médicament issu de la pharmacologie, de la thérapie cellulaire ou bien de la thérapie génique.

Aujourd'hui, la dernière partie de ce chemin, celle qui va du développement à la mise sur le marché du traitement, est largement amorcée pour bon nombre de maladies. Mais les défis sont multiples, qu'il s'agisse de bioproduction, de mesure de l'efficacité des traitements, des discussions avec les agences réglementaires ou bien d'autres encore…

Toujours fidèle à ses valeurs et à son engagement, l'AFM-Téléthon veut garantir, à toute personne atteinte de maladie neuromusculaire, l'accès aux traitements innovants, avec une mise sur le marché à un prix juste et maîtrisé. Les nouvelles générations doivent enfin connaître le sens du mot GUÉRIR.

Dans le domaine des maladies rares, dont font partie les maladies neuromusculaires, il reste encore de nombreux besoins non satisfaits. Dans l'Union Européenne (UE), l'homologation des médicaments orphelins, l'assistance au protocole et l'autorisation de commercialisation s'inscrivent dans une procédure centralisée. La détermination du prix d'un produit innovant et son remboursement, quant à eux, sont laissés à l'appréciation de chaque État membre. Ces évaluations nationales sont indépendantes les unes des autres et ne sont pas reliées au processus réglementaire centralisé de l'Agence européenne du Médicament (EMA).

Les médicaments innovants neuromusculaires actuellement disponibles ou en passe de l'être sont encore trop peu nombreux.
Depuis 2006, la voie a été tracée par l'enzyme recombinante (Myozyme®) prescrite dans la glycogénose musculaire de type II (maladie de Pompe). Son prix est de 300 000 €/patient/an.
Pour le Spinraza® (ou nusinersen), indiqué dans toutes les formes d'amyotrophies spinales (SMA) aux États-Unis, son prix est de 125 000 USD par ampoule, soit pour une moyenne de 750 000 USD la première année, et la moitié les années suivantes. Dans l'Union Européenne ce produit a obtenu, le 21 avril dernier, un avis technique positif du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) lequel dépend de l'Agence Européenne du Médicament. Bien que l'avis du CHMP ne soit que consultatif, il est très rare que la Commission européenne ne le suive pas. Elle a désormais deux mois pour décider de valider ou non l'autorisation de mise sur le marché européenne (AMM)[1].

Une bonne médication pour les patients atteints de maladie rare doit être une médication à la fois accessible et disponible dans leur pays. Il convient donc de concilier, d'une part, un accès plus large aux médicaments orphelins et, de l'autre, la stabilité des systèmes de santé. Tel doit donc être notre objectif commun : des traitements plus nombreux, plus efficaces, moins coûteux, mais aussi plus rapidement disponibles.
Inscrite pleinement dans le sens de l'histoire de l'AFM-Téléthon, une nouvelle aventure se profile.
Il est donc nécessaire de veiller à ce que les processus d'évaluation de la valeur, de la tarification et du financement reflètent les spécificités des maladies rares et contribuent à la durabilité des systèmes de santé et du développement de l'innovation.
Dans cette ultime étape qui doit transformer les candidats-médicaments en traitements efficaces et accessibles à tous, plus que jamais nous devons faire preuve de détermination. Pour nos enfants, pour nos proches et pour la génération à venir, nous nous devons de réussir !

The new frontier in neuromuscular diseases therapy: clearing the path from drug discovery to clinics

Laurence Tiennot-Herment Présidente de l'AFM-Téléthon

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

NOTE
[1] NDLR : au moment de la mise sous presse, Biogen a annoncé le 01/06/17 avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. http://media.biogen.com/press-release/investor-relations/spinraza-nusinersen-approved-european-union-first-treatment-spinal-

DOI : 10.1051/myolog/201715001

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

SOMMAIRE N° 15 - juin 2017

ÉDITORIAL / *EDITORIAL*

3 **Le chemin du médicament dans les maladies neuromusculaires : une nouvelle aventure**
The new frontier in neuromuscular diseases therapy: clearing the path from drug discovery to clinics
Laurence Tiennot-Herment

CAS CLINIQUES / *CASE REPORTS*

6 **Le *Western-Blot* à la rescousse…**
The Western-Blot *to the rescue…*
Ariane Choumert, Carla Fernandez, Marie-Line Jacquemont, France Leturcq, J. Andoni Urtizberea

10 **Quand le NGS aide à résoudre une énigme diagnostique**
Solving a diagnostic riddle with NGS
Emmanuelle Lagrue, Brigitte Gilbert-Dussardier, Frédéric Bilan

13 **Myopathie de Bethlem : l'imagerie musculaire est la clé du diagnostic**
Bethlem's myopathy: muscle imaging is the key to diagnosis
Tanya Stojkovic

MISE AU POINT / *FOCUS*

17 **Quel avenir pour la dystrophine ?**
What future for dystrophin?
Dominique Mornet, François Rivier

22 **La maladie de Steinert racontée par ceux qui la vivent… À propos de l'étude ASHAM**
Personal tales of Steinert's disease… the ASHAM research study
Anne-Chantal Hardy, Didier Lecordier, Adeline Perrot, Aleksandra Nadaj Pakleza, Armelle Magot, Raphaële Chasserieau, Yann Péréon

PRISE EN CHARGE / *MANAGEMENT*

27 **La kinésithérapie en libéral chez les enfants porteurs de maladies neuromusculaires : *Vous avez dit kiné ? Pourquoi, quand, comment ?***
Private practice of physiotherapy in children with neuromuscular diseases: did you say physiotherapy? Why, when, how?
Stéphanie Gilabert

30 **Intérêt des traitements pharmacologiques symptomatiques des maladies neuromusculaires de l'enfant**
Interest of symptomatic pharmacological treatments in childhood neuromuscular disorders
Jean-Marie Cuisset, Amélie Hamain, Alexandra Binoche, Stéphanie Coopman, Louis Vallée, Sylvie N'Guyen

ESSAIS CLINIQUES / *CLINICAL TRIALS*

34 **Essais cliniques SMA en cours : diverses approches visant différentes cibles**
Ongoing clinical trials in SMA: distinct targets based on distinct approaches
Tuy Nga Brignol

CONTENTS *Number 15 - June 2017*

LU POUR VOUS / *LITERATURE REVIEW*

37 **Génétique/***Genetics*
CMT liée à l'X : importance des mutations dans les régions non codantes du gène *GJB1*
X-linked CMT: importance of mutations in the non-coding regions of the GJB1 gene
Valérie Allamand

38 **Une maladie congénitale du tissu conjonctif unique liée au gène *P4HA1***
A unique congenital disease of connective tissue linked to the P4HA1 gene
Valérie Allamand

39 **Préclinique/***Preclinical studies*
L'inhibition d'expression de DUX4 comme stratégie thérapeutique dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale
Targeting DUX4 expression as a therapeutic strategy for Facioscapulohumeral muscular dystrophy
Jean-Thomas Vilquin

41 **Clinique/***Clinical Research*
Myasthénie auto-immune : quel impact sur la fatigue et la cognition ?
Myasthenia gravis: what impact on fatigue and cognition?
Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE / *MYOLOGY AROUND THE WORLD*

42 **L'Association Italienne de Myologie (AIM) : *Avanti Miologia***
The Italian Association of Myology (AIM): Avanti Miologia
Gabriele Siciliano

CLIN D'ŒIL / *AT A GLANCE*

44 **Le point de vue du « dinosaure émérite »**
Humour : « En avant pour l'édition génomique germinale généralisée ! »
The Emeritus Dinosaur's Viewpoint
Humor: "Brace up for generalized germinal genome editing!"
Jean-Claude Kaplan

INFOS / *NEWS*

49 **7e Journée Francophone Maladie de Pompe : un événement riche et dense**
The 7th French Pompe Disease Day: a rich and dense event
Sylvie Marion

56 **L'Association Positi'F : choix du fauteuil roulant et installation posturale**
Positi'F Association: wheelchair and seating system choice process
Élise Dupitier, Nadine Pelligrini

58 **Yposkesi : une plateforme industrielle pour le développement et la production de thérapies génique et cellulaire dans les maladies rares**
Yposkesi: an industrial platform for the development and production of gene and cell therapies in rare diseases
Tuy Nga Brignol

JSFM 2016 /
THE 14th FRENCH SOCIETY OF MYOLOGY ANNUAL MEETING 2016

60 ***Prix Master 2015 de la SFM***
L'inhibition de l'activité PtdIns 3-kinase : un traitement pharmacologique potentiel de la myopathie myotubulaire
Master Award 2015
PtdIns 3-kinase inhibition: a potential pharmacological treatment for myotubular myopathy
Candice Kutchukian, Ana Buj-Bello, Vincent Jacquemond

63 ***Prix Communications affichées 2016 de la SFM***
Caractérisation des propriétés du courant calcique et de la conductance de fuite dans des fibres musculaires squelettiques de souris exprimant le canal calcique voltage-dépendant muté V876E responsable de la paralysie périodique hypokaliémique de type 1
Posters Awards 2016
Investigation of calcium current properties and leak conductance in mouse muscle fibers expressing the type 1 Hypokalemic Periodic Paralysis V876E mutant calcium channel
Clarisse Fuster, Jimmy Perrot, Christine Berthier, Vincent Jacquemond, Bruno Allard

66 **Diagnostic des myopathies en Afrique de l'Ouest : expérience de quatre pays**
Diagnosis of myopathies in West Africa: experience of four countries
Maroufou Jules Alao, Francis Lalya, Constant Adjien, Marius Adjagba, Simon Azombakin

68 AGENDA / FORTHCOMING MEETINGS

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 6-9
© A. Choumert *et al.*, publié par EDP Sciences, 2017

Le *Western-Blot* à la rescousse...

Ariane Choumert, Carla Fernandez, Marie-Line Jacquemont, France Leturcq, J. Andoni Urtizberea

Le diagnostic étiologique des dystrophies musculaires reste encore problématique, surtout à l'âge adulte. La situation se complique dès lors qu'on est à distance des premiers symptômes et que l'accès à des explorations paracliniques sophistiquées est ou était difficile.

Une observation déjà discutée lors d'une séance du Groupe d'Études en Myologie (GEM) de novembre 2015 (à l'occasion des JSFM de Lyon), est ici rapportée et commentée dans le détail.

Elle concerne deux cousins d'origine mahoraise suivis à la consultation du Centre de Référence neuromusculaire de l'Île de la Réunion (CHU de Saint-Pierre). Originaires de Mayotte, la partie française de l'archipel des Comores récemment devenue département d'outre-mer (DOM), ces deux patients présentent une histoire clinique superposable (*Figures 1 et 2*).

Figures 1 et 2
Les deux cousins atteints d'origine mahoraise présentant un déficit musculaire proximale lentement progressif.

Le propositus a 40 ans. Il a deux frères restés à Mayotte et dont il n'a pas beaucoup de nouvelles. Il y aurait eu dans sa fratrie des enfants décédés en bas âge. Seul un cousin issu de la lignée maternelle, lui aussi installé à la Réunion (dans la région de Saint-Louis) présente des symptômes similaires (cf. infra). Malgré la forte endogamie régnant aux Comores, aucun lien formel de consanguinité n'a pu être établi au sein de cette famille.

Le patient rapporte des troubles moteurs depuis l'adolescence avec des difficultés à la course, à la montée des escaliers, et de façon plus générale une diminution de ses performances en sport. S'en est suivi au fil des ans une amyotrophie significative des deux cuisses plus particulièrement au niveau du muscle quadriceps. L'évolution est décrite comme lentement progressive. Suffisamment progressive et invalidante toutefois pour que le propositus ait recours à un fauteuil roulant à partir de l'âge de 33 ans. Le déficit prédomine alors aux muscles des racines, surtout pelvienne et, dans une moindre mesure, scapulaire. La fonte musculaire est plus marquée au niveau des quadriceps, des muscles des avant-bras et des pectoraux. Elle contraste avec une discrète hypertrophie notée au niveau des mollets et à un degré moindre au niveau de la langue. L'atrophie partielle du biceps brachial fait évoquer une « *boule* » telle que décrite par Michel Fardeau dans les dysferlinopathies. Il n'y a pas ou peu de rétractions musculo-tendineuses (*Figure 3*).

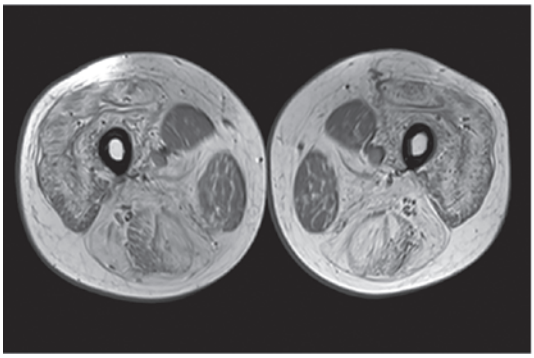
À 38 ans, il est encore capable de se verticaliser et de marcher jusqu'à 500 mètres avec de l'aide. Les quelques examens complémentaires réalisés au début de la maladie ont simplement permis d'affirmer le caractère myopathique des troubles, sans plus de précision. Le taux sérique de la créatine-phospho-kinase (CPK) a été d'emblée élevé, autour de 2 000 unités par litre. En 2002, à l'âge de 26 ans, une biopsie musculaire est réalisée à

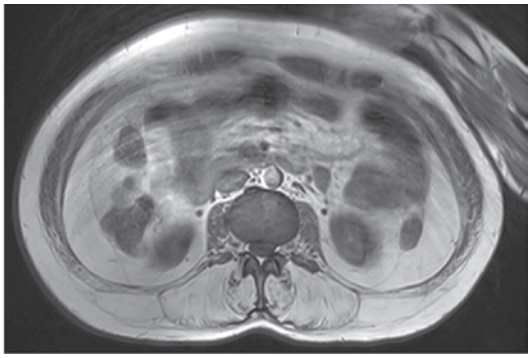
Figure 3
L'aspect en boule du biceps brachial a fait évoquer un moment une dysferlinopathie.

Ariane Choumert
Carla Fernandez
Marie-Line Jacquemont
CHU de Saint-Pierre, La Réunion, France
France Leturcq
CHU Cochin, Paris, France
J. Andoni Urtizberea
Centre de Référence, Hôpital Marin de Hendaye, Filnemus, Hendaye, France

DOI : 10.1051/myolog/201715002

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.





Figures 4 et 5
L'IRM musculaire des membres inférieurs montre des lésions dégénératives déjà très avancées.

St-Denis de la Réunion au niveau du muscle quadriceps gauche. Elle ne révèle que des lésions myopathiques et non spécifiques, tandis que l'immunocytochimie s'avère non concluante. Il existe par ailleurs une discrète diminution de la capacité vitale (74 %), avec un syndrome obstructif associé, le tout étant mis sur le compte de séquelles anciennes d'une dilatation chronique des bronches. Le cardiologue note une légère hypokinésie du ventricule gauche associée à une discrète hypertrophie. Un traitement par IEC va permettre de la stabiliser complètement. L'IRM musculaire est réalisée à un âge assez avancé, à 38 ans, et montre une atteinte diffuse, peu sélective et se révèle non contributive. Seul le muscle couturier (sartorius) est relativement préservé (*Figures 4 et 5*).

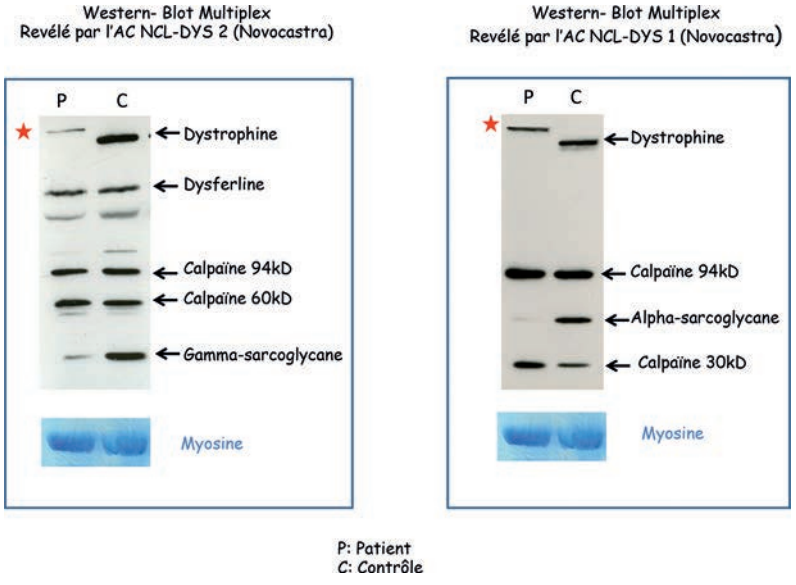
Figures 6 et 7
La gracilité relative de la musculature des mollets avait fait évoquer initialement une myopathie distale de type dysferlinopathie.

Le cousin, âgé de 48 ans, a perdu un frère décédé à l'âge de 16 ans de problèmes supposément d'origine cardiaque. Il a onze demi-frères et sœurs du côté du père qui sont en bonne santé. Il a eu trois enfants qui sont décrits comme bien portants. Les premiers symptômes (fatigue, difficultés à la marche et à monter les escaliers, tiraillements dans les mollets) sont apparus au début de l'adolescence. Le déficit est également proximal. Il a eu recours à un fauteuil roulant à partir de 45 ans mais est encore capable de faire quelques pas avec un déambulateur. L'amyotrophie est assez diffuse et les rétractions tendineuses peu développées. On ne note pas d'atrophie sélective du biceps brachial. Le galbe des mollets est plutôt fin (*Figures 6 et 7*). Il existe une atteinte des membres supérieurs (réduction de l'abduction à 60°) mais sans décollement manifeste des omoplates. Le taux de CPK est comparable à celui de son cousin, autour de 2 à 3 000 unités par litre. Le bilan cardiaque est rassurant, y compris en échographie, tout comme le bilan respiratoire. Le patient a eu deux biopsies musculaires dont la dernière en 2001. Un doute existait concernant l'intensité du marquage les anticorps DYS 2 et DYS3 dirigés contre la dystrophine. Un ré-examen des lames en métropole à l'aide de techniques immunologiques plus sensibles (de type DAB) a toutefois conclu à la normalité des immunomarquages contre les trois épitopes de la dystrophine, permettant ainsi d'écarter l'hypothèse d'une dystrophinopathie.

Ces deux patients issus de la même famille ont été vus à plusieurs reprises lors de missions neuromusculaires venant de métropole. Le diagnostic de dysferlinopathie, suggéré par l'histoire, la clinique et la présence d'une atrophie bicipitale sélective, a longtemps été évoqué jusqu'au moment où l'analyse complète du gène *DYSF* et la normalité des immunomarquages contre cette dernière a permis d'éliminer formellement cette hypothèse. Les quatre gènes codant les différentes sarcoglycanes ont aussi été séquencés, également en vain. De même pour le gène *LMNA* du fait de la possible association avec un phénotype cardiaque.

Dans la situation d'impasse dans laquelle cette famille se trouvait, et en préalable à d'éventuelles études de séquençage de gènes à haut débit, une nouvelle biopsie musculaire a été proposée au propositus. Réalisée au niveau d'un deltoïde, celle-ci a montré des lésions assez peu spécifiques faites d'inégalité de calibre des fibres, d'internalisations nucléaires et de fibres musculaires, assez peu nombreuses, en nécrose-régénération. Les immunomarquages standards pour la dystrophine et les autres protéines membranaires se sont à nouveau avérés normaux. Seule était noté une discrète sur-expression de l'utrophine.

L'élucidation du diagnostic est finalement venue du *Western-Blot*. Réalisé à l'hôpital Cochin sur un fragment musculaire transféré depuis l'Ile de la Réunion, cette méthode basée sur la migration des protéines en fonction de leur poids moléculaire, a objectivé une réduction de la quantité de dystrophine mais surtout une augmentation de taille de la protéine rendant hautement probable le diagnostic de dystrophinopathie. À noter que les sarcoglycanes étudiés sur ce même *Western-Blot* dit multiplex étaient également légèrement diminués, un phénomène secondaire bien connu et souvent observé dans les dystrophinopathies primitives. Une analyse par PCR Multiplex semi-quantitative du gène *DMD* (MLPA) est venue confirmer cette hypothèse en mettant en évidence une duplication en phase, respectant donc le cadre de lecture, d'une région allant des exons 14 à 29. Les deux cousins sont bien porteurs de la même duplication et une analyse de ségrégation est cours dans le reste de la famille (*Figures 8 et 9*).



Figures 8 et 9
Images du *Western-Blot* où l'on visualise parfaitement la diminution de taille du signal de la dystrophine.

Discussion

Cette observation est riche d'enseignements à plus d'un titre. Elle démontre d'abord l'intérêt du *Western-Blot* dans l'évaluation des dystrophies musculaires, surtout dans la myopathie de Becker où l'mmunomarquage sur coupes congelés est parfois pris en défaut. Cette technique semi-quantitative n'est toutefois pas systématiquement demandée *a fortiori* si les lésions primitives paraissent bénignes ou peu importantes. Elle est difficilement envisageable en routine

dans le contexte des Centres de Référence neuromusculaires ultramarins car elle nécessite, pour parvenir aux quelques laboratoires métropolitains qui la proposent, que le fragment de muscle voyage congelé.

Dans le cas présent, l'attention aurait dû être plus attirée par la cardiomyopathie présente chez l'un des deux cousins. Il est vrai que celle-ci est apparue plus tardivement dans l'évolution. Le lien de causalité avec le décès prématuré d'un des frères du cousin âgé de 16 ans reste et restera purement spéculatif. À notre connaissance, la cardiomyopathie dans la BMD est rarement aussi précoce et évolutive.

L'imagerie n'a pas été ici très contributive du fait du stade avancé des lésions mais dans d'autres circonstances, elle peut s'avérer très utile.

La duplication du gène *DMD* identifiée dans cette famille (duplication des exons 14-29) a déjà été rapportée dans la base de données française UMD-DMD (www.umd.be/DMD/). Trois patients au moins y sont répertoriés avec à chaque fois un phénotype BMD. L'un d'entre eux a bénéficié d'une transplantation cardiaque.

La myopathie de Becker est souvent source d'erreurs diagnostiques. Elle peut être confondue avec l'ensemble, très hétérogène cliniquement et génétiquement, des dystrophies musculaires dite des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy* en anglais) La variabilité du phénotype Becker à l'intérieur d'une même famille, voire d'une même fratrie, reste également fréquente. Le fait que le cousin plus âgé soit, à 48 ans, encore indemne de toute atteinte cardiaque en est la preuve.

À l'heure actuelle, et faute d'avoir recours à une biopsie musculaire d'emblée, on aurait tendance, devant une histoire clinique de la sorte (déficit musculaire proximal, élévation franche des CPK, atteinte cardiaque même minime, généalogie compatible avec une transmission récessive liée au chromosome X), à prescrire d'emblée une étude gène *DMD* en MLPA suivie, en cas de négativité, d'une étude sur un panel de gènes associant myopathie et atteinte cardiaque. Dans les situations d'impasse diagnostique, le recours au *Western-Blot* s'avère bien utile et permet d'explorer plusieurs pistes étiologiques à la fois. Le *Western-Blot* reste néanmoins une méthode difficilement exportable, surtout dans des centres où l'activité de biopsie musculaire est faible [1, 2].

Il convient aussi de rappeler que même dans un environnement fortement endogamique, la dystrophie musculaire la plus fréquente reste la myopathie de Duchenne et, avec une fréquence moindre, à la myopathie de Becker.

La découverte du gène causal au sein de cette famille va enfin permettre de prodiguer un conseil génétique éclairé et fiable. Un dépistage des patients à risque au niveau cardiaque permettra de mieux prévenir les complications et le cas échéant de les traiter [3]. De manière générale, les transmettrices BMD peuvent en effet, de manière générale, être à risque de présenter une cardiomyopathie. Dans cette famille, et fort heureusement pour elles, les deux mères respectives des deux cousins sont décrites comme bien portantes.

The *Western-Blot* to the rescue…

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Leturcq F, Tuffery-Giraud S. Genetics and molecular aspects of dystrophinopathies. *Arch Pediatr* 2015 ; 22 (suppl 1) : 12S3-11.
2. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, *et al.* Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of *DMD* mutations. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 499-504.
3. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 2016 ; 53 : 145-51.

HISTORIQUE

Duchenne de Boulogne : sa vie et son œuvre
à découvrir et redécouvrir…

- Une intervention du Pr Michel Fardeau
lors des XXIX[es] Entretiens Annuels de la Fondation Garches (17 et 18 novembre 2016)
au Conseil départemental des Hauts-de-Seine - Hôtel du Département - Nanterre.
http://entretiens-garches.webconf.tv/conf/histoire-de-la-myopathie-de-duchenne-de-boulogne.html

- Un article publié dans le n° 1 des Cahiers de myologie - Octobre 2009 (pages 6-11).
http://www.sfmyologie.org/cahiers/01/index.htm

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 10-12
© E. Lagrue *et al.*, publié par EDP Sciences, 2017

Quand le NGS aide à résoudre une énigme diagnostique

Emmanuelle Lagrue, Brigitte Gilbert-Dussardier, Frédéric Bilan

L'amyotrophie spinale proximale prédominant aux membres inférieurs (ou SMA-LED pour *spinal muscular atrophy with lower extremities predominance*) est une forme rare de SMA, le plus souvent secondaire à une mutation du gène *DYNC1H1*. Ce gène code pour les chaines lourdes du complexe dynéine responsable du transport rétrograde de la synapse vers le corps cellulaire neuronal. Le spectre phénotypique des mutations du gène *DYNC1H1* est vaste, mais l'association d'une pathologie neurologique périphérique (SMA-LED ou maladie de Charcot Marie Tooth de type 2) à une atteinte neurologique centrale (déficience cognitive avec ou sans malformation corticale) peut guider le clinicien.

Observation

Le jeune M., âgé de 5 ans, est le troisième enfant d'une fratrie de trois, issu de parents jeunes, non apparentés (mère d'origine française, père d'origine franco-américaine), et sans antécédents familiaux. Il n'est pas noté de difficultés conceptionnelles. L'accouchement a été eutocique, au terme d'une grossesse physiologique. La biométrie de naissance était normale. Un décalage de développement a été noté à partir du deuxième semestre de vie avec : des retournements dorso-ventral et ventro-dorsal acquis à 9-10 mois, une station assise stable à 12 mois, une mise assis à 15 mois, une marche libérée à 31 mois, et une absence de langage à 36 mois. Ce tableau de déficience intellectuelle globale amène à une évaluation en génétique à l'âge de 3 ans. L'examen clinique est alors peu contributif. On note néanmoins des particularités faciales (fentes palpébrales orientées en bas et dehors, nez bulbeux, narines antéversées, philtrum long, lèvre supérieure fine, oreilles de grande taille) mais qui n'orientent pas vers une origine génétique donnée. Des investigations paracliniques sont alors décidées et comprennent un bilan morphologique (fond d'œil et lampe à fente, échographie abdominale, IRM cérébrale), un dosage des enzymes musculaires, une recherche de fragilité de l'X, et une *CGH-array* pour dépister d'éventuels remaniements chromosomiques. Ces examens mettront en évidence une myopie à -7 dioptries et une bifidité rénale, sans pouvoir établir l'étiologie de la déficience cognitive. L'évolution se fait secondairement vers l'apparition d'une fatigabilité musculaire avec des chutes notées à partir de 3 ans et demi, ces nouveaux éléments motivant une demande d'évaluation neuromusculaire dans notre centre de référence. Lors de la première consultation, l'examen morphologique retrouve les particularités faciales déjà connues. L'auscultation cardiopulmonaire, la palpation abdominale, l'aspect des organes génitaux et de la peau sont habituels. Sur le plan neuromoteur, il existe une amyotrophie marquée des quadriceps et ischio-jambiers ainsi qu'une amyotrophie plus modérée des mollets. On ne note pas de myotonie, d'atteinte faciale, ou de phénomène de *rippling* (*Figure 1*). On note un syndrome pyramidal des membres inférieurs (hypertonie spastique, réflexes rotuliens et achilléens vifs, polycinétiques, et trépidation épileptoïde). Dans le contexte de suspicion de maladie neuromusculaire, les investigations sont reprises. Les IRM médullaire et musculaire, l'échographie cardiaque et les épreuves fonctionnelles respiratoires s'avèrent normales. De même, l'EMG ne montre pas d'anomalie ni en neurographie, ni en myographie, et il n'y a pas non plus d'atteinte de la jonction neuromusculaire. Du fait de l'impasse diagnostique, et dans l'hypothèse d'une maladie d'origine génétique, une étude en NGS (séquençage à haut débit de l'exome entier) est alors demandée chez le *propositus* et ses deux parents (étude de trio). La présence à l'état hétérozygote de la variation c3188C>T au niveau de l'exon 13 du gène *DYNC1H1* permet d'affirmer le diagnostic de SMA-LED. La mutation est survenue *de novo*, n'est pas répertoriée dans les bases de données, et est considérée comme pathogène par les logiciels de prédiction.

Commentaire

Le rôle principal du complexe dynéine est le transport rétrograde (de la synapse vers le corps cellulaire neuronal) des organelles, y compris les mitochondries [1]. Ses rôles complémentaires sont multiples : organisation du fuseau mitotique, positionnement du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi

Emmanuelle Lagrue
Service « Neuropédiatrie et Handicaps » et Consultation Neuromusculaire, CHRU de Tours, Inserm UMR930 et Université François Rabelais de Tours, France
Brigitte Gilbert-Dussardier
Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, France
Frédéric Bilan
Laboratoire de génétique, CHU de Poitiers, France

DOI : 10.1051/myolog/201715003

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

Figure 1
Aspect de SMA-LED avec amyotrophie marquée des membres inférieurs atteignant l'ensemble de l'axe jambier (quadriceps, ischio-jambiers, gastrocnémiens).
Des particularités faciales sont également notées chez notre patient.

et du noyau dans le corps cellulaire, autophagie et maintenance des endosomes. Le gène *DYNC1H1* code les chaînes lourdes du complexe dynéine, qui s'homodimérisent en N terminal (*tail domain*) et recrutent les chaines intermédiaires, légères intermédiaires et légères, responsables quant à elles de la sélectivité pour les molécules transportées (*Figure 2*) [2]. *DYNC1H1* constitue donc un gène primordial au sein du système nerveux central et périphérique, expliquant la variabilité phénotypique en cas de mutation. *DYNC1H1* est ainsi impliqué chez l'homme dans la survenue de malformations corticales, dans une forme axonale de CMT (CMT 2O) et dans des cas de SMA-LED. Il est intéressant de noter que d'autres gènes intervenant dans le transport rétrograde, tel que ceux codant des kinésines, ont déjà été impliqués dans des phénotypes similaires [3, 4].

Concernant les modèles animaux, on observe que le *knock-out* homozygote de *DYNC1H1* n'est pas viable chez la souris en raison d'un trouble massif du développement cérébral. En cas de mutation stop localisée hors du domaine de dimérisation des chaines lourdes (laquelle entraine traditionnellement un CMT axonal chez l'homme), les atteintes sont variées avec trois modèles distincts. La souris *Loa* (legs at odd angles) présente une atteinte des neurones moteurs et sensitifs proprioceptifs [5], tandis que la souris *Cra1* (*Cramping1*) a des jonctions neuromusculaires pathologiques [6], et que la souris *Swl* (*Sprawling*) présente une neuropathie sensitive et une perte des fuseaux neuromusculaires [7], ce qui en fait des modèles robustes en recherche préclinique. La situation est plus complexe pour le modèle murin SMA-LED. Les souris avec mutation ponctuelle dans le *tail domain* de *DYNC1H1* présentent en effet l'association d'une atteinte périphérique (de type sensitive) et centrale, mais cette atteinte centrale est non corticale (atteinte striatale). Ce modèle murin de SMA-LED a néanmoins pu apporter des informations nouvelles, en particulier sur la présence d'une atteinte mitochondriale. Il a ainsi été prouvé la survenue d'altérations morphologiques mitochondriales et d'une perte de la mitofusine 1 en particulier, soulignant là encore la physiopathologie commune avec les CMT axonaux par mutation du gène *MFN2* [8].

Chez l'homme, la publication princeps de Weedon *et al.* [9] a prouvé en 2011 l'implication de *DYNC1H1* dans une large famille multiplex comprenant 23 patients sur quatre générations atteints de CMT axonal. Le phénotype rapporté était celui d'un CMT « classique » (décalage des acquisitions motrices initiales, atteinte distale avec pieds creux, atteinte rare aux membres supérieurs, maintien d'une ambulation à l'âge adulte) avec néanmoins des éléments inhabituels chez certains sujets, tel que la persistance des réflexes ou de la proprioception, une prédominance proximale voire scapulaire du déficit moteur, ou enfin des éléments cérébelleux. Un an plus tard, Harms *et al.* [10] élargit le phénotype aux SMA-LED à transmission dominante, avec comme éléments phénotypiques un début dans l'enfance, voire congénital, une atteinte

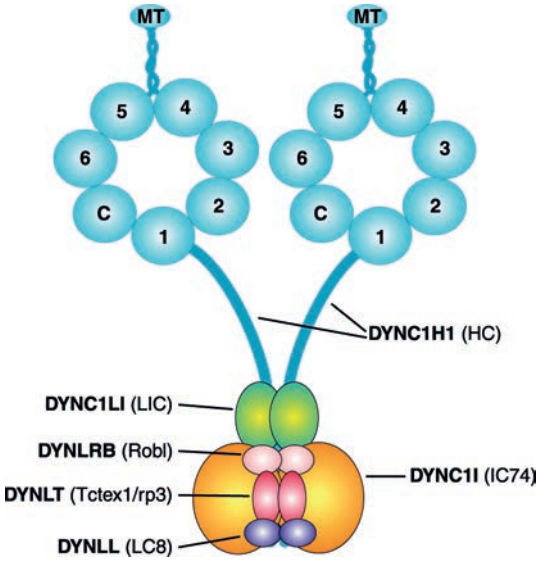


Figure 2
Structure du complexe dynéine selon Pfister *et al.* (PLos Genet, 2006).
L'extrémité C-terminale représente le domaine moteur d'hydrolyse d'ATP. Les chaines lourdes codées par DYNC1H1 s'homodimérisent à l'extrémité N-terminale où elle se lient aux autres chaines du complexe (codées par *DYNC1LI, DYNC1I, DYNLRB, DYNLT, et DYNLL*).

à prédominance proximale, peu évolutive dans le temps, et associée dans 30 % des cas à une déficience intellectuelle sans malformation corticale. L'association à de possibles malformations corticales (le plus souvent de type polymicrogyrique) sera ensuite validée dans d'autres observations [11, 12], tout comme l'implication du premier motoneurone avec présence d'une paraparésie spastique, comme observé chez notre patient [13]. Enfin, on notera la coexistence possible à une cataracte plus récemment décrite, qu'elle soit congénitale [14] ou acquise [15].

En conclusion, le phénotype des dynéinopathies par mutation du gène *DYNC1H1* ne cesse de s'élargir. Dans le contexte du SMA-LED, il faut savoir suspecter une telle étiologie devant l'association d'une pathologie neuromusculaire neurogène, prédominant volontiers aux membres inférieurs, le tout associé à une atteinte centrale. Rappelons que d'autres gènes de SMA-LED ont été rapportés comme le gène *BICD2* et que de façon générale, de tels tableaux cliniques peuvent rentrer dans le champ plus vaste des amyotrophies spinales distales. Si besoin en était, cette observation prouve à nouveau l'intérêt et la puissance du NGS dans la résolution de situations diagnostiques difficiles.

Solving a diagnostic riddle with NGS

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

RÉFÉRENCES

1. Hafezparast M, Klocke R, Ruhrberg C, *et al.* Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport. *Science* 2003 ; 300 : 808-12.
2. Pfister KK, Shah PR, Hummerich H, *et al.* Genetic analysis of the cytoplasmic dynein subunit families. *PLoS Genet* 2006 ; 2 : e1.
3. Gentil BJ, Cooper L. Molecular basis of axonal dysfunction and traffic impairments in CMT. *Brain Res Bull* 2012 ; 88 : 444-53.
4. Poirier K, Lebrun N, Broix L, *et al.* Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 639-47.
5. Deng W, Garrett C, Dombert, *et al.* Neurodegenerative mutation in cytoplasmic dynein alters its organization and dynein-dynactin and dynein-kinesin interactions. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 39922-34.
6. Courchesne SL, Pazyra-Murphy MF, *et al.* Neuromuscular junction defects in mice with mutation of dynein heavy chain 1. *PLoS One* 2011 ; 6 : e16753.
7. Chen XJ, Levedakou EN, Millen KJ, *et al.* Proprioceptive sensory neuropathy in mice with a mutation in the cytoplasmic Dynein heavy chain 1 gene. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 14515-24.
8. Burté F, Carelli V, Chinnery PF, *et al.* Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2015 ; 11 : 11-24.
9. Weedon MN, Hastings R, Caswell R, *et al.* Exome sequencing identifies a DYNC1H1 mutation in a large pedigree with dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet* 2011 ; 89 : 308-12.
10. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, *et al.* Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology* 2012 ; 78 : 1714-20.
11. Fiorillo C, Moro F, Yi J, *et al.* Novel dynein DYNC1H1 neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development. *Hum Mutat* 2014 ; 35 : 298-302.
12. Scoto M, Rossor AM, Harms MB, *et al.* Novel mutations expand the clinical spectrum of DYNC1H1-associated spinal muscular atrophy. *Neurology* 2015 ; 84 : 668-79.
13. Strickland AV, Schabhüttl M, Offenbacher H, *et al.* Mutation screen reveals novel variants and expands the phenotypes associated with DYNC1H1. *J Neurol* 2015 ; 262 : 2124-34.
14. Gelineau-Morel R, Lukacs M, Weaver KN, *et al.* Congenital cataracts and gut dysmotility in a DYNC1H1 dyneinopathy patient. *Genes (Basel)* 2016 ; 7 : 85.
15. Hertecant J, Komara M, Nagi A, *et al.* A novel de novo mutation in DYNC1H1 gene underlying malformation of cortical development and cataract. Meta Gene 2016 ; 9 : 124-7.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 13-16
© T. Stojkovic, publié par EDP Sciences, 2017

Myopathie de Bethlem : l'imagerie musculaire est la clé du diagnostic

Tanya Stojkovic

Les myopathies liées au collagène de type VI (COLVI) regroupent deux grandes entités : la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (UCMD) et la myopathie de Bethlem (BM). Elles sont secondaires à des anomalies d'expression du COLVI, une protéine ubiquitaire de la matrice extracellulaire. Le COLVI est formé d'un hétérotrimère composé de 3 chaînes (α1, α2 et α3), ces dernières étant sous la dépendance de trois gènes : *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3* [1, 2]. BM et UCMD sont en rapport direct avec des mutations survenant dans un de ces trois gènes.

Observation : un cas longtemps resté sans solution

Deux patients issus d'une même fratrie, frère et sœur, sont adressés en consultation de pédiatrie pour une faiblesse motrice.

Le patient (II1) est né à terme. Les parents notent à l'âge de 5 ans une marche dandinante et des difficultés à la course, pour les sauts. Une rétraction des tendons d'Achille apparaît à 11 ans, l'enfant marchant alors sur la pointe des pieds. Il est dispensé de sport. Ces rétractions s'étendent au cours de l'adolescence aux coudes, aux genoux et aux poignets.

L'examen clinique à 20 ans révèle un déficit moteur proximal et à moindre degré distal des quatre membres associé à des rétractions des chevilles, des genoux, des coudes, des poignets et des doigts (fléchisseurs). Le rachis est raide, la distance main-sol étant de 10 cm. L'examen des nerfs crâniens, de la sensibilité est normal ainsi que l'évaluation cognitive. La peau est fine et granuleuse. Le patient est ambulatoire mais utilise la rampe pour les escaliers. L'évolution clinique est ensuite lentement progressive et tend vers une accentuation de la faiblesse motrice axiale et proximale. Toutefois le patient demeure ambulatoire à l'âge de 45 ans.

Sa sœur cadette (II2), née à terme, a eu également des difficultés en sport, apparues très précocement dans l'enfance. À 13 ans, sont notées des rétractions achilléennes, suivies à 15 ans par des rétractions des coudes, des doigts et des poignets. Le rachis est souple dans sa globalité. À 20 ans, le déficit moteur est très modéré, les muscles étant cotés 4/5 en proximal. L'examen de la peau est normal. La patiente est ambulatoire sans limitation du périmètre de marche. À 35 ans, on note une accentuation de la fatigabilité et du déficit moteur des muscles proximaux aux membres inférieurs. Le périmètre de marche sans aide se réduit aux alentours de 500 mètres.

Les examens paracliniques comportent un dosage de CPK évalué à 500 UI/L en moyenne, une biopsie musculaire révélant un aspect de dystrophie musculaire. Les immunomarquages pour les protéines membranaires y compris la mérosine, sont normaux. L'analyse des gènes de la calpaïne, de la lamine A/C est normale. L'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme sont normaux. Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent une capacité vitale normale chez la patiente II2 et une réduction de 27 % par rapport à la valeur théorique pour le patient II1.

Ces deux patients ont un examen clinique et une imagerie musculaire (*Figure 1*) compatible avec une myopathie liée au collagène VI : rétractions précoces, imagerie montrant une atrophie graisseuse en périphérie des muscles vastes (flèches) et une atrophie graisseuse centrale du muscle droit antérieur réalisant une encoche (flèche, patient II1). On

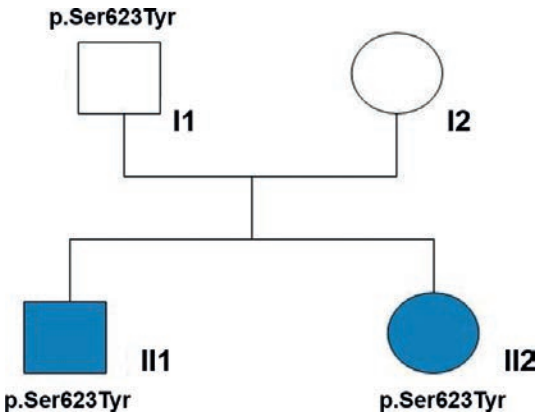


Figure 1
Ségrégation du variant *COL6A2* p.Ser623Tyr en 2008.

Tanya Stojkovic
AP-HP, G-H
Pitié-Salpêtrière
Centre de référence
des maladies
neuromusculaires Paris Est
Bâtiment Babinski
Paris, France
tanya.stojkovic@
psl.aphp.fr

DOI : 10.1051/myolog/201715004

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

note cependant que le patient II1 a une atteinte plus sévère des muscles de la cuisse par rapport à sa sœur dont le phénotype est plus modéré. L'IRM musculaire de cette dernière ne montre qu'un liseré fin d'involution graisseuse situé en périphérique du muscle vaste externe (flèches). Le diagnostic de myopathie de Bethlem est d'ailleurs évoqué très tôt au cours de leur suivi. La sécrétion du collagène VI sur fibroblastes est diminuée. L'analyse moléculaire des gènes *COL6A1-3* (extrait à partir des ARN messagers des fibroblastes) révèle alors un variant p.Ser623Tyr sur le gène *COL6A2* identifié chez les deux patients II1, II2 (*Figure 2*) et chez leur père (I1). Or, l'examen clinique des parents âgés respectivement de 65 et 63 ans, ne révèle aucun déficit moteur, ni aucune rétraction. Les taux de CPK sont normaux chez les parents.

Dès lors, si on considère que le diagnostic de BM reste valide, l'hypothèse d'une seconde mutation passée inaperçue paraît alors la plus plausible. En effet, les données d'examen clinique et l'arbre généalogique suggèrent une transmission autosomique récessive. Une étude d'exome est alors réalisée dans cette famille à la recherche d'une seconde mutation du gène *COL6A2* pouvant valider l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive. Aucun nouveau variant n'est identifié dans les gènes *COL6A1, COL6A2 et COL6A3*. Il n'y a pas d'autre gène candidat retenu.

En 2015, le père (I1), âgé de 73 ans, sous statines depuis plusieurs années pour une coronaropathie, se plaint de l'installation insidieuse depuis 18 mois d'une faiblesse motrice des membres inférieurs, rendant la montée des escaliers difficile sans rampe. Il ne peut se relever de la position accroupie. L'examen clinique confirme le déficit moteur proximal des membres inférieurs (psoas, fessiers côtés à 3/5). On note une cyphose. Le périmètre de marche est d'un kilomètre avec une canne.

Les examens paracliniques montrent des CPK normales, et l'absence d'anticorps anti-myosites y compris contre l'anti-HMG-CoA réductase. La biopsie musculaire révèle un aspect de dystrophie musculaire sans aucun élément inflammatoire. L'imagerie musculaire (*Figure 3*) des cuisses montre une atrophie graisseuse intéressant le pourtour des vastes externes (flèches). Cette imagerie est similaire à celle de son fils (II1).

La mère (I2) n'a aucune plainte motrice et l'examen des fonctions motrices est normal.

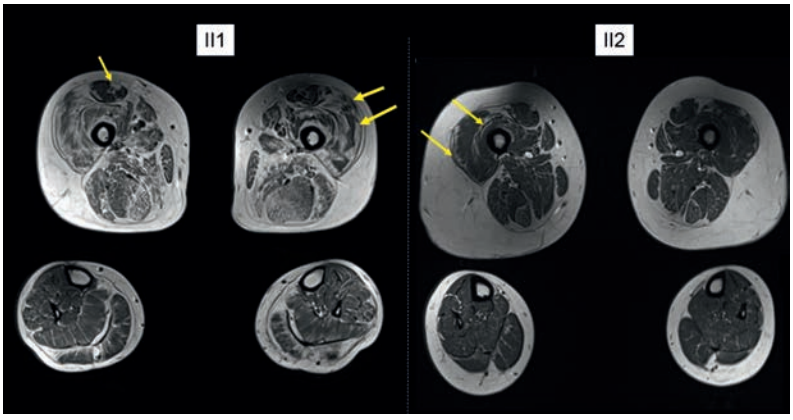


Figure 2
Imagerie musculaire des membres inférieurs des individus II1 et II2.

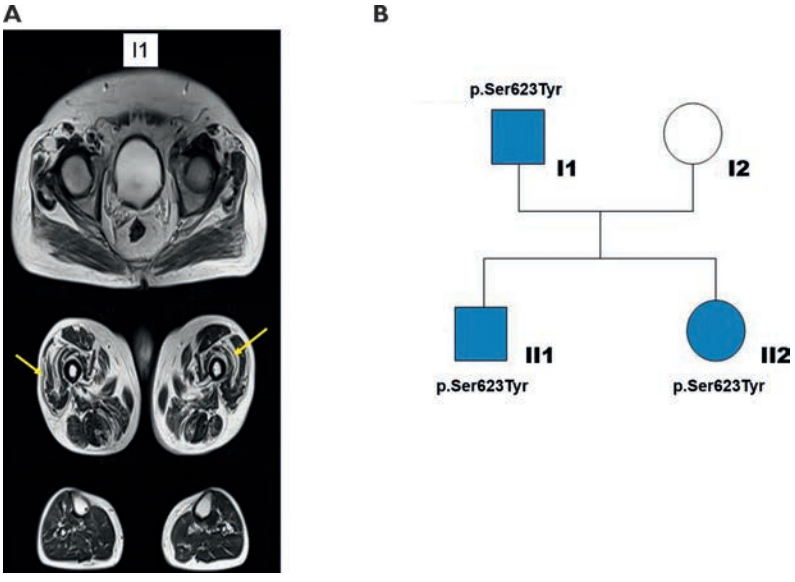


Figure 3
Conclusions obtenues en 2016. A) Imagerie musculaire, B) Ségrégation de la mutation *COL6A2*.

L'imagerie musculaire permet ainsi dans cette famille de conclure à l'implication du variant p.Ser623Tyr du gène *COL6A2* dans la pathogénicité de la myopathie des patients I1, II1 et II2.
Cette mutation faux-sens touche le premier domaine C-terminal de la protéine, et perturbe plus particulièrement un motif dit MIDAS (*metal ion-dependent adhesion site motif*), important pour la liaison à des partenaires, ce qui plaide en faveur de son caractère pathogène.

Discussion

Bien que décrites à l'origine comme des entités distinctes, il existe un continuum clinique entre myopathie d'Ullrich (UCMD et myopathie de Bethlem (BM) faisant apparaître un troisième phénotype clinique lié au COLVI, correspondant aux formes dites intermédiaires aussi appelées soit « UCMD bénin » soit « Bethlem sévère ». La fréquence de ces myopathies semble se positionner en quatrième place des myopathies après la myopathie de Duchenne, la myopathie facioscapulohumérale, la maladie de Steinert et les dystrophies des ceintures avec déficit en alpha-dystroglycane.
Les myopathies liées au COLVI sont dues à des mutations dans un des trois gènes codant les chaînes du collagène VI. Ces mutations entraînent soit une perte de fonction (transmission autosomique récessive), notamment dans les cas d'UCMD et plus rarement de BM, soit un effet dominant-négatif. Ces dernières sont majoritaires, avec respectivement plus de 50 % et 90 % pour les UCMD (néo-mutations) et les BM [1].

Le diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques (A) et paracliniques (B, C, D, G +/- E, F) caractéristiques.

1. Le phénotype

Le trépied commun aux UCMD et BM :

- Faiblesse musculaire à prédominance proximale,
- Rétractions précoces et hyperlaxité plus ou moins importante,
- Anomalies cutanées = chéloïdes, peau granuleuse fine.

L'UCMD est caractérisée par une hypotonie néonatale et un retard des acquisitions motrices. Un torticolis et une luxation congénitale de hanche peuvent être observés. L'examen clinique note des rétractions articulaires proximales et distales, associées à une hyperlaxité des articulations distales et parfois proximales. Certains enfants atteints peuvent toutefois acquérir la capacité de marcher de façon indépendante, mais la progression de la maladie se traduit souvent par une perte ultérieure de la marche. Une insuffisance respiratoire précoce et sévère grevant le pronostic vital peut nécessiter une assistance respiratoire au cours de la première ou deuxième décade. Par contre, il n'existe aucune altération des capacités cognitives et l'imagerie cérébrale est normale.
La BM est caractérisée par une faiblesse des muscles proximaux et des rétractions le plus souvent des articulations distales et à moindre degré des proximales (fléchisseurs des doigts, coudes et chevilles). Les signes cliniques peuvent apparaître dans la période néonatale sous forme d'une hypotonie, d'un torticolis, dans la petite enfance (faiblesse musculaire et rétractions), ou à l'âge adulte (faiblesse proximale, rétractions distales des chevilles, tendons d'Achille, coudes, articulations interphalangiennes distales et proximales, poignets). En raison de la progression lente mais continue de la maladie, deux tiers des patients de plus de 50 ans nécessitent une aide pour marcher. Une insuffisance respiratoire restrictive peut apparaître notamment lorsque le handicap fonctionnel s'accentue, menant parfois à une ventilation nocturne [3].

2. L'imagerie musculaire

L'imagerie musculaire est d'une aide précieuse au diagnostic de myopathie liée au collagène VI. Elle s'inscrit dans la démarche diagnostique de ces myopathies rétractiles. En effet, en imagerie musculaire, l'involution graisseuse (visible sous la forme d'une hypodensité au scanner ou hypo-intense en T1 en IRM) débute à la périphérie des muscles, notamment des muscles de la cuisse (vaste externe) et de la jambe (soléaire, gastrocnémiens). Cette couronne hypodense souligne le contour des muscles de façon très nette. Une hypodensité centrale du muscle droit antérieur est également assez typique. Lorsque l'atrophie graisseuse ne permet pas l'analyse des membres inférieurs, l'imagerie musculaire corps entier par résonance magnétique montre ce type caractéristique d'involution graisseuse au sein de muscles proximaux comme le sous-épineux ou le sous-scapulaire.

3. Les CPK sont souvent normales ou modérément élevées (< 1 000 U/l)

4. L'absence de cardiopathie ou de troubles de conduction ou du rythme cardiaque

5. La biopsie musculaire

Elle montre des anomalies dystrophiques discrètes, ou un profil myopathique. Elle permet surtout

d'exclure d'autres pathologies dystrophiques (telles que le § ; déficit en mérosine…).

6. La biopsie de peau

Elle permet d'extraire des fibroblastes au sein desquels il est possible d'identifier chez ces patients une rétention intracellulaire de collagène, une sécrétion réduite et/ou anormale du COLVI. Ces anomalies de sécrétion du collagène ne sont cependant pas strictement spécifiques de mutations des gènes *COL6A1-3* et peuvent être secondaires à d'autres pathologies.

7. La biologie moléculaire

L'identification des mutations sur l'un des trois gènes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* est réalisée de nos jours par séquençage à haut débit sur l'ADN extrait des leucocytes. Elle nécessite impérativement de vérifier la ségrégation des variants identifiés au sein de la famille du patient.

Néanmoins, le phénotype et/ou l'imagerie musculaire permettent d'asseoir le diagnostic. En effet, comme le montre cette observation, les phénotypes de BM sont très variables allant de formes très modérées, quasi asymptomatiques aux formes plus sévères. Il est donc impératif de réaliser un examen clinique et une imagerie musculaire non seulement chez le propositus mais également auprès des parents, voire de la fratrie. Les cas simples sont ceux pour lesquels la clinique, l'imagerie et la biologie moléculaire sont concordantes au sein d'une famille. Néanmoins, dans certains cas aucune mutation sur l'un des ces trois gènes ne peut être identifiée et ce malgré une clinique, une imagerie compatible et l'absence de diagnostic alternatif sur l'anatomopathologie musculaire. Il faut alors se tourner vers d'autres techniques, permettant de détecter des mutations introniques profondes, de grandes délétions, telles que l'étude des ARN messagers extraits soit de fibroblastes soit du muscle. Il faut également vérifier qu'il existe effectivement des anomalies de sécrétion du collagène sur les cultures de fibroblastes.

De nos jours, les étapes E et F (biopsie de peau et muscle) peuvent être éludées si les critères A, B, C et D sont respectés : clinique et imagerie musculaire évocatrices du diagnostic, et absence d'élévation des CPK au-delà de 1 000 UI/L et de cardiopathie. Si l'un de ces critères fait défaut et/ou si les analyses des trois gènes ne révèlent pas de mutation pathogène, il faut recourir à la biopsie musculaire et de peau, ce qui permettra respectivement de poser un diagnostic alternatif de myopathie (autre myopathie associée à des rétractions telles que les myopathies d'Emery-Dreifuss, etc.) et d'étudier la sécrétion du collagène VI, voire du XII le cas échéant [4].

Au sein des UCMD et des BM, il existe une très grande variabilité intrafamiliale ou interfamiliale du phénotype clinique allant des formes les plus sévères aux formes bénignes, comme ceci est le cas pour notre patient I1. Il est donc difficile de prédire le phénotype clinique pour un fœtus porteur d'une mutation *COL6A* donnée, cette dernière pouvant être à l'origine d'un phénotype UCMD ou BM.

Bethlem's myopathy: muscle imaging is the key to diagnosis

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Allamand V, Briñas L, Richard P, *et al.* ColVI myopathies: where do we stand, where do we go? *Skelet Muscle* 2011 ; 1 : 30.
2. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 379-90.
3. Deconinck N, Richard P, Allamand V, *et al.* Bethlem myopathy: long-term follow-up identifies COL6 mutations predicting severe clinical evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 : 1337-46.
4. Eymard B, Ferreiro A, Ben Yaou R, Stojkovic T. Muscle diseases with prominent joint contractures: main entities and diagnostic strategy. *Rev Neurol* 2013 ; 169 : 546-63.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 17-21
© D. Mornet et F. Rivier, publié par EDP Sciences, 2017

Quel avenir pour la dystrophine ?

Dominique Mornet, François Rivier

En 1968, Duchenne de Boulogne décrivait cliniquement une maladie évolutive responsable d'une dystrophie musculaire qui porte aujourd'hui son nom, sans pour autant en comprendre l'origine. Il y a maintenant 30 ans des travaux de recherches menés par une équipe dirigée par le professeur LM. Kunkel (Boston, USA) sur cette dystrophie musculaire permettait d'identifier le gène DMD. La protéine résultante était alors baptisée : la dystrophine. Depuis les revues de mise à jour des connaissances acquises ont été très nombreuses sur ce sujet. Où en est-on en 2017 ? Cet article propose de faire le point sur la dystrophine et son environnement musculaire, les pathologies qui résultent d'une altération directe et/ou indirecte de la dystrophine ainsi que sur les perspectives expérimentales du traitement d'un déficit en dystrophine.

La dystrophine et son environnement musculaire

Dès 1987, date de sa découverte [1], et durant environ 2 décennies la dystrophine voyait presque chaque année autour d'elle apparaître de nouveaux partenaires aussi bien ancrés dans la membrane musculaire que distribués dans le cytoplasme environnant et formant ainsi un large complexe macromoléculaire [2-21]. On va ainsi identifier une protéine apparentée à la dystrophine comme la dystrobrévine avec 2 versions différentes (α et β) et 7 à 8 isoformes respectivement. Ensuite on va baptiser des protéines comme les 2 dystroglycanes (α et β), progressivement jusqu'à 6 sarcoglycanes (α, β, γ, δ, ε, ζ) puis 5 syntrophines différentes (α, β1, β2 et γ1, γ2). Des recherches sur les protéines associées permettront de découvrir la syncoïline, la desmusline (= synémine β) et la dysbindine. Les études sur la structure et la fonction de ces protéines allaient offrir aux chercheurs de multiples axes d'investigations. Ces protéines en interaction avec la dystrophine sont alors classées comme des glycoprotéines et/ou simplement des protéines associées. Un récent bilan actualisé pour mieux saisir la complexité de l'arrangement architectural autour de la membrane et du complexe entre dystrophine et ses multiples partenaires figure dans la récente étude citée en référence avec les principales voies de signalisation impliquées au sein du muscle cardiaque [22]. C'est cependant dans le muscle squelettique plus particulièrement au niveau des costamères [23] que l'on situa plusieurs types de connexions avec les laminines de la matrice extracellulaire. Parmi celles-ci figure une relation entre cavéoline-3 et dysferline d'une part [24] et cavéoline-3 et dystroglycane d'autre part [25] mais aussi un autre lien qui implique les intégrines [26] avec les laminines et le réseau d'actine sous-membranaire. Toutes ces protéines associées à la dystrophine sont indiquées dans le schéma présenté Fig. 1. Pour autant il fut rapidement évident que l'ensemble de ces protéines ne se trouvait pas toutes dans un même tissu ni dans un même compartiment cellulaire. Cela est illustré par exemple dans un travail original sur les syntrophines qui forment divers types de complexes macromoléculaires autour de la dystrophine selon qu'il s'agisse du muscle squelettique, de la jonction neuro-musculaire, du système nerveux central et/ou de la rétine [27] (*Figure 1*).

Cependant, les connaissances acquises ne vont pas se limiter à la découverte de nouveaux partenaires mais aussi à la dystrophine elle-même. Ainsi l'épissage séquentiel du gène DMD indique que la longueur totale de l'ADNc est de 11,3 kb avec 79 exons [28]. Rapidement il fut constaté que l'analyse du gène codant pour la dystrophine allait donner naissance à une grande famille de protéines dérivées [29]. Puis cette famille de protéines sera progressivement complétée par la découverte d'une protéine homologue et ubiquitaire l'utrophine [30] et de ses nombreuses isoformes [31, 32]. D'autres protéines apparentées viendront enrichir le tableau comme les dystrobrévines (plusieurs isoformes α et β), la DRP2 (Dystrophin-Related Protein 2) et la dystrotéline [33-35]. Cet ensemble finira par former non seulement « la super famille des dystrophines » [36] mais un large éventail de protéines relativement homologues avec un arbre phylogénétique complet comme le montre l'illustration présentée dans le travail original de Jin *et al.* [37]. Par ailleurs au cours de ces 30 années de recherche dans le domaine de la dystrophine, c'est l'environnement de ce complexe macromoléculaire qui sera mieux décrit

Dominique Mornet
PhyMedExp, Université de Montpellier, Inserm U1046, CNRS, UMR 9214, 34295 Montpellier Cedex 5, France
domimornet@gmail.com
François Rivier
Département de Neuropédiatrie - CR Maladies Neuromusculaires, hôpital Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France
PhyMedExp, Université de Montpellier, Inserm U1046, CNRS, UMR 9214, 34295 Montpellier Cedex 5, France

DOI : 10.1051/myolog/201715004

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

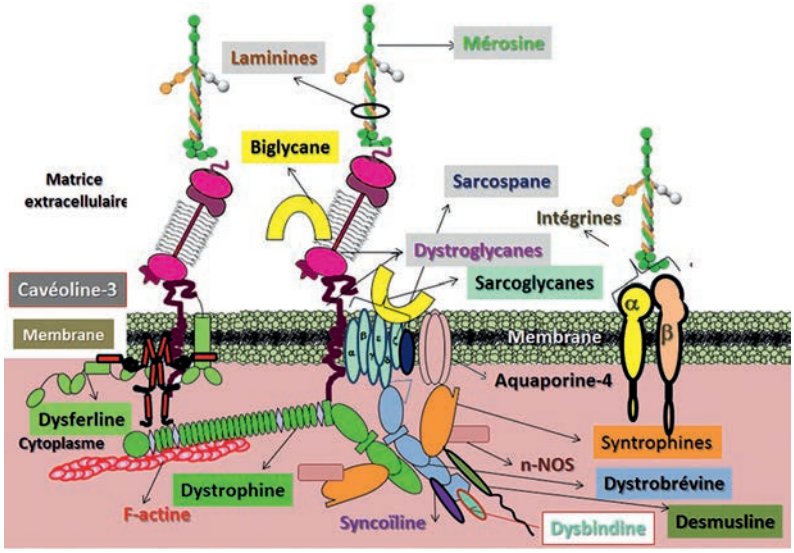


Figure 1
Diagramme schématique permettant une vue d'ensemble du complexe macromoléculaire autour de la dystrophine et de ses partenaires directs et indirects. Au sein de la membrane du muscle squelettique s'ancrent le bêta-dystroglycane, la dysferline et les intégrines. Dans la matrice extracellulaire existe un réseau qui connecte entre elles ces protéines via l'alpha dystroglycane et/ou diverses laminines. Dans le cytoplasme on trouve des associations avec le réseau d'actine sous-membranaire via la dystrophine et diverses protéines associées. Ainsi dans ces 3 compartiments, matrice extracellulaire, cytoplasme et membrane, est présent un enchevêtrement complexe de protéines dont pour la plupart la découverte est en relation avec la dystrophine il y a 30 ans.

comme le montre l'article de synthèse de Constantin [38]. On va en particulier indiquer les relations entre le complexe dystrophine d'une part avec les canaux ioniques PMCA, Nav1.5, TRPC1/4, mais aussi la cavéoline-3, la protéine nNOS, et d'autre part une abondante cascade de voies de signalisation comme cela est illustré dans ce document de synthèse de 2014 [38]. De plus des particularités sur les relations entre dystrophine et l'enveloppe nucléaire par exemple [39], mais également avec la participation de la myosine spécifique de type Myo18A [40] sont à prendre en compte dans cette architecture complexe autour de la dystrophine.

Conséquences d'une altération de la dystrophine

Que cela soit une absence totale ou une déficience partielle (protéine tronquée et/ou en quantité diminuée) en dystrophine, les conséquences se révèlent de plusieurs façons. Pour les muscles squelettiques il y a perte de l'intégrité membranaire des fibres musculaires responsable d'une dystrophie musculaire [41, 42]. Au niveau du muscle cardiaque l'expression anormale de la dystrophine est responsable d'une cardiomyopathie isolée ou le plus souvent associée à la dystrophie musculaire [43, 44]. Par ailleurs, il faut noter qu'il existe des cardiomyopathies liées à l'absence de dystrophine aussi bien chez les patients DMD et/ou BMD que chez les femmes dites transmettrices de ces pathologies.

Dans une moindre mesure, la déficience en dystrophine dans les muscles lisses peut générer des conséquences vasculaires et digestives [45-47] que l'on retrouve en partie chez les patients [48]. La dystrophine est également présente sous 5 isoformes différentes dans le système nerveux central et sous 2 isoformes dans la rétine. Les mutations du gène de la dystrophine sont responsables chez une majorité de patients de troubles cognitifs et/ou neuropsychiatriques plus ou moins sévères en fonction du nombre d'isoformes touchées [49]. Au niveau de la rétine, l'expression anormale de la dystrophine est essentiellement responsable d'une altération de l'électrorétinogramme chez les patients [50].

Ces défauts directement liés à une altération sur la séquence de la dystrophine (allant de l'absence à une perte partielle de séquence interne), va conduire à un écroulement plus ou moins grave de l'organisation des partenaires formant normalement le complexe macromoléculaire, au sens large, autour de la dystrophine. D'autre part, l'absence de dystrophine perturbe plusieurs voies de signalisation intracellulaire au niveau de la fibre musculaire squelettique avec pour conséquences un rôle néfaste des ions calcium, des espèces d'oxygène réactif (ROS) et de l'oxyde nitrique (NO) qui contribuent chacun au développement de la dystrophie musculaire [51].

Pathologies associées au complexe membranaire autour de la dystrophine

Un travail important présenté à la fin de l'année 2015, permet une mise à jour des altérations potentielles provoquées par une absence de la dystrophine. Illustrée par de nombreux schémas, cette revue résume les diverses données acquises par la recherche dans ce domaine. En particulier le schéma du portrait-robot de la dystrophine est repris pour y indiquer diverses relations majeures de voisinages avec les protéines environnantes [51].

Les protéines que l'on trouve en interaction directe et/ou indirecte autour de la dystrophine représentent un large complexe macromoléculaire dont beaucoup sont responsables de dystrophies musculaires isolées suite à l'identification de la dystrophine.

Cela concerne bien sûr l'association directe de l'altération de la dystrophine avec les pathologies de Duchenne et de Becker (DMD/BMD) mais bien au-delà. Certains types de dystrophies dites congénitales (CMD) reliées à des altérations de la laminine α2 ou de l'alpha-dystroglycane ou également de l'intégrine alpha7 apparaissent en lien indirect avec la dystrophine. Il existe aussi un large éventail de dystrophies des ceintures de transmission autosomique récessive

(LGMD2) également reliées au complexe macromoléculaire autour de la dystrophine. Un bilan actuel, inspiré par la revue proposée par Wicklund et Kissel [52], qui ne cesse de s'enrichir comme le montre une récente étude [53], conduit à illustrer l'état des lieux par un schéma récapitulatif présenté sur la *figure 2*.

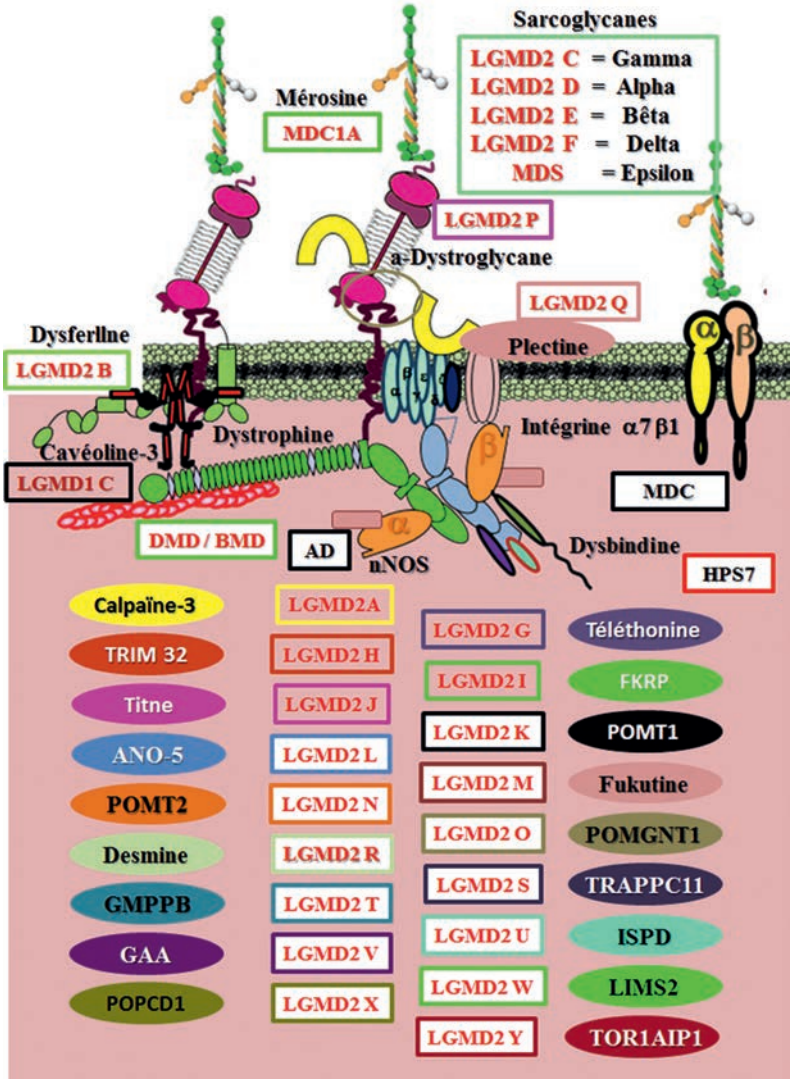


Figure 2
Spectre actuel des pathologies musculaires associées autour du complexe macromoléculaire entre la dystrophine et ses nombreux partenaires au sens large. Cliniquement si l'on avait déjà répertorié divers types de dystrophies musculaires, CMD, DMD, LGMD, aucune connaissance n'existait sur les protéines responsables avant l'identification de la dystrophine il y a 30 ans. Actuellement, et cela ne cesse d'évoluer en particulier dans le domaine des LGMD de type 2, une identification précise existe pour la plupart d'entre elles.

Conclusion

La dystrophine est une protéine complexe et pleine de diversité : taille du gène, formes différentes suivant les tissus, nombreux partenaires, protéine de structure mais également « régulatrice » dans l'homéostasie de la fibre musculaire… Ces éléments expliquent au moins en partie l'absence de thérapeutique curative après 30 années de recherche. La particularité du tissu musculaire avec son propre système de régénération, sa densité et son volume de distribution est certainement l'autre contrainte majeure pour avancer sur la voie du traitement.

Malgré toutes ces difficultés les progrès sont indiscutables avec pour objectif réaliste actuel, l'amélioration du phénotype en restaurant une partie des fonctions de la dystrophine.

Les stratégies développées ont été, et doivent rester, multiples. Les thérapies cellulaires et géniques ont été sources de grand espoir au départ, avec de réels succès sur le plan expérimental, mais sans pouvoir apporter vraiment, actuellement, la preuve d'un résultat thérapeutique fonctionnel en clinique. Plus récemment des stratégies plus subtiles, saut d'exon thérapeutique et translecture de codon stop prématurés (mutations non-sens), ont amené un nouvel espoir avec des résultats fonctionnels modérés mais relativement significatifs chez les patients. Enfin différentes pharmacothérapies visant à atténuer les conséquences de l'absence de dystrophine au niveau du cœur et/ou du muscle squelettique ont pris progressivement un intérêt croissant. De nombreuses études et méta-analyses confirment actuellement l'efficacité des corticostéroïdes pour ralentir l'aggravation de la faiblesse musculaire que ce soit avant ou après la perte de la marche. L'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sur le développement de la cardiomyopathie est également bien documentée [54]. D'autres thérapeutiques ou supplémentations diététiques font encore l'objet de recherche [55-61].

Il semble donc que l'on s'achemine vers des thérapeutiques plurielles qui pourraient être associées, de manière plus ou moins personnalisée, en fonction des données génétiques et cliniques. Bref une gestion multi-thérapeutique de l'absence de dystrophine, un peu à l'image de la prise en charge multidisciplinaire, apparaît actuellement indispensable pour offrir le meilleur traitement au patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne.

What future for dystrophin?

Interview en 6 questions du Pr Michel Koenig

1. À la « Gordon conférence » en 1987 vous présentiez, hors programme, le séquençage complet de la Dystrophine, quel souvenir en avez-vous ?

C'était en fait au congrès de l'*American Society of Human Genetics* en octobre 1987 à San Diego. Suite à ma présentation sur la découverte de la structure et des domaines de la dystrophine et des points chauds de délétion du gène *DMD*, j'ai eu le prix de présentation orale catégorie post-doctorant - recherche fondamentale.

2. Puis les partenaires de la Dystrophine devinrent de plus en plus nombreux durant les années suivantes, lequel fut pour vous le plus surprenant ?

Le plus symbolique a été la découverte du groupe de Kevin Campbell (chez qui mon étudiant Franck Duclos est allé bien plus tard) du complexe dystroglycane/sarcoglycane et l'association avec la laminine α2 et le collagène VI, tous directement ou indirectement impliqués dans des dystrophies musculaires.

3. Un total d'environ 2 000 kb avec un grand gène, finalement une séquence de 11,3 kb du cDNA et 79 exons pour la partie codante correspondant à la Dystrophine mais aussi de très grands introns, pensez-vous qu'il s'y cache encore des surprises ?

Le mécanisme d'épissage de ces grands introns, le lien avec la présence des nombreux sites d'initiation de la transcription et les points chauds de délétion n'ont pas encore été élucidés. J'ai appris récemment (par Sylvie Tuffery) qu'il existe un exon 2a alternatif fréquemment utilisé dans le très grand intron 1, et dont le seul rôle apparent est d'être abortif ! Curieux, non ?

4. L'existence de nombreux promoteurs alternatifs fut-elle une surprise pour vous ?

Absolument, et c'est certainement aussi une part du mystère. Je suis en train de découvrir qu'il existe le même phénomène dans le gène *SYNE1* (nesprine-1) de la même famille des spectrine-repeats et qui est muté dans une ataxie héréditaire (ma nouvelle vie). La spectrine bêta 2 est aussi mutée dans une ataxie héréditaire.

5. Après la découverte de la Dystrophine, avez-vous soupçonné l'existence d'une protéine homologue l'Utrophine ?

Non, pas du tout. En fait, il y a 2 protéines homologues (DRP1 = utrophine et DRP2) plus les nesprines, la dystonine, sans oublier les spectrines, les alpha-actinines, les filamines… une longue histoire.

6. Quel serait votre « préférence » pour traiter la dystrophie de Duchenne, restaurer la Dystrophine manquante ou favoriser la surexpression de l'Utrophine ?

Je vais citer (approximativement) une phrase du Pr Arnold Munnich, dans son dernier livre : « *on voudrait prêter trop de pouvoir aux médecins* ».

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, *et al.* Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987 ; 50 : 509-17.
2. Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature* 1989 ; 338 : 259-62.
3. Carr C, Fischbach GD, Cohen JB. A novel 87,000-Mr protein associated with acetylcholine receptors in Torpedo electric organ and vertebrate skeletal muscle. *J Cell Biol* 1989 ; 109 : 1753-64.
4. Fisher LW, Termine JD, Young MF. Deduced protein sequence of bone small proteoglycan I (biglycan) shows homology with proteoglycan II (decorin) and several nonconnective tissue proteins in a variety of species. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 4571-6.
5. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Ervasti JM, Leveille CJ, *et al.* Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature* 1992 ; 355 : 696-702.
6. Fardeau M, Matsumura K, Tomé FM, *et al.* Deficiency of the 50 kDa dystrophin associated glycoprotein (adhalin) in severe autosomal recessive muscular dystrophies in children native from European countries. *CR Acad Sci III* 1993 ; 316 : 799-804.
7. Gee SH, Blacher RW, Douville PJ, *et al.* Laminin-binding protein 120 from brain is closely related to the dystrophin-associated glycoprotein, dystroglycan, and binds with high affinity to the major heparin binding domain of laminin. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 14972-80.
8. Yang B, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Moomaw CR, *et al.* Heterogeneity of the 59-kDa dystrophin-associated protein revealed by cDNA cloning and expression. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 6040-4.
9. Peters MF, Kramarcy NR, Sealock R, Froehner SC. Beta 2-Syntrophin: localization at the neuromuscular junction in skeletal muscle. *Neuroreport* 1994 ; 5 : 1577-80.
10. Lim LE, Duclos F, Broux O, *et al.* Beta-sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nat Genet* 1995 ; 11 : 257-65.
11. Song KS, Scherer PE, Tang Z, *et al.* Expression of caveolin-3 in skeletal, cardiac, and smooth muscle cells. Caveolin-3 is a component of the sarcolemma and co-fractionates with dystrophin and dystrophin-associated glycoproteins. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 15160-5.
12. Jung D, Leturcq F, Sunada Y, *et al.* Absence of gamma-sarcoglycan (35 DAG) in autosomal recessive muscular dystrophy linked to chromosome 13q12. *FEBS Lett* 1996 ; 381 : 15-20.
13. Jung D, Duclos F, Apostol B, *et al.* Characterization of delta-sarcoglycan, a novel component of the oligomeric sarcoglycan complex involved in limb-girdle muscular dystrophy. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 32321-9.
14. Straub V, Ettinger AJ, Durbeej M, *et al.* Epsilon-sarcoglycan replaces alpha-sarcoglycan in smooth muscle to form a unique dystrophin-glycoprotein complex. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 27989-96.
15. Crosbie RH, Heighway J, Venzke DP, *et al.* Sarcospan, the 25-kDa transmembrane component of the dystrophin-glycoprotein complex. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 31221-4.
16. Piluso G, Mirabella M, Ricci E, *et al.* Gamma1- and gamma2-syntrophins, two novel dystrophin-binding proteins localized in neuronal cells. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 15851-60.
17. Mizuno Y, Thompson TG, Guyon JR, *et al.* Desmuslin, an intermediate filament protein that interacts with alpha -dystrobrevin and desmin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6156-61.
18. Newey SE, Howman EV, Ponting CP, *et al.* Syncoilin, a novel member of the intermediate filament superfamily that interacts with alpha-dystrobrevin in skeletal muscle. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 6645-55.

19. Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, *et al.* Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 24232-41.
20. Wheeler MT, Zarnegar S, McNally EM. Zeta-sarcoglycan, a novel component of the sarcoglycan complex, is reduced in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 2147-54.
21. Shiga K, Yoshioka H, Matsumiya T, *et al.* Zeta-sarcoglycan is a functional homologue of gamma-sarcoglycan in the formation of the sarcoglycan complex. *Exp Cell Res* 2006 ; 312 : 2083-92.
22. Taghli-Lamallem O, Jagla K, Chamberlain JS, *et al.* Mechanical and non-mechanical functions of *Dystrophin* can prevent cardiac abnormalities in *Drosophila*. *Exp Gerontol* 2014 ; 49 : 26-34.
23. Anastasi G, Cutroneo G, Santoro G. Costameric proteins in human skeletal muscle during muscular inactivity. *J Anat* 2008 ; 213 : 284-95.
24. Matsuda C, Hayashi YK, Ogawa M, *et al.* The sarcolemmal proteins dysferlin and caveolin-3 interact in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 1761-6.
25. Sotgia F, Lee JK, Das K, *et al.* Caveolin-3 directly interacts with the C-terminal tail of beta -dystroglycan. Identification of a central WW-like domain within caveolin family members. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 38048-58.
26. Paul AC, Sheard PW, Kaufman SJ, Duxson MJ. Localization of alpha 7 integrins and dystrophin suggests potential for both lateral and longitudinal transmission of tension in large mammalian muscles. *Cell Tissue Res* 2002 ; 308 : 255-65.
27. Pilgram GS, Potikanond S, Baines RA, *et al.* The roles of the dystrophin-associated glycoprotein complex at the synapse. *Mol Neurobiol* 2010 ; 41 : 1-21.
28. Bougé AL, Murauer E, Beyne E, *et al.* Targeted RNA-Seq profiling of splicing pattern in the *DMD* gene: exons are mostly constitutively spliced in human skeletal muscle. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 39094.
29. Sadoulet-Puccio HM, Kunkel LM. Dystrophin and its isoforms. *Brain Pathol* 1996 ; 6 : 25-35.
30. Khurana TS, Watkins SC, Kunkel LM. The subcellular distribution of chromosome 6-encoded dystrophin-related protein in the brain. *J Cell Biol* 1992 ; 119 : 357-66.
31. Jimenez-Mallebrera C, Davies K, Putt W, Edwards YH. A study of short utrophin isoforms in mice deficient for full-length utrophin. *Mamm Genome* 2003 ; 14 : 47-60.
32. Zuellig RA, Bornhauser BC, Knuesel I, *et al.* Identification and characterisation of transcript and protein of a new short N-terminal utrophin isoform. *J Cell Biochem* 2000 ; 77 : 418-31.
33. Roberts RG, Freeman TC, Kendall E, *et al.* Characterization of *DRP2*, a novel human dystrophin homologue. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 223-6.
34. Blake DJ, Nawrotzki R, Peters MF, *et al.* Isoform diversity of dystrobrevin, the murine 87-kDa postsynaptic protein. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 7802-10.
35. Böhm SV, Roberts RG. Expression of members of the dystrophin, dystrobrevin, and dystrotelin superfamily. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009 ; 19 : 89-108.
36. Fabbrizio E, Pons F, Robert A, *et al.* The dystrophin superfamily: variability and complexity. *J Musc Res Cell Motil* 1994 ; 15 : 595-606.
37. Jin H, Tan S, Hermanowski J, Böhm S, *et al.* The dystrotelin, dystrophin and dystrobrevin superfamily: new paralogues and old isoforms. *BMC Genomics* 2007 ; 8 : 19.
38. Constantin B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; 1838 : 635-42.
39. Iyer SR, Shah SB, Valencia AP, *et al.* Altered nuclear dynamics in MDX myofibers. *J Appl Physiol* (1985) 2017 ; 122 : 470-81.
40. Cao JM, Cheng XN, Li SQ, *et al.* Identification of novel MYO18A interaction partners required for myoblast adhesion and muscle integrity. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 36768.
41. Rahimov F, Kunkel LM. The cell biology of disease: cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. *J Cell Biol* 2013 ; 201 : 499-510.
42. Serrano AL, Muñoz-Cánoves P. Fibrosis development in early-onset muscular dystrophies: mechanisms and translational implications. *Semin Cell Dev Biol* 2017 ; 64 : 181-90.
43. Nakamura A. X-linked dilated cardiomyopathy: a cardiospecific phenotype of dystrophinopathy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2015 ; 8 : 303-20.
44. Cripe LH, Tobias JD. Cardiac considerations in the operative management of the patient with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth* 2013 ; 23 : 777-84.
45. Rauch U, Shami A, Zhang F, *et al.* Increased neointimal thickening in dystrophin-deficient mdx mice. *PLoS One* 2012 ; 7 : e29904.
46. Latroche C, Matot B, Martins-Bach A, *et al.* Structural and functional alterations of skeletal muscle microvasculature in dystrophin-deficient mdx mice. *Am J Pathol* 2015 ; 185 : 2482-94.
47. Manning J, Buckley MM, O'Halloran KD, O'Malley D. In vivo neutralization of IL-6 receptors ameliorates gastrointestinal dysfunction in dystrophin-deficient mdx mice. *Neurogastroenterol Motil* 2016 ; 28 : 1016-26.
48. Lo Cascio CM, Goetze O, Latshang TD, *et al.* Gastrointestinal dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0163779.
49. Anand A, Tyagi R, Mohanty M, *et al.* Dystrophin induced cognitive impairment: mechanisms, models and therapeutic strategies. *Ann Neurosci* 2015 ; 22 : 108-18.
50. Barboni MT, Martins CM, Nagy BV, *et al.* Dystrophin Is required for proper functioning of luminance and red-green cone opponent mechanisms in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016 ; 57 : 3581-7.
51. Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling : roles of Ca^{2+}, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol Rev* 2016 ; 96 : 253-305.
52. Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014 ; 32 : 729-49.
53. Ghaoui R, Benavides T, Lek M, *et al.* TOR1AIP1 as a cause of cardiac failure and recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 500-3.
54. El-Aloul B, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E, *et al.* Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 4-14.
55. Rybalka E, Timpani CA, Stathis CG, *et al.* Metabogenic and nutriceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrients* 2015 ; 7 : 9734-67.
56. Ballmann C, Denney TS, Beyers RJ, *et al.* Lifelong quercetin enrichment and cardioprotection in Mdx/Utrn$^{+/-}$ mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017 ; 312 : H128-40.
57. Spaulding HR, Ballmann CG, Quindry JC, Selsby JT. Long-term quercetin dietary enrichment partially protects dystrophic skeletal muscle. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0168293
58. Miyatake S, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S, Aoki Y. Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. *Drug Des Devel Ther* 2016 ; 10 : 2745-58.
59. Reinig AM, Mirzaei S, Berlau DJ. Advances in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: new and emerging pharmacotherapies. *Pharmacotherapy* 2017 ; 37 : 492-9.
60. Zhou J, Xin J, Niu Y, Wu S. DMDtoolkit: a tool for visualizing the mutated dystrophin protein and predicting the clinical severity in DMD. *BMC Bioinformatics* 2017 ; 18 : 87-97.
61. Goemans N, Tulinius M, Kroksmark AK, *et al.* Comparison of ambulatory capacity and disease progression of Duchenne muscular dystrophy subjects enrolled in the drisapersen DMD114673 study with a matched natural history cohort of subjects on daily corticosteroids. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 203-13.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 22-26
© A.C. Hardy *et al.*, publié par EDP Sciences, 2017

La maladie de Steinert racontée par ceux qui la vivent... À propos de l'étude ASHAM[1]

Anne-Chantal Hardy, Didier Lecordier, Adeline Perrot, Aleksandra Nadaj Pakleza, Armelle Magot, Raphaële Chasserieau, Yann Péréon

Anne-Chantal Hardy
DR CNRS (UMR CNRS 6297 Droit et changement social), Nantes, France
Didier Lecordier
Ingénieur d'études CNRS, MSH Ange-Guépin, Nantes, France
Adeline Perrot
Ingénieur d'études CNRS, MSH Ange-Guépin, Nantes, France
Aleksandra Nadaj Pakleza
PH, CHU Angers, Centre de Référence des maladies neuromusculaires rares, Nantes-Angers MNRNA, Nantes, France
Armelle Magot
PH, CHU Nantes, CRMNRNA, Nantes, France
Raphaële Chasserieau
ARC infirmière, CHU Nantes, CRMNRNA, Nantes, France
Yann Péréon
PUPH, CHU Nantes, CRMNRNA, Nantes, France

anne-chantal.hardy@univ-nantes.fr

ASHAM

Analyse sociologique des habitudes de vie des adultes atteints de Dystrophie myotonique de type 1 ou maladie de Steinert.

Rapport de recherche dans le cadre du premier appel à projets de recherche 2012
Sciences humaines et sociales et maladies rares
Étude financée par la Fondation Maladies Rares, avec le soutien de la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA)

Présentation de l'étude

L'étude ASHAM est une étude qualitative et compréhensive, reposant sur les sciences sociales et réalisée dans le cadre du premier appel à projets en sciences humaines et sociales de la Fondation Maladies Rares[2]. Elle est partie d'une question simple, issue du terrain puisqu'elle fut posée par un cadre de santé : la prise en charge des personnes atteintes de la maladie de Steinert[3] s'avère souvent problématique, mais connait-on bien les conditions dans lesquelles vivent ces personnes et leurs manières de s'adapter à leur maladie ? D'où l'idée d'en savoir plus et d'étudier, non pas la maladie au prisme de la médecine, mais au prisme des interactions sociales dans lesquelles elle s'exprime et en adoptant le point de vue des patients. Ainsi, si de nombreuses études ont évalué le *coping* et la qualité de vie des patients atteints de maladies neuromusculaires, en adoptant des échelles de mesure tirées du champ de la psychologie de la santé [1-4], les travaux tentant de caractériser la nature de ce qui est en général décrit comme des « troubles cognitifs » peinent à produire une connaissance utile et pertinente sur ces questions [5-8]. En effet, c'est dans l'interaction avec l'environnement que les problèmes se manifestent, que cet environnement soit social, professionnel, familial ou médical, et c'est au cœur de ces interactions qu'il faut tenter de comprendre ce qui se passe pour ces personnes, dans leur quotidien.

L'idée de départ de l'étude était de répondre à une question centrale : comment les personnes diagnostiquées à l'âge adulte s'adaptent-elles à cette maladie qui surgit dans leur vie et la transforme progressivement ? Cette problématique s'est organisée autour du schéma de production du handicap développé par Fougeyrollas [9]. D'emblée, il s'agissait d'inverser la problématique médicale, qui vise en

NOTES

[1] Analyse Sociologique des Habitudes de vie des Adultes atteints de la Maladie de Steinert.
[2] Elle a bénéficié du financement de la Caisse Nationale pour la Santé et l'Autonomie (CNSA) et de la Direction Générale de la santé (DGS).
[3] Ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

DOI : 10.1051/myolog/201715006

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

général à mesurer l'étendue des « pertes » des patients pour, au contraire, tenter de comprendre quelles qualités ceux-ci mobilisent pour faire face à l'installation de la maladie. Pour cela, il était nécessaire de laisser dire la « maladie de Steinert » par ceux qui la vivent au quotidien, et faire en sorte qu'ils soient entendus.

L'étude s'est déroulée dans deux hôpitaux réunis au sein d'un centre régional de référence des maladies neuromusculaires rares (CRRMNR), organisant des consultations multidisciplinaires (CMD) pour des personnes atteintes de DM1. Elle a été réalisée par trois sociologues, avec la collaboration étroite de plusieurs professionnels de santé du terrain et d'un groupe de pilotage élargi qui a suivi l'étude dans ses différentes étapes.

Les matériaux recueillis sont de trois ordres :

- Des entretiens menés auprès des patients et de leurs proches, soit seuls, soit à plusieurs (parent/enfant, couple), au domicile des personnes. 23 personnes ont été rencontrées entre décembre 2013 et mai 2015, âgées de 23 à 74 ans, toutes diagnostiquées après 20 ans.
- Des entretiens menés auprès de 10 professionnels de santé de disciplines diverses : médecine (neurologie, médecine physique et de réadaptation, génétique médicale), soins infirmiers, psychologie.
- Des observations de consultations réalisées dans le cadre des CMD dans les deux services étudiés : une quinzaine de journées ou $^1/_2$ journées, soit environ une centaine de consultations de patients.

La méthodologie s'est appuyée sur celle de la théorisation ancrée, développée par Glaser et Strauss [10] selon une démarche inductive. Le nombre des entretiens et des observations a été dicté par la saturation des données [11] : nous avons arrêté leur recueil lorsque les matériaux ne fournissaient plus d'information essentielle nouvelle. Tous les entretiens ont été intégralement retranscrits et ont fait l'objet d'une analyse approfondie, thématique [12] et structurale [13], souvent par plusieurs chercheurs, en veillant à respecter le cours du récit tel qu'il était élaboré par les enquêtés, afin d'en dégager des unités de sens.

Les résultats de cette étude sont présentés dans un rapport détaillé de 124 pages, disponible *in extenso* sur internet[4]. Le choix de l'équipe fut de les restituer en abordant la question d'abord du point de vue des personnes atteintes. Dans une première partie, c'est leur histoire de la maladie qui est racontée : les circonstances de son apparition, comment elles s'en emparent, ce que le diagnostic leur fait et modifie, pour elles et pour leurs proches. L'étude montre assez distinctement que la maladie de Steinert n'a pas le même sens selon qu'elle est annoncée à l'issue d'un long processus diagnostique ou qu'elle surgit de façon inattendue lors d'une enquête génétique familiale. Dans ce dernier cas, les personnes apprennent qu'elles « ont » une maladie, mais pour autant, elles ne « sont » pas malades. Cette distinction entre l'être et l'avoir[5] [14] permet de prendre la mesure de l'impact des circonstances de la découverte sur la suite, en particulier le rapport aux options de prise en charge par les soignants.

Même si cette maladie est génétique, et peut-être encore plus parce qu'elle l'est, on « devient » malade de Steinert car passer de l'avoir à l'être malade est un processus. Ce « devenir » malade fait l'objet de la deuxième partie du rapport, où l'on suit les différentes étapes selon lesquelles les personnes endossent le statut de malade, étapes qui passent par des évolutions dans les différents champs (familiaux, professionnels, relationnels) de leurs activités de vie. Les multiples astuces, stratégies, tactiques, développées par les personnes montrent une forme d'ingéniosité de la maladie afin de repenser sa place au travail ou dans la famille, son rôle domestique, son rapport à la féminité ou à la virilité.

La troisième partie reprend les définitions médicales et biologiques de la maladie de Steinert, en montrant comment la prise en charge s'élabore autour de ces représentations et non pas à partir du processus vécu par les personnes. Parce que la médecine pense son action à partir des théories qu'elle développe, les consultations multidisciplinaires (CMD) élaborent une pratique de la théorie médicale, où chaque soignant gère son propre objet.

L'observation des consultations et leurs nombreux points de tension et malentendus, apparaît alors comme le moment où le vécu des uns se confronte à la volonté thérapeutique des autres. Prenant en compte ces façons différentes de penser et vivre la maladie, face à ces expériences si peu dites et si mal exprimées et les obstacles de communication liés à l'atonie du visage de nombreuses personnes atteintes et leurs effets en termes d'échoïsation [15][6], l'étude resitue ces problèmes communicationnels dans une interaction impliquant chaque partie.

Ces résultats permettent de soulever trois types de questions qui ouvrent sur des problématiques plus générales : que signifie « s'adapter à la maladie » ? Comment caractériser des personnes atteintes d'une maladie génétique ? À quelle représentation de la maladie répond une « prise en charge » ?

1. Que signifie « s'adapter à la maladie » ?

Expression courante, souvent employée et que les chercheurs ont posé d'emblée comme une entrée

NOTES

[4] http://fondation-maladiesrares.org/la-recherche/rapport-de-recherche-du-projet-asham/

[5] Une distinction plus aisée à établir en utilisant les termes anglais de *disease*, *illness* et *sickness* [14].

[6] Le phénomène d'échoïsation traduit la tendance à la reproduction en miroir des mimiques et expression de son interlocuteur [15]. Cela se traduit par une tendance des soignants à adopter une expression moins souriante lorsqu'ils se trouvent devant une personne souffrant d'atonie du visage.

pertinente, la notion « d'adaptation » à la maladie se révèle pourtant problématique. En effet, dans la situation spécifique de la maladie de Steinert, on ne peut pas dire qu'il y ait adaptation à la maladie, dans la mesure où, à l'âge d'adulte, la maladie est nommée après l'apparition des premiers signes. Une fois le diagnostic posé, les personnes prennent conscience que certains traits de leur personnalité sont attribuables à cette maladie : un grand besoin de sommeil, des difficultés de préhension, une certaine « lenteur », des chutes fréquentes, des faiblesses musculaires, une cataracte précoce, etc. En outre, une maladie génétique n'est pas une maladie qui « s'attrape » sur un terrain pensé comme « sain », c'est une forme de vie qui mérite d'être considérée dans son intégrité et non comme une « erreur de programmation ».

Ainsi, penser « l'adaptation à la maladie », ressemble d'abord à cet exercice compliqué consistant à adopter l'idée que ce qui faisait « soi » est désormais considéré par les autres comme a-normal. N'est-ce pas d'une extrême violence que de demander à une personne d'accepter l'idée que « soi » est « malade » ? En outre, le « soi » ici mis en cause ne concerne pas seulement un risque somatique ou un dysfonctionnement d'organe, il s'agit également d'un physique et d'un comportement, autrement dit d'un tempérament, d'un caractère et même d'une personnalité. C'est un « regard sur soi » [16] à la fois physique et comportemental, voire moral.

Pour les personnes diagnostiquées de la maladie Steinert à l'âge adulte, l'adaptation c'est d'abord trouver le moyen de faire avec cette nouvelle définition de soi, ce nouveau rapport à l'autre, dans sa propre famille qui désormais se recompose (entre les *atteints*, les *non-atteints* et *ceux-qui-ne-veulent-pas-savoir*) ; dans son travail ; par rapport à ses amis, comme homme ou comme femme, comme père ou comme mère.

L'adaptation à la maladie apparaît alors comme une recomposition des liens, un défi de réorganisation de ses espaces de vie et de ses rapports aux autres. Plus que soi-même, c'est son environnement qu'il faut adapter à des capacités qui évoluent, pour rester le plus longtemps possible dans la « vie normale ». En outre, les personnes étant inégales face à leur pouvoir d'action sur les conditions de leur existence, les modalités de cette évolution de la « maladie » vers la sortie du « normal », reflètent de fortes injustices sociales.

2. Comment caractériser les personnes atteintes d'une maladie génétique ?

Souvent, les maladies sont décrites par des dysfonctionnements et des anomalies. Les CMD auxquelles se rendent les personnes atteintes de DM1 visent à mesurer, à évaluer et à objectiver une perte, une baisse, un manque, un déficit. Les personnes malades (et cela dans toutes les maladies) sont rarement décrites par ce qu'elles sont/ont mais plutôt par ce qu'elles perdent : la maladie est fondamentalement l'expression d'un déficit.

Or, dans notre société de la vitesse et de la performance, les personnes atteintes de DM1 sont apparues particulièrement douées pour repousser les frontières au-delà desquelles menace l'exclusion. Habituées souvent très jeunes à se surpasser afin de préserver leur place dans leur groupe de pairs, les loisirs, le sport ou le travail, ils présentent une endurance souvent ignorée car invisible. En effet, les mesures de leurs faiblesses masquent leurs efforts pour réussir à réaliser leurs objectifs avec des capacités physiques diminuées. Ce surentraînement de leurs capacités a permis à certains d'accomplir des prouesses sportives ou professionnelles étonnantes au regard de cette maladie qui « couvait ». Lorsque les ressources s'épuisent, ces personnes doivent trouver d'autres ressources pour éviter une désocialisation massive et brutale : retrouver une place dans l'espace domestique, aménager son poste de travail, adopter un statut « handicapé », voire s'arrêter et « prendre place » dans un fauteuil. L'état d'une personne est toujours le résultat de son histoire et de ce que le milieu dans lequel elle vit et la société qui l'entoure, sont en mesure de lui proposer.

3. Quelle maladie la médecine prend-elle en charge ?

La « maladie » des malades n'est pas toujours (et même rarement) la « maladie » des médecins. Celle des sciences médicales décrit une atteinte génétique, systémique, évolutive, mettant en jeu certaines fonctions vitales, en particulier cardiaques et respiratoires. La prise en charge s'organise alors autour de ce que la médecine a décrit comme un patient, autrement dit une incarnation de la maladie telle qu'elle est théoriquement pensée. Cette pensée n'est pas seulement clinique, elle évolue avec les apports des sciences biomédicales. Par exemple, les innovations en matière de biologie moléculaire modifient la définition de la DM1 du seul fait que l'espoir thérapeutique est plus génétique que neuromusculaire.

Comprendre la logique des soignants, ce n'est pas seulement étudier la théorie de la maladie, mais l'inscrire dans des contraintes et des cadres à la fois scientifiques, institutionnels et pratiques particuliers. Cette approche produit une « pratique de la théorie »

médicale dont il faut convenir qu'elle structure le plus souvent les interventions des soignants. Ici, les CMD représentent un effort de professionnels de santé de différentes disciplines pour tenter de coordonner leur action, mais cette organisation, qui répond à des failles de la prise en charge ultraspécialisée, est-elle adaptée à des patients dont les besoins se reformulent selon les phases d'adaptation dans lesquelles ils se trouvent ?

Enfin, dans l'étude ASHAM, l'observation des consultations fut l'occasion d'éclairer les conditions dans lesquelles les interactions soignant-soigné se heurtent à des « vérités » paradoxales. En effet, les sciences sociales n'énoncent pas une vérité, mais elles étudient les tensions existant entre la vérité des uns et celle des autres, sans accorder plus de valeur à l'une ou à l'autre. Les interactions entre les individus mettent en jeu ces « vérités » qui parfois se confrontent et souvent, peinent à se reconnaître. Étudier les interactions entre patients et soignants permet alors de quitter des catégories de jugement pour entrer dans une représentation dynamique du soin. La mettre en évidence, c'est commencer à considérer que la relation entre soignants et soignés peut être améliorée dès lors que chacun laisse de la place à la vérité de l'autre. Soigner, ce peut être aussi s'appuyer sur les expériences, l'ingéniosité et les savoirs faire des patients, qui ouvrent les portes vers des solutions possibles que la médecine n'imagine pas.

Cette étude s'est efforcée de rendre compte de la vie des personnes atteintes de la maladie de Steinert, dans leur quotidien, dans leur diversité, mais aussi à travers les nombreuses compétences qu'elles déploient pour faire face à leurs difficultés. Elle ne cherche pas à évaluer des déficits mais plutôt à montrer des façons de faire, de bricoler avec des problèmes chroniques et lentement évolutifs, à se débrouiller pour trouver sa place dans une société de la performance et de la responsabilité.

Les difficultés relationnelles souvent mentionnées dans le cadre de la DM1 peuvent aussi être comprises comme le résultat d'interactions entre des personnes qui ne suivent pas nécessairement la même logique. La description médicale de la maladie n'est pas celle vécue par les personnes concernées, les phases d'évolution ne sont pas superposables aux périodes d'adaptation auxquelles elles doivent faire face. Le comprendre puis le prendre en compte permettrait sans doute d'avancer dans un accompagnement plus efficace, parce que plus adapté au projet de vie de ces personnes et s'appuyant davantage sur les multiples compétences qu'elles développent pour conserver une vie sociale acceptable.

En étudiant, dans les années 1970, les personnes atteintes de la maladie de Steinert, Harper s'était étonné de la grande diversité selon laquelle étaient évalués leurs « problèmes relationnels » et il soupçonnait que les études visant à les objectiver en disaient plus sur les investigateurs que sur les patients [17]. La relation est une affaire à deux, et l'adaptation à une « maladie » n'est pas que l'affaire des « malades », il revient aussi aux soignants de s'adapter à « la maladie des patients ».

Personal tales of Steinert's disease… the ASHAM research study

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Nätterlund B, Ahlström G. Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy. *J Rehabil Med* 2001 ; 33 : 206-11.
2. Ahlström G, Gunnarsson LG. Disability and quality of life in individuals with muscular dystrophy. *Scand J Rehabil Med* 1996 ; 28 : 147-57.
3. Boström K, Ahlström G. Quality of life in patients with muscular dystrophy and their next of kin. *Int J Rehabil Res* 2005 ; 28 : 103-9.
4. Peric S, Vujnic M, Dobricic V, Marjanovic A, Basta I, Novakovic I, *et al*. Five-year study of quality of life in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 2016 ; 134 : 346-351.
5. Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S, *et al*. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2006 ; 38 : 181-5.
6. Gallais B. *Impact des facteurs génétiques, fonctionnels, psychopathologiques et neuropsychologiques dans l'adaptation a la dystrophie myotonique de Steinert* [Internet] [phdthesis]. Université Paris VIII Vincennes-Saint-Denis ; 2010 [cité 29 juillet 2016]. Disponible sur : https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00553480/document
7. Serra L, Cercignani M, Bruschini M, Cipolotti L, Mancini M, Silvestri G, *et al*. I know that you know that I know: neural substrates associated with social cognition deficits in DM1 patients. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0156901.
8. Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Theory of mind impairment in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurosci Res* 2012 ; 72 : 341-6.
9. Fougeyrollas P, Ravaud JF. *La funambule, le fil et la toile : transformations réciproques du sens du handicap*. Québec : Presses Université Laval, 2011 : 316 p.
10. Glaser BG, Strauss AL. *La découverte de la théorie ancrée : stratégies pour la recherche qualitative*. Paris : Armand Colin, 2010 : 416 p.
11. Savoie-Zjac L. Comment peut-on construire un échantillonnage scientifiquement valide ? *Recherches Qualitatives* 2007 ; 5 : 99-111.
12. Blanchet A. *L'enquête et ses méthodes : l'entretien*. Paris : Armand Colin, 2007 : 88 p.
13. Demazière D, Dubar C. *Analyser les entretiens biographiques*. Québec : Presses Université Laval, 2004 : 350 p.
14. Wikman A, Marklund S, Alexanderson K. Illness, disease, and sickness absence: an empirical test of differences between concepts of ill health. *J Epidemiol Community Health* 2005 ; 59 : 450-4.

15. Cosnier J. Les gestes du dialogue, la communication non verbale. *Rev Psychol Motiv* 1996 ; 21 : 129-38.
16. 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.
17. Harper PS. *Myotonic dystrophy*. Philadelphia : Saunders, 1979 : 360 p.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 27-29
© S. Gilabert, publié par EDP Sciences, 2017

La kinésithérapie en libéral chez les enfants porteurs de maladies neuromusculaires : *Vous avez dit kiné ? Pourquoi, quand, comment ?*

Stéphanie Gilabert

Dans le cadre de consultation neuromusculaire, une question des parents revient souvent. « Combien de fois mon enfant doit-il être vu en kiné ? Est-ce que le kiné fait ce qu'il faut ? ».
Et à l'inverse lorsque je demande à un enfant suivi depuis longtemps : « Pourquoi vas-tu chez le kiné ? À quoi cela sert-il ? », j'obtiens peu de réponses.
Au fil de discussions entre les enfants et les kinésithérapeutes libéraux, un problème ressort : aucun des deux n'a d'objectif défini. Ni le kinésithérapeute, ni le patient !
Être porteur d'une maladie neuromusculaire, chronique, stable ou dégénérative, n'empêche pas de déterminer des buts précis, adaptés au handicap. Qui pourrait adhérer à un traitement régulier et parfois contraignant sans avoir d'objectif ?

Chaque prise en charge varie en fonction de nombreux critères : le type d'atteinte de l'enfant, l'âge, la croissance, la saison. Tout est à moduler régulièrement en fonction de la situation.
Au vu des différents articles, de plus en plus fréquents, sur l'histoire naturelle des maladies neuromusculaires, nous pouvons définir des objectifs et agir de manière préventive face à certaines complications indéniables. Dans d'autres cas, c'est l'espoir d'un essai thérapeutique ou d'un traitement innovant qui modifie notre prise en charge. Et dans tous les cas, c'est l'écoute, l'échange avec le patient et sa famille qui permettra de fixer et renouveler de nouveaux objectifs pour avancer ensemble dans l'accompagnement de la maladie.
Il est évident que le manque de connaissances par les kinésithérapeutes libéraux concernant les maladies neuromusculaires limite les objectifs de prise en charge. C'est à nous, kinésithérapeutes hospitaliers de mieux communiquer avec eux et de les aider à progresser dans la connaissance de ces pathologies rares. La question qui me revient de leur part est : « Est ce qu'il va s'améliorer ? ».

Commencer par réaliser un bilan initial précis, même lorsqu'on travaille en libéral, me semble indispensable. Ensuite, pour affiner nos objectifs et nos choix de traitement, je vous propose de répondre aux questions suivantes : Pourquoi ? Combien de fois ? Comment ? Où ?
Un conseil aux kinésithérapeutes et aux familles : posez-vous et notez par écrit les réponses à ces questions. Mettez-les en commun pour être sûr que vous allez dans la même direction.

Pourquoi ?

Et oui pourquoi ? « *Pourquoi fait-on de la kinésithérapie à mon enfant ? Dans quel but ? De toute manière, il ne marche plus…* ». Même si les objectifs ne sont peut-être pas ceux dont rêve la famille ou le patient, ils permettent d'avancer.

Différents exemples d'objectifs :
- **Faire en sorte que l'enfant soit le plus confortable possible, lutter contre les douleurs.**
Ici, on ne vise que le bien-être de l'enfant. Dans certaines pathologies dégénératives, c'est parfois le seul objectif que l'on peut avoir. Certains parents souhaiteraient qu'« on en fasse plus » pour un enfant en accompagnement de fin de vie par exemple. Le kiné lui va viser le confort. Si ce n'est pas clair pour les parents, ils garderont l'impression que leur enfant n'a pas bénéficié de ce qu'il « fallait ».
- **Prévenir ou lutter contre les déformations articulaires qui pourraient survenir** avant qu'elles ne s'installent comme les rétractions des triceps suraux dans la dystrophie de Duchenne.
- **Maintenir la mobilité articulaire actuelle** même s'il y a une déformation, ou qu'il ne marche plus, l'enfant ne doit pas avoir de flessums de genoux trop important pour qu'il puisse tenir assis sans douleur, sans traction permanente. Ou qu'il puisse continuer à porter ses chaussures préférées (*Figure 1*).
- **Se préparer le plus efficacement possible sur le plan respiratoire et orthopédique à l'arthrodèse vertébrale :** Si le patient est à l'approche de l'arthrodèse vertébrale, oui, il va être important de ne pas lâcher, de trouver la motivation et peut-être

Stéphanie Gilabert
Kinésithérapeute
I-Motion - Plateforme d'essais cliniques pédiatriques
Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
s.gilabert@institut-myologie.org

DOI : 10.1051/myolog/201715008

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

© I-motion

Figure 1
La mobilisation articulaire chez l'enfant.

d'augmenter le nombre de séances de kiné, d'augmenter la durée des séances d'alpha 300 pour se préparer au mieux à cette lourde intervention.

- Prévenir le risque d'infection respiratoire/ éviter d'être hospitalisé. Si nous sommes en hiver, l'intensification des séances de percussionaire et ou d'Alpha 300 sera nécessaire. Si on définit un objectif précis et une durée donnée à l'enfant, cela permettra de passer la période à risque avec une meilleure adhésion aux machines respiratoires et de pouvoir relâcher un peu pendant les vacances d'été par exemple.

Il existe de nombreux autres objectifs.

En résumé, trouvez ensemble le POURQUOI des séances de kinésithérapie du moment.

Combien de fois ?

« *Une, deux, trois fois par semaine ? Est-ce qu'il en fait assez ?* ».

Avec un « pourquoi » clair, il sera plus simple de savoir combien de fois, il est nécessaire de voir l'enfant. Et le nombre de séances n'est pas figé. Selon les périodes, en fonction du bilan, elles peuvent être augmentées ou diminuées.

Quelques exemples : La réalisation d'une chirurgie va nécessiter d'intensifier la prise en charge. La période d'hiver va demander d'être plus actif sur la prise en charge respiratoire. À l'inverse si l'enfant n'est pas en poussée de croissance et que ses déformations sont stables depuis plusieurs mois, on peut envisager de diminuer le nombre de séances. Faire faire trois séances de kinésithérapies par semaine à un enfant qui n'en a pas besoin, est le meilleur moyen de le démotiver. Il se rend bien compte que « *le kiné fait toujours la même chose* ».

Pour certaines prises en charge où l'on espère une amélioration de la force motrice, il est également nécessaire de donner un délai pour voir le bénéfice ou non de ce qui est mis en place : X nombre de séances par semaine pour Y temps. Chez un enfant qui n'a eu aucune prise en charge, on est en droit d'attendre une amélioration, ne serait-ce que sur son endurance musculaire.

On part par exemple sur trois séances, trois fois par semaine, pendant trois mois. Et on fait le point au bout de trois mois. Avec nos téléphones, on peut prendre des photos, filmer la démarche d'un enfant et lui montrer objectivement l'intérêt des exercices/ étirements. Quelle meilleure motivation pour lui de se rendre compte par lui-même qu'il boite moins sur une vidéo ?

Si notre traitement ne fonctionne pas, cela nous permettra de l'adapter.

Faites un carnet d'objectif avec votre patient et trouvez ensemble un objectif réalisable à atteindre dans trois mois. Certains objectifs simples peuvent être établis comme par exemple : « Gagner 10° sur le flessum de genou pour rendre la verticalisation moins douloureuse. »

Et pendant ces trois mois, l'enfant s'engage à être assidu dans ses séances de rééducation et à ce qu'on lui demande en dehors. Faites signer un contrat à l'enfant en plus de ce carnet d'objectifs et il y a des chances qu'il adhère mieux à ce traitement. Et refaites le point ensemble tous les trois mois par exemple.

Comment ?

De quoi doivent être composées les séances de kinésithérapie ? Les parents posent souvent cette question. « *Que doit faire le kiné ?* ».

Les moyens disponibles en kinésithérapie sont nombreux. Le basique indispensable reste les mobilisations des quatre membres, du rachis cervical et du tronc ainsi que le travail respiratoire (avec l'Alpha 300, le percussionaire…). Mais comme le reste, tout est modulable.

En fonction du bilan que le kiné se doit de faire régulièrement, les priorités sont ciblées.

Lorsque l'enfant marche encore, il est indispensable de lui apprendre des auto-étirements.

Former à certains étirements, l'autonomiser sur certains exercices, peut permettre de supprimer une séance dans la semaine et de responsabiliser l'enfant, le rendre actif et acteur. Trop de fois lors de consultations, je demande à l'enfant ce que fait

son kinésithérapeute libéral et j'entends : « *il me masse et m'étire et moi, je reste allongé sur la table* ». Passif…

Pour la prise en charge orthopédique, les mains du kiné 3 fois 30 minutes par semaine sont insuffisantes face à des rétractions qui s'installent 24h/24. La kinésithérapie doit être couplée aux appareillages. Cela passe, pour les membres inférieurs, par des attelles de nuit anti-équin, des attelles de membres inférieurs, une installation en matelas moulé… Si le kinésithérapeute mobilise l'enfant, mais que la nuit, il est mal installé, cela n'a pas de sens. Tout doit être complémentaire.

Pour ce rôle-là, l'adhésion des parents est indispensable. Eux-aussi doivent devenir des acteurs responsables. Emmener l'enfant trois fois par semaine chez le kiné, c'est bien. Et en même temps, lui faire porter ses attelles huit heures par nuit, c'est mieux ! Ils font partie du « comment » de la bonne prise en charge de l'enfant. Parfois, ils ne se rendent pas compte de cela. Le kinésithérapeute libéral a un rôle indispensable pour être sûr que tout se passe bien en termes d'appareillage à la maison. Il peut lui ou les parents transmettre les informations en cas de difficultés.

Pour la prise en charge respiratoire : l'Alpha 300 est souvent utilisé par les parents. Il reste important que le kiné (libéral ou de la consultation pluridisciplinaire) vérifie que les paramètres et les réglages sont adaptés, que l'enfant le réalise bien, que le thorax se soulève bien, que la gaine soit encore à la bonne taille…

En bref, le kinésithérapeute, les parents et l'enfant doivent agir main dans la main pour une meilleure prise en charge.

Un autre outil de rééducation est l'activité physique en piscine : c'est l'activité idéale pour les amyotrophies spinales par exemple. Que ce soit en balnéothérapie avec le kiné qui en profitera pour mobiliser l'enfant ou en piscine avec les parents. L'enfant est plus libre de ses mouvements, il peut bouger facilement.

Pour la respiration, d'autres pistes ludiques peuvent être utilisées. Cela ne dispensera pas du relaxateur de pression mais ce peut être un bon complément : par exemple, les instruments de musique à vent, le chant, le théâtre, la sarbacane.

Quand cela est possible, le choix d'une activité extrascolaire, adaptée au handicap de l'enfant est essentiel pour lui permettre de développer une meilleure image de lui. N'est-il pas plus sympa de dire de temps en temps aux copains et copines : « Je vais au foot fauteuil » ou « je vais au cours de chant » plutôt que « je vais chez le kiné ». Je suis sûre que l'enfant fera d'autant mieux sa rééducation respiratoire si cela peut améliorer sa façon de chanter à la chorale.

… et pour finir : où

Certains parents préfèrent que le kinésithérapeute vienne à domicile. Cela est plus confortable pour eux. Malheureusement, le kiné ne possède pas les mêmes outils à domicile que ceux dans son cabinet. Les séances sont souvent plus courtes à domicile. Peut-être, faudrait-il envisager d'alterner une séance sur deux ? En revanche, lors des périodes hivernales, il est plus prudent que le kiné vienne à domicile. D'autant plus qu'il y a beaucoup de bronchiolites dans les salles d'attente.

Pour ça aussi, il est important d'expliquer les choix pris avec les bénéfices et les risques.

Pour finir, Il n'y a pas de recette miracle, pas de traitement type. Chaque enfant est unique et la prise en charge est à moduler en fonction de nombreux paramètres. Certes, ce sont des maladies lourdes, souvent dégénératives. Et, c'est exactement pour cela que les parents et les enfants doivent sentir que l'ont fait au mieux pour eux en dépit de la maladie. Posez-vous ensemble : enfant, parents, kinés. Discutez. Définissez des objectifs et notez tout cela dans un carnet commun pour partir sur de bonnes nouvelles bases !

Private practice of physiotherapy in children with neuromuscular diseases: did you say physiotherapy? Why, when, how?

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

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 30-33
© J.M. Cuisset *et al.*, publié par EDP Sciences, 2017

Intérêt des traitements pharmacologiques symptomatiques des maladies neuromusculaires de l'enfant

Jean-Marie Cuisset, Amélie Hamain, Alexandra Binoche, Stéphanie Coopman, Louis Vallée, Sylvie N'Guyen

Les traitements pharmacologiques symptomatiques représentent un appoint utile dans la prise en charge des maladies neuromusculaires, qu'ils soient ciblés sur un processus physiopathologique corolaire de la maladie (fibrose musculaire, oxydation), sur un symptôme physique tel que la myotonie, la douleur, ou sur les troubles cognitifs liés à l'atteinte centrale associée (dystrophinopathies, dystrophie myotonique de Steinert). Ils permettent d'améliorer l'espérance et la qualité de vie, en attendant les progrès des thérapies curatives émergentes.

La prise en charge thérapeutique des maladies neuromusculaires (MNM) de l'enfant est essentiellement symptomatique et multidisciplinaire, associant les aspects orthopédique, respiratoire, nutritionnel, digestif, cardiaque et la gestion de la douleur. Dans l'attente de la pleine efficience des thérapies curatives innovantes, susceptibles d'aboutir à une médecine moléculaire ciblée sur le gène, voire une médecine personnalisée spécifique de la mutation génique ou d'autres caractéristiques liées au patient (terrain génétique, pharmacocinétique, physiopathologie…), il paraît donc bénéfique de prescrire, de façon optimisée, pour une maladie neuromusculaire donnée, tous les traitements pharmacologiques symptomatiques possibles. Une telle démarche appliquée dès la fin des années 1980 aux patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), a permis de doubler leur espérance de vie en 20 ans. Les suppléments vitaminiques ou nutritionnels, les traitements symptomatiques concernant une complication ciblée sur un seul appareil (par exemple les troubles du transit intestinal) ne seront pas traités ici.

Jean-Marie Cuisset
Louis Vallée
Sylvie N'Guyen
Service de Neurologie Pédiatrique, hôpital Roger-Salengro, CHRU, Lille, France
Amélie Hamain
Centre de Rééducation Pédiatrique Marc Sautelet, Villeneuve d'Ascq, France
Alexandra Binoche
Service de réanimation Pédiatrique, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, Lille, France
Stéphanie Coopman
Antenne Pédiatrique du Centre d'Investigations Cliniques, hôpital Jeanne de Flandres, CHRU, Lille, France
jean-marie.cuisset@chru-lille.fr

Traitements symptomatiques ciblant le processus dystrophique

1. Fibrose musculaire

Les corticoïdes représentent le premier traitement prouvé efficace dans la DMD, en retardant l'âge de perte de la marche [1]. Les mécanismes évoqués sont la stimulation de la prolifération des myoblastes, une stabilisation des protéases liées aux lysosomes et au sarcolemme, et surtout une diminution de la fibrose par effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire [2]. Il existe deux protocoles principaux : l'un utilisant le deflazacort (Calcort®) à une posologie de 0,9 mg/kg/jour (0,8 mg/kg à partir de 10 ans, 0,55 mg/kg à partir de 15 ans et 0,5 mg/kg au-delà de 18 ans) [3] ; l'autre utilisant la prednisone (Cortancyl®) : 0,75 mg/kg/jour pendant 6 mois à 1 an, puis 0,75 mg/kg un jour sur 2 pendant 1 à 2 ans [4]. Les effets primaires de la corticothérapie sont multiples : recul de l'âge de perte de la marche de 12 à 14,5 ans [5] ; amélioration de la fonction ventilatoire [6] ; âge d'apparition de la cardiomyopathie différé (15,2 ans *versus* 13,1 ans) [7] ; diminution du risque de scoliose (20 % vs 92 %) [8] ; réduction du taux de mortalité [9]. Les effets secondaires observés sont ceux d'une corticothérapie classique : fractures osseuses et tassements vertébraux, surpoids, retard statural, cataracte (infraclinique), troubles du comportement, hyperphagie, syndrome cushingoïde, hirsutisme, troubles gastriques [3]. Néanmoins, la variabilité de réponse des patients DMD à la corticothérapie, et le fait que 42 % d'entre eux âgés de plus de 10 ans doivent interrompre les corticoïdes en raison d'effets secondaires a incité à rechercher d'autres traitements pharmacologiques symptomatiques.

2. Oxydation

L'idébénone, analogue synthétique du coenzyme Q_{10}, puissant anti-oxydant et inhibiteur de la peroxydation lipidique susceptible de stimuler le flux d'électron mitochondrial et la production d'énergie a démontré une efficacité symptomatique sur des paramètres ventilatoires dans un essai de phase III chez des patients DMD d'un âge compris entre 10 et 18 ans et ne recevant pas de corticoïdes :

DOI : 10.1051/myolog/201715007

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

stabilisation du débit expiratoire de pointe, diminution de l'altération de la capacité vitale forcée et du volume expiratoire forcé [10]. Une analyse *a posteriori* récente de cet essai a démontré une fréquence moindre d'infections bronchopulmonaires chez les patients traités par idébénone en comparaison du groupe placebo [11].

Traitements ciblés sur un symptôme physique

1. Myotonie

Qu'il s'agisse d'une dystrophie myotonique de Steinert ou d'une myotonie non dystrophique (paramyotonie congénitale et myotonie aggravée par le potassium liées au gène *SCN4A* ; myotonies congénitales de Thomsen et de Becker liées au gène *CLCN1*), la myotonie est une cible thérapeutique d'intérêt (*Figure 1*). La myotonie, quelle qu'en soit l'étiologie, résulte *in fine* d'une activation phasique des canaux Na^+ qui induit des trains de potentiel d'action haute fréquence au niveau de la fibre musculaire, corollaire électrophysiologique de la myotonie. La mexilétine, anti-arythmique Ib de la classification de Vaughan-Williams, en bloquant les canaux Na^+, diminue la durée du potentiel d'action et n'a pas (ou peu) d'action sur l'intervalle QT, et constitue donc un anti-myotonique majeur. Il se prescrit à une posologie de 15 mg/kg/jour chez le nourrisson, 8 mg/kg/jour chez le grand enfant, en trois prises (200 mg, trois fois par jour chez l'adulte) [19]. Sa prescription impose un ECG à H_0, H_{24}, et H_{48} pour évaluation de l'espace PR et du segment QT corrigé.

Figure 1
Anneau de constriction myotonique au niveau lingual (flèches) chez un patient Steinert. Les accès myotoniques de la langue chez ce patient étaient à l'origine de troubles de la déglutition, qui ont totalement régressé après l'introduction de la mexilétine.

Ses principaux effets secondaires sont : vertiges, dysgueusie, vomissements, somnolence et ataxie. La mexilétine a été prouvée efficace dans la myotonie congénitale [12], et dans la myotonie des patients adultes atteints de dystrophie myotonique de Steinert [13].

2. Ostéoporose

Les biphosphonates intraveineux peuvent être bénéfiques dans les maladies neuromusculaires prédisposant à l'ostéoporose d'immobilisation, en particulier chez les patients DMD ou ceux présentant une amyotrophie spinale de type 2. Les deux indications principales sont les fractures pathologiques et le syndrome algique chronique (d'expression essentiellement nocturne). Il convient, 10 à 15 jours avant la cure, d'éliminer une hypocalcémie latente en prescrivant calcémie, protidémie et étude du rapport calciurie/créatininurie (normale > 0,2). Il est possible d'utiliser soit le pamidronate (Arédia®) : 0,5 mg/kg deux fois (en deux jours consécutifs), à perfuser dans 500 ml de glucosé à 5 % sur quatre heures ; soit le zonidronate (Zométa®) : 0,5 mg/10 kg (maximum : 4 mg) en injection IV unique en 15 minutes dans 100 ml de glucosé à 5 %. Les cures d'Arédia se renouvèlent tous les quatre mois, celles de Zométa tous les six mois. Les principaux effets secondaires sont : syndrome grippal, nausées, fatigue, hypocalcémie, hypozincémie (calcémie et zincémie sont à contrôler systématiquement 48-72 heures après la cure). Gordon *et al.* ont établi sur une série de 44 patients DMD bénéficiant d'une corticothérapie, que ceux qui recevaient des cures de biphosphonates IV avaient une durée de vie augmentée. Ils suggèrent que les biphosphonates ralentiraient le processus dystrophique [14].

3. Douleur

En ce qui concerne le syndrome algique, Wagner *et al.* ont objectivé pour les biphosphonates un taux d'efficacité de 98 % (dans 80 % des cas disparition de la douleur, durable dans 20 % des cas, transitoire (pendant 1 à 3 mois) dans 60 % des cas) [15].

4. Rétablissement d'une transmission neuromusculaire efficiente

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) [16] regroupent un ensemble hétérogène d'affections génétiquement déterminées responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire à l'origine d'une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. Un début précoce (presque toujours avant deux ans) et une atteinte oculo-bulbaire (ptosis et/ou ophtalmoplégie ; dysphonie, troubles de la déglutition, parésie faciale) sont des éléments

sémiologiques très évocateurs. Plus de 20 gènes à l'origine des SMC ont été identifiés. Leurs mutations peuvent être à l'origine d'une anomalie du récepteur musculaire nicotinique à l'acétylcholine (RAch), d'un défaut de protéines présynaptiques, d'anomalies de protéines associées à la lame basale présynaptique, de troubles du développement ou de la stabilité de la plaque motrice, ou d'anomalies de protéines intervenant dans la glycosylation. Différents traitements symptomatiques visant au rétablissement d'une transmission neuromusculaire efficiente sont disponibles : anticholinestérasiques, 3-4 diaminopyridine (DAP) de mode d'action présynaptique (inhibition des canaux potassiques de la terminaison nerveuse, libération accrue de vésicules d'acétylcholine), molécules réduisant le temps d'ouverture du RAch (quinidine, fluoxétine), β2 mimétiques (éphédrine, salbutamol). Leur choix dépend du gène en cause. Les anticholinestérasiques sont efficaces dans les SMC liés aux gènes codant pour une sous-unité du RAch, aux gènes *RAPSN* (rapsyne), *GFPT1* et *CHAT*. Ils sont contre-indiqués dans les déficits en acétylcholine estérase (AChE ; liés au gène *COLQ*) et les syndromes du canal lent souvent décelés par une réponse répétitive après stimulation unique à l'électroneuromyogramme, et le déficit en DOK7. La 3-4 DAP est efficace dans les SMC post- synaptiques : déficit en RAch à cinétique normale, déficit en rapsyne, déficit en MuSK. Elle est un complément utile des anticholinestérasiques. Les β2 mimétiques sont utiles dans les déficits en *DOK7* et en *COLQ*. La quinidine et la fluoxétine sont efficaces dans les syndromes du canal lent (liés à et *CHRNE*).

Atteinte cognitive

L'atteinte cognitive de certaines maladies neuromusculaires peut être une cible thérapeutique bénéfique. Dans les dystrophinopathies, les troubles cognitifs constants et précoces sont dominés par les difficultés attentionnelles. Le trouble hyperactif avec déficit attentionnel (THADA) existerait chez un tiers des patients DMD, le déficit attentionnel isolé chez 15 % d'entre eux [17], pouvant justifier la prescription du méthylphénidate (Ritaline® ou équivalents). Dans la dystrophie myotonique de Steinert, les troubles comportementaux et cognitifs sont également fréquents : phobies, troubles de l'humeur, troubles anxieux et THADA dans près d'un tiers des cas. L'intérêt du méthylphénidate chez ces patients Steinert avec THADA a également été rapporté [18, 19].

Conclusion

L'espoir majeur suscité par la perspective des thérapies à visée curative depuis la fin des années 1980, demeure à ce jour contrarié, par des problèmes pratiques ou méthodologiques. Ainsi, dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), les essais thérapeutiques relevant du saut d'exons ou de la translecture d'un codon stop se heurtent à des âges d'inclusion hétérogènes, à des co-médications imposées (corticoïdes), et à des critères d'efficacité insuffisamment pertinents (performances motrices plutôt que quantité de dystrophine produite *de novo*) [20]. De même dans l'amyotrophie spinale typique (SMA), les essais procédant d'une correction d'épissage du gène *SMN2* par oligonucléotides anti-sens sont confrontés à une fenêtre temporelle d'efficacité thérapeutique étroite et à la nécessité d'une diffusion systémique en raison d'une atteinte multi-organe [21]. Ces restrictions justifient, en attendant une pleine efficacité des traitements curatifs, le recours à des traitements symptomatiques optimisés.

Interest of symptomatic pharmacological treatments in childhood neuromuscular disorders

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Dubowitz V. 75th European neuromuscular centre international workshop on the treatment of muscular dystrophy, 10-12 December 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2000 ; 10 : 313-20.
2. Zatz M, Pavanello Rde C, Vainzof M *et al.* Steroids in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1992 ; 2 : 59.
3. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, *et al.* Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 5 : CD003725.
4. McAdam LC, Mayo AL, Alman BA, Biggar WD. The Canadian experience with long-term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012 ; 31 : 16-20.
5. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, *et al.* Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013 ; 84 : 698-705.
6. Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M, *et al.* Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2013 ; 48 : 912-20.
7. Barber BJ, Andrews JG, Lu Z, *et al.* Oral corticosteroids at onset of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2013 ; 163 : 1080-4e1.
8. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, *et al.* Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long term follow up. *J Bone Joint Surg Am* 2013 ; 95 : 1057-61.
9. Schram G, Fournier A, Leduc H, *et al.* All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 61 : 948-54.
10. Buyse GM, Voit T, Schara U, *et al.* Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015 ; 385 : 1748-56.
11. McDonald CM, Meier T, Voit T, *et al.* Idebenone reduces respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 473-80.

12. Leheup B, Himon F, Morali A, *et al.* Intérêt de la mexilétine dans le traitement de la myotonie de Thomsen-Becker. *Arch Fr Pediatr* 1986 ; 43 : 49-50.
13. Logigian EI, Martens WB, Moxley IV RT, *et al.* Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2010 ; 74 : 1441-8.
14. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, *et al.* Impact of biphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011 ; 127 : e353-8.
15. Wagner S, Poirot I, Vuillerot C, Berard C. Tolerance and effectiveness on pain control of Pamidronate® intravenous infusions in children with neuromuscular disorders. *Ann Phys Rehab Med* 2011 ; 54 : 348-58.
16. Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, *et al.* Syndromes myasthéniques congénitaux : difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique. L'expérience du réseau national *Syndromes myasthéniques congénitaux*. *Rev Neurol* 2013 ; 169 : S45-5.
17. Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, D'Amico A, *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy : phenotype-genotype correlation. *J Pediatr* 2012 ; 161 : 705-9.
18. Douniol M, Jacquette A, Cohen D, *et al.* Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012 ; 54 : 905-11.
19. Ishigaki K, Muto A, Osawa M. Clinical features and care of patients with congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 2012 ; 52 : 1264-6.
20. Merlini L, Sabatelli P. Improving clinical trial design for Duchenne muscular dystrophy. *BMC Neurol* 2015 ; 15 : 153.
21. Wirth B, Barkats M, Martinat C, *et al.* Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits. *Expert Opin Emerging Drugs* 2015 ; 20 : 352-6.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 34-36
© T.N. Brignol, publié par EDP Sciences, 2017

Essais cliniques SMA en cours : diverses approches visant différentes cibles[1]

Tuy Nga Brignol

Parallèlement à l'autorisation de mise sur le marché du Spinraza® par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en décembre dernier pour les formes adultes et pédiatriques de l'amyotrophie spinale (SMA), d'autres molécules sont en cours de développement. Voici ci-après un aperçu des essais en cours à travers le monde. Ils sont classés ici en fonction du mode d'action des molécules testées.

Action sur SMN2

Modification de l'épissage de l'ARN messager du gène *SMN2* destinée à réintégrer l'exon 7 afin de produire une protéine SMN2 fonctionnelle en quantité suffisante.

1. Spinraza® (nusinersen ou ex-IONIS-SMNRx ou ex ISIS-SMNRx ou ex ISIS-396443 ou ex-BIIB058)

Oligonucléotide antisens développé par Ionis Pharmaceuticals Inc. en partenariat avec le laboratoire Biogen (pour sa commercialisation).
Voie d'administration : intrathécale.

	Pays	Statut	Nombre de patients	Phase	Âge	Type SMA	Début-Fin	Durée du suivi
Essai SHINE NCT02594124	France (I-Motion), Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Espagne, États-Unis, Grande-Bretagne, Hong Kong, Italie, Japon, Corée, Suède, Taïwan	Recrutement sur invitation	289	III (extension des 4 essais ENDEAR, CHERISH, NCT02052791 NCT01839656 sans placebo)	13 mois à 21 ans	1 et 2	Nov 2015 - Août 2022	1 807 jours
Essai NURTURE NCT02386553	Allemagne, Australie, États-Unis, Italie, Qatar, Taïwan, Turquie	Recrutement en cours	25	II (sans placebo)	≤ 6 semaines	1	Mai 2015 - Sept 2019	868 jours
Essai EMBRACE NCT02462759	États-Unis, Allemagne	Recrutement terminé Essai en cours	21	II (avec placebo)	Nourrissons, enfants, adultes, seniors, (non éligibles aux essais ENDEAR et CHERISH)	1 à 4	Août 2015 - Avril 2019	44 mois

Tuy Nga Brignol
AFM-Téléthon, Évry, France
tnbrignol@afm-telethon.fr

NOTE

[1] Source : https://clinicaltrials.gov/ (données au 15 avril 2017).

DOI : 10.1051/myolog/201715008

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

2. RO7034067 (RG7916)

Molécule développée par le laboratoire Hoffmann-La Roche en partenariat avec PTC Therapeutics.
Voie d'administration : orale.

	Pays	Statut	Nombre de patients	Phase	Âge	Type SMA	Début-Fin	Durée du suivi
Essai SUNFISH NCT02908685	France (Paris, Bron, Lille, Nantes), Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Espagne, États-Unis, Italie, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Taïwan, Turquie	Recrutement en cours	186	II (avec placebo)	2 à 25 ans	2 et 3	Oct 2016 - Mars 2020	Partie 1 (exploratoire) : 12 semaines Partie 2 (confirmatoire) : 24 mois
Essai FIREFISH NCT02913482	France (Paris, Lille, Montpellier, Nantes), États-Unis, Allemagne, Australie, Belgique, Italie, Suisse, Taïwan, Turquie	Recrutement en cours	48	II (sans placebo)	1 à 17 mois	1	Déc 2016 - Avril 2019	25 mois

3. LMI070

Molécule développée par Novartis Pharmaceuticals.
Voie d'administration : orale.

	Pays	Statut	Nombre de patients	Phase	Âge	Type SMA	Début-Fin	Durée du suivi
Essai NCT02268552	Allemagne, Belgique, Danemark, Italie	Recrutement en cours	42	I/II (sans placebo) Essai en ouvert	1 à 7 mois	1	Avril 2015 - Août 2017	13 semaines

Apport du gène *SMN*

AVXS-101

Molécule développée par AveXis.
Suite aux résultats intermédiaires encourageants de l'essai en cours, le laboratoire prépare, courant 2017, un nouvel essai dans la SMA de type 1 aux États-Unis puis en Europe, et un essai dans la SMA de type 2.
Voie d'administration : une administration unique par cathéter veineux inséré dans une veine périphérique.

	Pays	Statut	Nombre de patients	Phase	Âge	Type SMA	Début-Fin	Durée du suivi
Essai AVXS-101 NTC02122952	États-Unis	Recrutement terminé, essai en cours	15	I (sans placebo)	≤ 6 mois	1	Avril 2014 - Déc 2017	2 ans

Protection du motoneurone et/ou du muscle

1. Olesoxime

Molécule visant à protéger le motoneurone, mise au point par Trophos avec le soutien de l'AFM-Téléthon, rachetée et développée par le laboratoire Hoffmann-La Roche.
Voie d'administration : orale, sous forme de sirop, ou par sonde gastrique.

	Pays	Statut	Nombre de patients	Phase	Âge	Type SMA	Début-Fin	Durée du suivi
Essai NTC02628743	France (Bron, Garches, Lille, Marseille, Montpellier, Paris, Toulouse), Allemagne, Belgique, Italie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni	Recrutement terminé, essai en cours	Patients ayant participé aux essais précédents de phases Ib et II	Extension de la phase II	Enfants, adultes, seniors	2, 3, 4	Janv 2016 - Déc 2020	4 ans

2. CK-2127107

Molécule développée par Cytokinetics en collaboration avec Astellas Pharma Global Development Inc pour améliorer la fonction musculaire.
Voie d'administration : orale.

	Pays	Statut	Nombre de patients	Phase	Âge	Type SMA	Début-Fin	Durée du suivi
Essai CY 5021 NTC02644668	États-Unis, Canada	Recrutement terminé, essai en cours	72	phase II (avec placebo)	≥ 12 ans	2, 3, 4	Déc 2015 - Juil 2017	12 semaines

3. Pyridostigmine (mestinon)

Pour améliorer la fatigabilité musculaire en préservant la jonction neuromusculaire.
Voie d'administration : orale.

	Pays	Statut	Nombre de patients	Phase	Âge	Type SMA	Début-Fin	Durée du suivi
Essai SPACE NTC02941328	Pays-Bas	Recrutement en cours	50	II (avec placebo)	≥ 12 ans	2, 3, 4	Déc 2015 - Déc 2017	16 semaines
Essai EMOTAS NTC02227823	Belgique	Recrutement en cours	20	II (avec placebo)	≥ 6 ans	3	Juil 2014 - Juil 2017	6 mois

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

Ongoing clinical trials in SMA: distinct targets based on distinct approaches

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 37
© V. Allamand, publié par EDP Sciences, 2017

CMT liée à l'X : importance des mutations dans les régions non codantes du gène *GJB1*

Valérie Allamand

Résumé

L'objectif de l'étude [1] est de déterminer la prévalence et les caractéristiques cliniques et génétiques des patients atteints de la forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) liée au chromosome X due à des mutations dans les régions non codantes du gène *GJB1* codant la protéine de « gap jonction » (ou jonction serrée) b-1.

Des mutations ont été identifiées par analyse de séquence bidirectionnelle de type Sanger des 595 bases en amont de la région promotrice, et des 25 et 39 bases des régions non traduites (UTR) chez des patients sans mutation dans la région codante du gène. Les données cliniques et neurophysiologiques ont été collectées rétrospectivement.

Cinq mutations ont été détectées chez 25 individus issus de 10 familles, représentant 11,4 % des cas de CMTX1 diagnostiqués dans le laboratoire de neurogénétique ayant réalisé l'étude, entre 1996 et 2016. Quatre mutations pathogéniques (c.-17G.A, c.-1711G.T, c.-103C.T, and c.-146-90_146-89insT) ont été identifiées dans la région 5'UTR. Une nouvelle mutation, c.*15C.T, a été détectée dans la région 3'UTR du gène *GJB1* dans 2 familles indépendantes, ce qui constitue la 1re mutation pathogénique dans le 3'UTR d'un gène de CMT associé à la myéline. Les mutations ségrégent avec le phénotype, touchent des sites prédits pathogéniques et n'ont pas été trouvées dans la population générale. Les mutations dans l'ADN non codant sont une cause majeure de CMTX1 et soulignent l'importance de ce type de mutations dans les maladies humaines. Il est donc recommandé aux plateformes utilisées pour le séquençage haut débit des neuropathies héréditaires d'inclure une couverture de ces régions.

Commentaire

La « Gene table » 2017 (http://www.musclegenetable.fr/) dénombre 64 formes de CMT, associées à des mutations dans 53 gènes différents, avec au moins 4 gènes restant à identifier. Cette importante hétérogénéité tant clinique que génétique rend le diagnostic moléculaire de ce groupe de neuropathies complexe, et justifie l'utilisation de puces de séquençage haut débit « dédiées », c'est-à-dire contenant tous (ou partie) les gènes impliqués dans ce groupe de maladies. À l'heure actuelle, en France, ce type de puces ne cible que les régions codantes, pouvant ainsi ignorer certaines mutations introniques ou dans les régions régulatrices 5' et 3' UTR. L'étude présentée ici illustre très bien l'importance de ces régions puisque des mutations dans les UTRs du gène *GJB1* ont été identifiées chez 25 individus atteints de CMTX1. Ces régions ont été criblées en région du phénotype clinique classique des patients, en l'absence de mutations dans les régions codantes de ce gène. Dans le laboratoire de neurogénétique dont est issue l'étude (Centre for Neuromuscular Diseases, UCL, Londres), près de 200 patients portant des mutations dans les régions codantes du gène *GJB1* ont été diagnostiqués. Des mutations de ce gène, codant le canal transmembranaire connexine 32 (Cx32), sont la cause la plus fréquente de CMT liée au chromosome X, et en deuxième position parmi tous les types de CMT. De façon notable, les mutations des régions non codantes de ce gène affectent 11,4 % des patients atteints de CMTX1 diagnostiqués par les auteurs de l'étude.

L'exome (la partie codante) humain représentant moins de 2 % du génome, il n'est pas étonnant que le reste de l'ADN, appelé « junk » jusqu'à peu, mais composé d'éléments régulateurs de l'expression des gènes puisse aussi être impliqué dans des pathologies. À terme et dans un cadre éthique et législatif très bien défini, l'application du séquençage du génome entier dans les services de diagnostic devrait devenir incontournable.

X-linked CMT: importance of mutations in the non-coding regions of the *GJB1* gene

LIENS D'INTÉRÊT

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

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

LECTURE RECOMMANDÉE

Scacheri CA, Scacheri PC. Mutations in the noncoding genome. *Curr Opin Pediatr* 2015 ; 27 : 659-64.

RÉFÉRENCE

1. Pedro J. Tomaselli, Alexander M. Rossor, Alejandro Horga, Zane Jaunmuktane, Aisling Carr, Paola Saveri, Giuseppe Piscosquito, Davide Pareyson, Matilde Laura, Julian C. Blake, Roy Poh, James Polke, Henry Houlden, Mary M. Reilly. Mutations in noncoding regions of *GJB1* are a major cause of X-linked CMT. *Neurology* 2017 ; 88 : 1-9.

DOI : 10.1051/myolog/201715009

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 38
© V. Allamand, publié par EDP Sciences, 2017

Une maladie congénitale du tissu conjonctif unique liée au gène *P4HA1*

Valérie Allamand

Résumé

Les prolyl 4-hydroxylases des collagènes (C-P4Hs) jouent un rôle central dans la formation et la stabilisation du domaine triple hélice des collagènes. Le gène *P4HA1* code la sous-unité catalytique α(1) de l'isoenzyme principale (C-P4H-I). Les auteurs [1] décrivent des mutations bi-alléliques du gène *P4HA1* dans une famille atteinte de maladie congénitale du tissu conjonctif, se manifestant pour une hypermobilité précoce des articulations, des rétractions, une faiblesse musculaire et une dysplasie osseuse, ainsi qu'une forte myopie. Une amélioration clinique des fonctions motrices a été observée avec le temps chez le patient survivant. De façon similaire aux observations réalisées chez des souris invalidées pour le gène *P4ha1*, qui meurent avant la naissance, le tissu musculaire des patients P1 et P2 présente une réduction de l'immuno-réactivité du collagène IV au niveau de la membrane basale. Les patients portent des mutations décalant le cadre de lecture et affectant un site d'épissage à l'état hétérozygote. Ces mutations conduisent à une réduction, et non à une absence, du niveau de protéine P4HA1, et de l'activité C-P4H dans les fibroblastes du derme, comparé à des échantillons contrôles du même âge. Des études de calorimétrie différentielle ont mis en évidence une diminution de la stabilité thermique des collagènes dans les fibroblastes cutanés des patients. Des mutations dans les gènes codant les membres de la famille des C-P4Hs, et en particulier C-P4H-I, doivent donc être considérées chez des patients dont la présentation clinique évoque une maladie du tissu conjonctif, ou une myopathie congénitale, associant une hypermobilité des articulations, des rétractions, une dysplasie squelettique modérée et une forte myopie.

Commentaire

Les collagènes (COL) sont les composants majoritaires des tissus conjonctifs dans lesquels ils exercent des fonctions à la fois de soutien architectural - la matrice extracellulaire entourant les cellules étant souvent considérée comme le « ciment » des tissus - et dans l'adhésion, la migration et les communications entre cellules et matrice extracellulaire (MEC). Dans certains tissus, et notamment dans le muscle squelettique, les COL sont aussi impliqués dans l'élasticité et la transmission de force. Les COL subissent de nombreuses modifications co- et post-traductionnelles (glycosylation, hydroxylation, formation de ponts di-sulfures…) qui peuvent avoir lieu dans la cellule ou dans la MEC. En particulier, dans le reticulum endoplasmique, l'hydroxylation de résidus proline en 4-hydroxylproline par les enzymes de la famille des prolyl 4-hydroxylases est une modification majeure. En effet, tous les COL possèdent une région centrale (dite triple hélice) constituée de motifs répétés Gly-X-Pro (où Gly est un résidu glycine, et Pro est un résidu proline). Diverses pathologies sont associées à des mutations de gènes de collagènes ou d'enzymes impliqués dans leur maturation ou le remodelage de la MEC, avec des spectres cliniques très variables mais avec comme dénominateur commun des symptômes et signes au niveau des articulations (rétractions et/ou hypermobilité), de la peau (hyper-élasticité ou « texture » anormale) et du muscle squelettique (myopathie). C'est notamment le cas des syndromes d'Ehlers-Danlos impliquant entre autre les COLI, COLIII, COLV, COLXII et les enzymes LH1, ADAMTS-2, CHST14, et des myopathies liées au COLVI et au COLXII.

L'étude présentée ici constitue donc une autre illustration de l'importance des modifications post-traductionnelles subies par les collagènes (et notamment le COLI), et rapporte les premières mutations autosomiques récessives du gène *P4HA1*. La présentation clinique des patients étudiés touche les différents tissus et organes dans lesquels le COLI est majoritairement exprimé : les os, les tendons, le muscle et les yeux.

À l'ère du séquençage haut débit, et même dans le cadre de puces dédiées pour un groupe de pathologies, il semble donc justifié et judicieux d'inclure les gènes codant ces enzymes. Il ne fait pas de doute que d'autres enzymes impliquées dans la synthèse, l'assemblage ou la stabilité des COL sont des candidats intéressants dans d'autres formes de maladies du tissu conjonctif.

A unique congenital disease of connective tissue linked to the *P4HA1* gene

LIENS D'INTÉRÊT

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

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

RÉFÉRENCE

1. Zou Y, Donkervoort S, Salo AM, *et al.* P4HA1 mutations cause a unique congenital disorder of connective tissue involving tendon, bone, muscle and the eye. *Hum Mol Genet* 2017 Apr 13. doi : 10.1093/hmg/ddx110.

DOI : 10.1051/myolog/201715008

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 39-40
© J. T. Vilquin, publié par EDP Sciences, 2017

L'inhibition d'expression de DUX4 comme stratégie thérapeutique dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale

Jean-Thomas Vilquin

Résumé

L'utilisation d'oligonucléotides antisens dirigés contre la séquence de polyadénylation de *DUX4* permet d'inhiber son expression et de réduire l'impact sur les cibles moléculaires de la protéine DUX4, *in vitro* et *in vivo*.

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH) est une maladie génétique rare, autosomique dominante, caractérisée par l'atteinte sélective de certains groupes musculaires, et pour laquelle il n'existe pas actuellement de solution thérapeutique. Deux formes de la maladie, DMFSH1 et DMFSH2, sont cliniquement superposables mais se distinguent par leur défaut génétique. En position subtélomérique du chromosome 4q35 sont situées des séquences répétées D4Z4, contenant chacune un gène *DUX4*. La réduction du nombre de répétitions en-dessous de 11 dans la DMFSH1, ou des mutations du gène *SMCHD1* entraînant une relaxation de la chromatine dans cette région dans la DMFSH2, entraînent le démasquage du site de polyadénylation du *DUX4* terminal et sa production aberrante. La protéine DUX4, en agissant sur de nombreuses cibles moléculaires, est toxique pour les cellules musculaires qu'elle détruit. *DUX4* est donc une cible de choix pour les différentes approches thérapeutiques de la DMFSH.

Dans cette étude [1], l'analyse RNASeq de cellules de patients et de contrôles familiaux a permis l'identification de cibles transcriptionnelles directes et indirectes de *DUX4*, servant ultérieurement de biomarqueurs de l'activité de DUX4, car la mesure directe des mRNA de *DUX4* et de la protéine est plus délicate et aléatoire du fait de la présence de nombreux homologues. Plusieurs oligonucléotides antisens basés sur la chimie des phosphorodiamidates de morpholinos (PMOs) ont été testés pour leur efficacité d'inhibition *in vitro*, en cultures de myotubes. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du PMO FM10 ciblant la séquence de polyadénylation de *DUX4*. L'expression des cibles ZSCAN4, TRIM43, MBD3L2 a été diminuée, sans affecter l'expression du marqueur de différenciation musculaire MHC1. En parallèle, le nombre de cellules présentant une expression nucléaire de DUX4 a été fortement diminué. L'effet est dose-dépendant mais le PMO ne présente pas de toxicité cellulaire et aucun ciblage aberrant n'a été détecté. Finalement, une normalisation de l'expression des gènes dérégulés a été obtenue par le traitement au PMO FM10. Pour évaluer l'efficacité de l'approche *in vivo*, les auteurs ont utilisé un modèle de xénogreffe de muscle de patient chez une souris immunodéficiente. Les PMOs ont été administrés par électroporation dans ces fragments musculaires reconstitués, et ce traitement a réduit l'expression de DUX4 et des gènes cibles transcriptionnels.

Discussion

Les pathologies autosomiques dominantes ne sont pas facilement accessibles aux approches traditionnelles de thérapie génique (complémentation de gène) ou de thérapie cellulaire. L'expression de la mutation se traduit souvent par un gain de fonction toxique, phénomène qu'il est primordial de diminuer ou d'éteindre. L'utilisation d'oligonucléotides visant des transcrits est donc prometteuse, du fait de la spécificité du ciblage, et de la versatilité actuelle d'utilisation de ces molécules.

L'étiologie de la DMFSH a longtemps été mystérieuse, mais la confirmation récente de l'implication de *DUX4* le désigne donc comme une cible de choix. Une équipe a décrit une approche très semblable à celle-ci *in vitro*, aboutissant au choix de séquences similaires [2], et une autre encore a démontré *in vitro* des bénéfices partiels liés à l'utilisation de certains oligonucléotides [3]. Ces résultats soulignent la pertinence de cette stratégie.

Ici, les auteurs ont également proposé une première validation de la stratégie *in vivo*, en utilisant un modèle original et élégant de xénogreffe. La pertinence des modèles murins de la DMFSH obtenus par modification génétique est en effet discutable, le système d'expression de *DUX4* étant artificiel chez la Souris. Celle-ci ne reproduit la physiopathologie et la présentation clinique de la maladie qu'imparfaitement. Le transfert d'une petite biopsie musculaire d'un patient dans une souris immunodéficiente permet par contre de former localement, en quelques semaines à quelques mois, une structure musculaire humaine régénérée, vascularisée, reflétant la pathologie originelle, présentant des propriétés mécaniques et électrophysiologiques suffisantes pour explorer des mécanismes physiopathologiques

Jean-Thomas Vilquin
Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC-Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
jt.vilquin@institut-myologie.org

DOI : 10.1051/myolog/201715012

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

ou tester des solutions thérapeutiques. Pour obtenir un effet localisé et optimal, l'administration des PMOs a été facilitée par l'électroporation du muscle. Naturellement la toxicité éventuelle de l'approche devra être éprouvée au niveau des organismes entiers. Cependant, l'élargissement de l'utilisation des oligonucléotides antisens à de multiples indications thérapeutiques, et les connaissances acquises dans d'autres situations (on peut songer aux développements récents des oligonucléotides antisens pour le saut d'exon dans la dystrophie musculaire de Duchenne) permettent d'espérer une accélération des avancées thérapeutiques, par une fertilisation croisée de ces expériences.

Targeting DUX4 expression as a therapeutic strategy for Facioscapulohumeral muscular dystrophy

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

RÉFÉRENCES
1. Chen JC, King OD, Zhang Y, *et al.* Morpholino-mediated knockdown of DUX4 toward facioscapulohumeral muscular dystrophy therapeutics. *Mol Ther* 2016 ; 24 : 1405-11.
2. Marsollier AC, Ciszewski L, Mariot V, *et al.* Antisense targeting of 3' end elements involved in DUX4 mRNA processing is an efficient therapeutic strategy for facioscapulohumeral dystrophy: a new gene-silencing approach. *Hum Mol Genet* 2016 ; 25 : 1468-78.
3. Ansseau E, Vanderplanck C, Wauters A, *et al.* Antisense oligonucleotides used to target the DUX4 mRNA as therapeutic approaches in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy (FSHD). *Genes (Basel)* 2017 ; 8 : pii : E93.

LU POUR VOUS

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

Bulletin d'adhésion 2017

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

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 41
© C.-C.Michon et C. Réveillère, publié par EDP Sciences, 2017

Myasthénie auto-immune : quel impact sur la fatigue et la cognition ?

Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère

Résumé

La fatigue englobe à la fois la perception subjective de fatigue et la fatigabilité de la performance (*performance fatigability*) en tant que réactions physiologiques à une activité physique ou cognitive. La fatigue cognitive a été fréquemment rapportée par les patients atteints de myasthénie auto-immune (MG) en dehors de la fatigue physique. Dans le but d'évaluer de façon objective cette fatigabilité cognitive (par hétéro-évaluation, c'est-à-dire évaluée par un professionnel, par opposition à l'auto-évaluation faite par le patient lui-même) [1], 33 patients atteints de MG généralisée stable et 17 témoins en bonne santé ont passé une batterie de tests, comportant plusieurs épreuves d'attention et de concentration : le d2-R évaluant l'attention soutenue et sélective - et réalisé à deux reprises dans le bilan - et le PASAT évaluant l'attention soutenue et divisée. Ce test permet de dépister des déficits discrets mais pathologiques chez des individus se plaignant d'une baisse de leurs ressources attentionnelles. L'évaluation de la fatigue a été basée sur le calcul de la tendance linéaire (TL) reflétant la dynamique de la performance individuelle dans des intervalles de temps constants successifs. De plus, des auto-questionnaires sur la fatigue ont été utilisés pour mesurer la fatigue subjective.

Les résultats mettent en évidence une baisse de la TL à la deuxième passation du d2-R par rapport à la première dans le groupe de patients MG. Ceci révèle l'existence d'une fatigabilité cognitive. Dans le groupe témoin, la TL moyenne est positive et inchangée, ce qui indique une performance cognitive stable entre les deux passations du d2-R. La différence entre les deux groupes (MG et témoin) est statistiquement significative ($P < 0,05$). Par ailleurs, la fatigue cognitive subjective (par auto-questionnaires) est significativement plus élevée chez les patients MG que chez les témoins ($P < 0,001$), mais n'est pas corrélée avec la TL. Enfin, aucune différence significative n'est observée au PASAT entre les deux groupes.

Commentaire

La fatigue cognitive correspond à une diminution des performances en raison de la perte de concentration et d'attention. Environ 50 % des patients MG déclarent souffrir d'une fatigue cognitive en plus de la fatigabilité physique [1]. Grâce à la double méthodologie de la présente étude, nous pouvons retenir trois principaux résultats : (1) la mesure répétée de l'attention et de la concentration (TL, tendance linéaire) en hétéro-évaluation a permis de quantifier une baisse de performance ou une fatigabilité cognitive objective chez les patients MG ; (2) les auto-questionnaires ont identifié une fatigue subjective ou auto-perçue et (3) l'absence de lien entre fatigue cognitive objective et fatigue cognitive subjective. Pour les auteurs, la fatigue objective, ou déclin objectif de la performance individuelle au cours de l'exécution d'une tâche, serait une « fatigabilité périphérique » qui doit être différenciée de celle liée à des facteurs centraux. Cela va dans le sens des résultats d'une autre étude [2] utilisant une batterie de tests neuropsychologiques (évaluant le fonctionnement cognitif global, l'apprentissage verbal, l'attention, les fonctions exécutives et la performance motrice). Les auteurs ont observé que dans les tâches nécessitant une implication motrice, et particulièrement oculomotrice, la fatigue des muscles oculomoteurs pourrait expliquer les déficits observés. Les difficultés cognitives mises en évidence dans la MG devraient être interprétées comme un effet de la fatigabilité musculaire oculomotrice plutôt que de l'atteinte du système nerveux central.

L'absence de lien entre fatigue objective et fatigue subjective est intéressante sur un plan clinique. À partir de la plainte « générique » de fatigue exprimée par un patient, cela montre l'intérêt qu'il y a à distinguer et évaluer ce qui revient respectivement à la fatigue objective d'une part et à la fatigue subjective d'autre part.

Myasthenia gravis: what impact on fatigue and cognition?

LIENS D'INTÉRÊT

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

Claire-Cécile Michon
Psychologue, PhD
AFM-Téléthon, Évry, France
Service de Génétique, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France
ccmichon@afm-telethon.fr

Christian Réveillère
AFM-Téléthon, Évry, France
Attaché au Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil, France
Professeur, Université de Tours, France
creveillere@afm-telethon.fr

RÉFÉRENCES

1. Jordan B, Schweden TL, Mehl T, Menge U, Zierz S. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2016 Dec 29. doi : 10.1002/mus.25540.
2. Sitek EJ, Bilińska MM, Wieczorek D, Nyka WM. Neuropsychological assessment in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2009 ; 30 : 9-14.

DOI : 10.1051/myolog/201715010

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 42-43
© G. Siciliano, publié par EDP Sciences, 2017

L'Association Italienne de Myologie (AIM) : *Avanti Miologia*[1]

Gabriele Siciliano

L'Association Italienne de Myologie (AIM) est une société savante fondée en 2000 dans le but de mettre en place un réseau national destiné à améliorer la connaissance et les efforts cliniques et scientifiques dans le domaine des maladies musculaires. Elle encourage les collaborations entre groupes, particulièrement dans le cadre d'études multicentriques et pluridisciplinaires. De plus, elle soutient des échanges culturels, scientifiques et des relations avec des Associations Européennes et Internationales similaires. À ce jour, 150 membres et quatre membres honoraires constituent l'AIM, la plupart d'entre eux travaillant dans 30 centres cliniques et pluridisciplinaires ouverts à tout professionnel du domaine des maladies neuromusculaires et des systèmes de santé.

L'association italienne de myologie (AIM ; www.miologia.org) fut fondée en 2000 à l'initiative de 64 membres fondateurs partageant un intérêt commun pour les maladies du muscle.

Ces pionniers décidèrent de construire un réseau national en vue d'améliorer les connaissances et promouvoir les efforts cliniques et scientifiques dans ce domaine. Dès le début, l'association a vu le jour sous l'égide de la Société Italienne de Neurologie, à laquelle elle est toujours connectée. Au fil du temps elle a souhaité inclure des personnalités variées telles que des neuropédiatres, des scientifiques, des cardiologues, pneumologues, psychologues et des spécialistes de neuro-rééducation. La myologie concentrait en effet un intérêt croissant vers des maladies ayant bénéficié de la révolution générée par les découvertes spectaculaires moléculaires et génétiques des années 1980, grâce notamment au développement des technologies d'ADN recombinant. Ceci a provoqué une nouvelle vague d'enthousiasme chez ceux qui, suite aux travaux des groupes pionniers de J. Walton, V. Dubowitz, A. Engel, M. Brooke, V. Askanas, et plus récemment M. Fardeau, S. Di Mauro, C. Angelini, et G. Nigro, pour ne citer qu'eux, ont entrepris de travailler dans ce domaine.

De nos jours, la myologie a permis d'avancer dans tous les domaines allant du diagnostic, tant moléculaire que clinique, à la neurophysiologie, l'anatomo-pathologie et l'imagerie musculaires, jusqu'aux approches thérapeutiques grâce à une activité de recherche très soutenue. Cette émulation a donné lieu, en Italie, à un effort collaboratif entre myologues afin d'améliorer leurs activités respectives, tout en contribuant à mettre en contact les scientifiques et plusieurs associations de patients impliquées dans ce domaine. Cela a permis, l'an passé, de mettre en place une instance de coordination, la CAMN (coordination de l'association des maladies neuromusculaires), qui est devenu une interface privilégiée pour des initiatives dédiées à la rédaction de recommandations et directives, de protocoles de prise en charge des patients, l'organisation de registres de maladies et, à terme, la mise en place d'essais thérapeutiques.

Globalement, les objectifs principaux de l'AIM sont :

- d'établir, au niveau national, une référence scientifique pluridisciplinaire pour la promotion et la dissémination de la connaissance dans les domaines neuromusculaires, au bénéfice des patients ;
- de stimuler et encourager le développement de protocoles cliniques et la rédaction de recommandations pour le diagnostic et la thérapeutique (NDLR ; l'équivalent de nos PNDS) ;
- d'apporter un soutien et des opportunités pour les jeunes travaillant dans le domaine neuromusculaire ;
- d'organiser des conférences nationales et internationales ;
- d'encourager les collaborations entre les différentes équipes, particulièrement dans le cadre d'études multicentriques et pluridisciplinaires, et de soutenir les avancées de la recherche clinique et « fondamentale », en complément des associations scientifiques tournées vers les maladies génétiques au sens large, comme le Telethon-I, et dans d'autres disciplines ;
- de présenter les personnes intéressées aux instances des institutions académiques, ministérielles et des services de santé afin de définir des stratégies éducatives et économiques, surtout du fait que les maladies neuromusculaires sont reconnues comme

Gabriele Siciliano
Professeur agrégé
de Neurologie
Département
de Neurosciences,
Université de Pise, Italie
Président de l'Association
Italienne de Myologie
g.siciliano@med.unipi.it

NOTE

[1] (NDLR : *Avanti Miologia* : Vive la Myologie !).

DOI : 10.1051/myolog/201715012

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

maladies rares. 15 établissements de soins italiens appartiennent désormais au Réseau Européen de Référence Euro-NMD récemment labellisé ;
- d'établir des échanges culturels, scientifiques et des modes de communications pratiques avec des associations européennes et internationales de même type.

Ces objectifs sont atteints par l'organisation de rencontres régulières générales au niveau national, dont une au printemps, et de plusieurs autres sur des thèmes précis au niveau régional, afin d'échanger des informations scientifiques et de promouvoir la formation et l'éducation des jeunes médecins et/ou chercheurs. Le journal scientifique officiel de l'association est *Acta Myologica* (Éditeur Conte Academy, ISSN 1128-2460).

L'AIM est organisée autour d'un comité exécutif de direction composé du président, de l'ex-président et de huit membres du conseil élus pour trois ans lors d'une assemblée générale. Leur mandat ne peut être renouvelé qu'une seule fois. À ce jour, 150 membres et 4 membres honoraires composent l'AIM. Ils sont répartis dans 30 centres cliniques pluridisciplinaires, avec des outils de laboratoire, principalement localisés dans des universités et deux centres plus spécialisés qui font office de centres de références pour les études génétiques, ouverts à tous les professionnels du domaine des maladies neuromusculaires et des soins. Les centres cliniques et les laboratoires interagissant en réseau avec l'AIM sont répartis sur tout le territoire italien, du nord au sud.

The Italian Association of Myology (AIM): *Avanti Miologia*

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

Des myologues italiens de renom

- Les Anglais ne sont pas les seuls à disputer aux Français, et en particulier à Duchenne de Boulogne, la paternité des premières descriptions de la dystrophie musculaire. Gaetano Conte semble aussi, d'après nos amis italiens, l'avoir précédé de plusieurs années (en 1836 pour être précis).
- D'autres noms de chercheurs italiens sont également passés à la postérité de la myologie : Vialetto, Fazio et Londe ont particulièrement œuvré, par exemple, dans le domaine des amyotrophies bulbo-spinales, etc.
- Quant à Salvatore di Mauro, et malgré son expatriation aux Etats-Unis, il reste le champion incontesté des myopathies métaboliques et mitochondriales.
- Depuis janvier 2013, le Docteur Zeviani est professeur-chercheur à l'Université de Cambridge au Royaume-Uni et a pris la suite de Sir John Walker, Prix Nobel de Chimie en 1997, à la tête de l'unité de biologie mitochondriale au sein du MRC (*Medical Research Council*).

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 44-48
© J.-C. Kaplan, publié par EDP Sciences, 2017

Humour : « En avant pour l'édition génomique germinale généralisée ! »[1]

Humor: "Brace up for generalized germinal genome editing!"

Jean-Claude Kaplan

Le 1er avril 2017 un scoop laconique de l'agence Chine Nouvelle intitulé « *First enhancement of H. sapiens specimens by CRISPR-Cas9 induced genome editing* »[2] s'affiche sur mon écran. La dépêche ne fournit aucun détail mais insiste sur le fait qu'il s'agit de la première édition génomique germinale humaine réussie et menée à son terme. Cette prouesse est le fruit d'une collaboration américano-chinoise réunissant les meilleurs spécialistes de l'édition génomique par CRISPR-Cas9 [1, 2] sous la houlette du fameux génomancien GODWIN CONVENT de la *Howard University*. Je l'appelle aussitôt pour obtenir des détails. Voici la retranscription *verbatim* de notre conversation téléphonique.

JCK : Bravo God ![3]. Là vous avez fait très fort, encore plus fort que d'habitude. Mais j'aimerais en savoir plus.

GC : Bien volontiers. L'idée de départ était de frapper un grand coup pour faire sortir l'édition génomique germinale humaine du marasme éthico-philosophique dans lequel elle est empêtrée [2]. C'est pourquoi, après avoir démontré dans notre laboratoire la faisabilité du projet sur un modèle murin, le passage à l'homme s'est entièrement déroulé en Asie, continent qui a pour le moment échappé aux préjugés éthiques. Nous avons collaboré étroitement avec des collègues chinois qui, comme vous le savez, sont les champions de l'édition génomique germinale humaine [3-5]. Pour la logistique procréatique nous avons eu recours au fameux réseau des fermes procréatiques en Inde [6].

JCK : Quel modèle biologique avez-vous choisi ?

GC : Pour mettre toutes les chances de notre côté, j'ai choisi le modèle le plus simple possible : une édition invalidante portant sur les deux copies d'un gène unique.

JCK : Je comprends que vous ayez choisi une maladie monogénique, mais pourquoi préférer une édition invalidante plutôt que correctrice ?

GC : Je réponds d'abord sur le deuxième point de votre question. La réponse est d'ordre technique. Je voulais être dans un cas de figure où l'édition ne requiert pas la perfection du raboutage des brins par HDR (*Homology Directed Repair*). Ici au contraire le mode approximatif de la NHEJ (*Non Homologous End Joining*) n'est pas gênant ; il est même bénéfique. En ce qui concerne le premier point nous n'avons pas choisi une maladie monogénique dont le marché est nécessairement restreint, mais un trait phénotypique monogénique avantageux et très prisé. En l'occurrence nous avons pensé que le cas du gène de la myostatine (*MSTN*, anciennement *GD8*, OMIM #601788) était idéal pour commencer puisque son invalidation engendre une hypertrophie de la musculature squelettique [7], c'est-à-dire une augmentation des capacités physiques. Une autre raison de ce choix était que nous maîtrisions déjà parfaitement l'édition germinale du gène *mstn* chez les bovins pour la production de « culards [8] » cette race de bovins très recherchée sur le marché (*Figure 1*).

Figure 1
Bœuf « Culard » déficient en myostatine (Photo détourée de Roby [http://fr.wikipedia.org/w/wiki.phtml?]).

JCK : Je vois bien l'intérêt économique pour la production de viande, mais pas chez *H. sapiens*, à moins que vous ne fassiez allusion à la célèbre

Jean-Claude Kaplan
Institut Cochin,
Faculté de Médecine
Paris-Descartes,
Paris, France

jeanclaude.kaplan@gmail.com

NOTES

[1] Avertissement : les personnages et les faits rapportés dans cet article sont entièrement fictifs, mais les références sont rigoureusement authentiques.
[2] Une première : *enhancement* d'échantillons d'*Homo sapiens* par édition génomique germinale *via* CRISPR-Cas9.
[3] Diminutif utilisé par les familiers de *Godwin Convent*.

DOI : 10.1051/myolog/201715013

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

proposition de Jonathan Swift qui soutenait qu'en Irlande il suffirait que les pauvres donnassent leurs enfants à manger aux riches pour résoudre d'un coup d'un seul les deux fléaux endémiques de cette île : la famine et la pauvreté [9].

GC : Pas le moins du monde, encore qu'à ma connaissance la thèse de Swift n'ait jamais donné lieu à une étude économique sérieuse. Mais vous semblez ignorer que dans notre économie la production d'athlètes représente un marché potentiellement considérable, non seulement au niveau national (amélioration des performances olympiques) mais aussi familial (parents soucieux d'améliorer leur descendance avec des enfants bien musclés). C'est donc dans cette optique que nous avons décidé de procéder à l'édition génomique invalidante du gène de la myostatine sur une collection d'embryons humains précoces.

JCK : Comment les avez-vous obtenus ?

GC : Nous avons utilisé les embryons préimplantatoires au stade 6 cellules, congelés et abandonnés qui s'accumulent dans les centres de PMA, et qui nous ont été cédés dans l'intérêt de la science. Nous avons conclu avec chaque centre une convention stipulant que la cession était effectuée à titre gracieux pour une opération de GPA dans laquelle « Autrui » était représenté par la *start-up* que nous avons fondée spécialement pour ce projet.

JCK : Pouvez-vous m'en dire plus sur cette jeune pousse et son programme ?

GC : La Société ALCCEB (A La Carte *Customized Enhanced Babies*) est un EEPA (Etablissement d'*Enhancement* pour Autrui), filiale de *GODEVIL Inc*, cette Société Anonyme à Irresponsabilité Illimitée (SAII) que j'ai fondée avec le précieux concours financier de quelques grands de la *Silicon Valley* intéressés dans l'amélioration (*enhancement*) de la race humaine, l'augmentation de sa longévité jusqu'à l'immortalité [10], et la synthèse *in vitro* et *starting from scratch* du génome humain dans le cadre du programme HGPW (*Human Genome Project Write*) [11].

JCK : Vous faites allusion à ces projets futuristes dont la presse est friande, ceux qui vont jusqu'à proposer de se débarrasser du joug du Darwin-Mendel, et dont la forme la plus extrême est le transhumanisme ?

GC : C'est cela oui. Mais vous savez le futur c'est aujourd'hui. Quant au terme « transhumanistes » je concède qu'il est un peu exagéré. Je dirais plus simplement « non Darwiniens », comme il existe des géométries non Euclidiennes. Mais revenons à nos moutons.

JCK : À cinq pattes ?

GC : Non mais avec des gigots impressionnants ! Pour revenir aux choses sérieuses notre objectif a donc consisté à invalider le gène *MSTN* dans le génome d'embryons humains précoces pour conférer au futur individu une musculature d'athlète. Le but est double : d'une part démontrer de façon éclatante que l'édition génomique germinale humaine *ça marche* ! ; d'autre part sensibiliser un marché potentiel très important couvrant les individus ou couples désirant avoir une progéniture très musclée et aussi le Comité Olympique International très préoccupé par la stagnation des records mondiaux [12].

JCK : Mais concrètement comment avez-vous procédé ?

GC : Pour chaque embryon implantable le protocole a été le suivant : (1) prélèvement d'une première cellule pour séquençage génomique complet aux fins de vérification avant édition ; (2) prélèvement une à une des cellules restantes pour invalidation des deux copies du gène *MSTN* par édition génomique *via* CRISPR-Cas9 ; (3) réimplantation de chaque cellule éditée dans l'utérus d'une mère porteuse distincte[4] ; (4) vérification à la 9e semaine de gestation sur trophoblaste (gène édité conforme, pas de transcrit), puis renouvelée à la 15e semaine sur cellules amniotiques pour éliminer tout mosaïcisme ; (5) contrôle à la naissance des rejetons édités et remise à la société GODEVIL.

JCK : Mais où se déroulent ces différentes opérations ?

GC : Toutes les étapes relatives à la manipulation des embryons, à la gestation et à l'accouchement se déroulent en Inde à New-Delhi chez le leader mondial de l'industrie de la GPA[5] [13]. Seule l'édition génomique est réalisée par l'équipe chinoise dans les laboratoires de la Société GODEVIL/ALCCEB basée à Hong Kong.

JCK : Et après l'accouchement que deviennent les bébés ?

GC : Les entités éditées n'ayant pas d'état-civil ne peuvent être qualifiées de bébés, nouveau-nés ou enfants. Nous les appelons *deliverable entities* (DE) conformément au jargon administratif. Ils sont pris en charge dans un élevage spécialement réservé à cet effet.

JCK : Qui se trouve où ?

GC : Je ne peux pas vous le dire car l'endroit est tenu secret pour le moment afin d'éviter le déferlement des *paparazzi*[6].

JCK : Et vos résultats ?

GC : Pour l'instant ils ne sont pas divulgués. Tout ce que je puis vous dire c'est que 6 EDE (*enhanced deliverable entities*), 3 mâles et 3 femelles sont déjà nés et ont dépassé l'âge de 1 an. À notre grande satisfaction, tous les six ont le phénotype escompté, attesté par une morphologie d'athlète précocissime et des performances sportives étonnantes.

NOTES

[4] Cette étape sera court-circuitée lorsque l'ectogenèse (anciennement gestation *in vitro*) actuellement à l'état de projet dans ma société *BWW* (*Babes Without Womb*) sera devenue opérationnelle.

[5] Voir le site Surrogacy India/Rent a womb [13].

[6] Selon certaines rumeurs il pourrait s'agir d'une île artificielle privée, propriété du Consortium *GODEVIL*, située dans les eaux internationales de la mer de Chine.

JCK : Pour en arriver là combien d'embryons avez-vous eu à traiter ?
GC : Soixante, soit un rendement record de 10 %.
JCK : Et les *off-target events* comme vous dites dans votre jargon d'éditeur de génomes ?
GC : Nous recherchons systématiquement les dégâts collatéraux par WGS (*Whole Genome Sequencing*) en pré- et en post-natal.
JCK : Que faites-vous des produits atteints de malfaçon c'est-à-dire des embryons non ou mal édités, voire des DE post-utérins ?
GC : Comme pour l'édition des livres-papier les ratés sont passés au pilon. Pour faire face aux besoins croissants, notamment avec le lancement du programme *Human Genome Project Write* (voir [11]), nous avons élaboré un dispositif dédié, le CECDHDD (*Cutting-edge cutter device for human debris disposal*), spécialement conçu et breveté pour éliminer les déchets résultant des expériences d'édition ou de synthèse génomique humaine.
JCK : Ah oui les fameux *SHELEs* (*Synthetic Human Embryo-Like Entities*) dont vous avez parlé lors de la conférence sur « Éthique et embryon précoce » organisée par votre Université[7] [14].
GC : C'est cela même. Le dispositif CECDHDD nous donne entière satisfaction et est appelé à un brillant avenir commercial vu l'importance du marché.
JCK : Quand comptez-vous divulguer les résultats complets ?
GC : Nous attendons que les 10 premiers EDE réussis aient vu le jour et dépassé l'âge de un an.
JCK : Pourtant il y a ce communiqué de presse chinois qui m'a alerté et poussé à vous téléphoner.
GC : Oui je sais, mais il s'agit d'une indiscrétion accidentelle qui a enflammé les journalistes.
JCK : Savez-vous d'où provient cette fuite ?
GC : Je soupçonne nos lobbyistes d'avoir poussé le bouchon un peu loin afin de faire grimper les actions de la Société Godevil. Effectivement le jour même de l'annonce, grâce au décalage horaire entre Pékin et New York, leur valeur au NASDAQ a bondi de 198 %.
JCK : Que comptez-vous faire de vos EDE ?
GC : Nous les mettrons sur le marché via notre nouvelle maison d'édition génomique ECBU (*Enhanced Customized Babies United*).
JCK : Et vous croyez avoir des clients, alors que tant de parents en mal d'enfant rejettent l'adoption classique ?
GC : Aucune crainte à ce sujet, car ce que ceux-ci redoutent essentiellement c'est d'adopter un enfant porteur d'une ou plusieurs tares cachées. Or ici nous leur proposerons justement un produit certifié WGS et garanti conforme à leur attente, c'est- à-dire en l'occurrence *enhanced 2.0*.
JCK : Et l'éthique dans tout ça ?
GC : J'attendais cette question !
JCK : En effet tout ce que vous venez de me confier contrevient aux recommandations de nos éthiciens lesquels proscrivent *a priori* l'édition génomique germinale à des fins reproductives, ou ne l'envisageraient à l'extrême rigueur que pour corriger un trait pathologique et certainement pas pour conférer un *enhancement* comme vous dites.
GC : Allons mon cher JCK vous n'allez pas me faire croire que vous vous embarrassez encore de ces préjugés réactionnaires qui forment le fonds de commerce des Bioéthiciens, et qui n'ont pour effet que de freiner les progrès de la médecine et de contrarier le bon fonctionnement d'un marché libre et non faussé. D'ailleurs n'est-ce pas vous qui, il y a exactement 20 ans, avez osé définir la Bioéthique de la manière suivante : « *Bioéthique : Code du biologiquement correct. Malléable sous la pression sociale. Exemple : le clonage humain est devenu licite sous la pression des couples stériles* » [15] ?
JCK : C'était là une boutade dans le contexte d'une charge que m'avait inspiré le premier clonage de la brebis Dolly.
GC : Et bien il était rudement prémonitoire votre canular ! Admettez avec moi qu'il est toujours facile de prohiber une manip impossible. Autrement dit les *a priori* ne tiennent bon qu'aussi longtemps qu'il n'y a pas d'*a posteriori* expérimentalement réussi. Et puis n'est-ce pas un français qui a osé dire « *À force de s'appuyer sur les principes on finit par les faire céder* »[8].
JCK : C'est vrai. D'ailleurs je suis bien convaincu que le tabou du clonage somatique humain *alla Dolly* sautera dès que la chose deviendra techniquement possible.
GC : De toute façon, chez nous à la *Howard University* nous sommes blindés car nous y disposons d'un Centre de Bioéthique mondialement réputé [16], lequel organise justement très prochainement un Colloque International intitulé *The Ethics of "Making Babies"* [17] où je dois faire une présentation. J'ajoute que pour aller au-devant des intégristes de l'éthique j'ai incorporé dans notre équipe une bioéthicienne à plein temps [18], ce qui représente quand-même un sérieux gage de respectabilité !
JCK : Cher God, nous n'allons pas rompre des lances sur l'éthique car nos points de vue respectifs sont par trop divergents, notamment en matière de marchandisation du génome humain. À cet égard, je suis abasourdi par votre hyperactivité entrepreneuriale. On dit que la liste des entreprises dans lequelles vous avez des intérêts et que vous fournissez en annexe à chacune de vos publications scientifiques occupe plus d'espace que l'article lui-même !

NOTES
[7] Petrie-Flom Center for Health Law Policy, Biotechnology and Bioethics nov. 2016 « *The Ethics of Early Embryo Research & the Future of the 14-Day Rule* ».
[8] Il s'agit de Talleyrand.

GC : C'est exact mais cela prouve au moins que je ne cache rien. De même que je n'ai pas à rougir des quelques 70 brevets que j'ai déposés.
JCK : Je vois que vous respectez tout de même certaines valeurs.
GC : Merci. Je me tiens en effet au courant en temps réel des fluctuations du NASDAQ, suivant en cela les préceptes de votre Pantagruel[9]. Mais je voudrais revenir à l'édition génomique germinale humaine en vous faisant remarquer qu'il a suffi de 23 mois pour renverser un tabou apparemment intouchable, c'est l'intervalle qui sépare l'appel à la prudence de Baltimore *et al.* (19 mars 2015) [19] et le quasi-feu vert du Comité *ad hoc* des Académies américaines sur l'édition génomique germinale (7 février 2017) [20]. C'est bien là une illustration de mon credo : c'est à la Bioéthique de s'adapter à la Science en marche et non l'inverse.
JCK : En somme vous êtes le champion d'une « *Realgenomik* » comme il y a une *Realpolitik*…
Une dernière question tout de même. Je remarque que dans vos innombrables programmes *cutting-edge* vous n'abordez pas le problème très terre à terre des maladies.
GC : C'est que je ne suis ni médecin, ni en charge d'une ONG.
JCK : N'éludez pas la question par une pirouette. Vous savez très bien ce que je veux dire. Je m'étonne que vous n'ayez aucun projet en matière d'édition thérapeutique en particulier des maladies monogéniques, celles qu'on appelle « orphelines » ou rares.
GC : La réponse est double. C'est d'une part un problème de marketing. Comment voulez-vous que je lève des fonds pour des marchés minuscules, comme celui de la progeria par exemple ?
JCK : Il y a tout de même d'autres maladies rares dont le marché est moins étroit. La myopathie de Duchenne par exemple.
GC : C'est le deuxième volet de ma réponse. Ce qui me retient ici c'est le réalisme, je ne suis pas assez fou pour m'attaquer à une maladie sur laquelle les plus éminents génothérapeutes se cassent les dents depuis trente ans !
JCK : Vous êtes décidément trop *cool* pour moi God !
GC : C'est juste un problème de génération.
JCK : Il est vrai que je suis dinosaure depuis 1999, et même au-delà puisque je suis passé à l'éméritat.
GC : Vous avez dit dinosaure ? C'est justement un sujet qui me passionne, et pour commencer j'ai démarré un programme visant à ressusciter les mammouths [21].
JCK : C'est votre côté démiurge… (*Figure 2*).

Humor: "Brace up for generalized germinal genome editing!"

Figure 2
Godwin Convent rêvant de refaire le monde.

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

RÉFÉRENCES

1. Kaplan JC. Clin d'œil du dinosaure émérite. Excitation et crispation autour de CRISPR : lorsque la réalité dépasse la science-fiction. *Les Cahiers de Myologie* 2016 ; 13 : 80-6.
Diminutif utilisé par les familiers de Godwin Convent.
2. Kaplan JC. CRISPR-Cas9 : un scalpel génomique à double tranchant. *Science et Pseudosciences* avril 2017 ; 320 : 26-37.
3. Liang P, Xu Y, Zhang X, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015 ; 6 : 363-72.
4. Kang X, He W, Huang Y, *et al.* Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J Assist Reprod Genet* 2016 ; 33 : 581-8.
5. Tang L, Zeng Y, Du H, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Mol Genet Genomics* 2017 Mar 1. doi : 10.1007/s00438-017-1299-z.
6. http://thenewcontext.milanoschool.org/rent-a-womb/
7. OMIM #614160 ; voir aussi https://en.wikipedia.org/wiki/Myostatin.
8. https://fr.wikipedia.org/wiki/Culard
9. Jonathan Swift (1729). *A modest proposal for preventing the children of poor people in Ireland from being aburden to their parents or country, and for making them beneficial to the public.* http://art-bin.com/art/omodest.html
10. http://www.kurzweilai.net/the-new-yorker-silicon-valleys-quest-to-live-forever ;
http://www.webhelp.com/fr-fr/news-insights/news/prospective-la-silicon-valley-va-t-elle-tuer-la-mort/
11. Boeke JD, *et al.* The genome project-write. *Science* 2016 ; 353 : 126-7.
12. Enriquez J, Gullans S. Olympics : genetically enhanced olympics are coming. *Nature* 2012 ; 487 : 297.
13. http://www.delhi-ivf.com/surogacy.html
14. http://petrieflom.law.harvard.edu/events/details/advances-in-in-vitro-research-and-the-14-day-rule
15. Kaplan JC. Petite encyclopédie de la reproduction biologiquement correcte (PERBC). *Med Sci (Paris)* 1997 ; 13 : 670-2.
16. Petrie-Flom Center for health law policy, biotechnology and bioethics. http://petrieflom.law.harvard.edu/about/overview
17. http://bioethics.hms.harvard.edu/HMS-bioethics-conference-2017
18. Begley S. In a lab pushing the boundaries of biology, an embedded ethicist keeps scientists in check. *Statnews* 23/02/17. https://www.statnews.com/2017/02/23/bioethics-harvard-george-church/

NOTE
[9] Allusion à la fameuse pensée de Rabelais : « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme ».

19. Baltimore D, Berg P, *et al*. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015 ; 348 : 36-8.
20. Human genome editing. Science, ethics, and governance. National academies of sciences, engineering, and medicine. Washington, DC, 2017, doi :10.17226/24623. https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance
21. *The Guardian*, 22 February 2017, Undoing extinction - Let's talk about the mammophant in the room https://www.theguardian.com/science/2017/feb/22/undoing-extinction-mammoth-dextinction.

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

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 49-55
© S. Marion, publié par EDP Sciences, 2017

7e Journée Française Maladie de Pompe : un événement riche et dense

Sylvie Marion

Le 10 février 2017 à l'Institut de Myologie (Paris) se sont réunis des médecins et des chercheurs spécialistes de la glycogénose de type 2 afin de partager les avancées récentes des connaissances et les progrès de la recherche. Compte rendu en six points d'une manifestation organisée par le Dr Pascal Laforêt.

Protocole national de diagnostic et de soins

• Les éléments clés

D'après les communications des Drs Marine Tardieu et Pascal Laforêt

Publié en juillet 2016, le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la maladie de Pompe [1] détaille les modalités de diagnostic, de traitement et de suivi à l'attention des professionnels de santé. Il aborde les différentes formes de la maladie : infantile, juvénile et adulte.

Chez l'adulte

Tout déficit musculaire des ceintures doit faire évoquer une maladie de Pompe. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence dans le sang, par un laboratoire spécialisé, d'un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide, qui doit toujours être confirmé par un second dosage. Dès lors, le suivi devra être régulier (à minima une fois par an) dans un centre de référence ou de compétences des maladies neuromusculaires. Leur liste figure en annexe du PNDS, qui précise également quelles sont les évaluations recommandées et à quel rythme les réaliser.

Un traitement par enzymothérapie substitutive (Myozyme®) est indiqué pour tout adulte atteint de façon certaine d'une maladie de Pompe et symptomatique, c'est-à-dire qui présente une faiblesse musculaire détectable (ceinture, axiale) et/ou une atteinte respiratoire clinique ou infraclinique décelée sur les épreuves fonctionnelles respiratoires. L'instauration de ce traitement doit faire l'objet d'une validation multidisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétences. Dans les situations complexes, par exemple une forme asymptomatique ou au contraire une forme grave de diagnostic tardif, il est possible de solliciter pour avis le Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Pompe (CETP). Le suivi optimal sous traitement comporte une évaluation initiale, à 6 mois, à un an puis tous les ans. Un arrêt du traitement peut être envisagé en cas de survenue d'effets secondaires graves (notamment allergiques), si le patient le demande ou encore si le médecin estime que l'enzymothérapie substitutive n'est plus indiquée, voire contre-indiquée. La décision sera bien pesée, en gardant à

Sylvie Marion
AFM-Téléthon, Évry, France
smarion@afm-telethon.fr

NOTES

[1] À consulter sur le site de la Haute Autorité de Santé.

DOI : 10.1051/myolog/201715014

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

l'esprit que l'état clinique du patient peut se dégrader après l'arrêt du Myozyme®. Là encore, l'avis du CETP peut être sollicité.

Chez l'enfant et l'adolescent (formes infantile et juvénile)

Le PNDS insiste sur la nécessité d'une annonce diagnostique réalisée par un médecin qui a l'habitude de la maladie de Pompe, une pathologie désormais traitable par enzymothérapie substitutive mais qui demeure non guérissable. En théorie, le traitement doit être débuté de façon la plus précoce possible chez tout enfant atteint d'une forme infantile de maladie de Pompe confirmée. En pratique, des critères supplémentaires interviennent dans la décision thérapeutique et notamment la sévérité clinique, la dépendance vis-à-vis de la ventilation invasive et l'avis des parents.

Dans la forme infantile, l'enzymothérapie substitutive a profondément modifié le pronostic. Avant son apparition, le décès intervenait au cours de la première année. Néanmoins, certains enfants échappent à terme au traitement substitutif. D'autres s'aggravent malgré lui (non-répondeurs). Différents facteurs de mauvaise réponse thérapeutique sont évoqués, à commencer par une mauvaise diffusion du Myozyme® dans les tissus, ce qui pourrait faire augmenter la posologie. Si le PNDS recommande la dose de 20 mg/kg/14 jours, son augmentation peut être envisagée au cas par cas après avis du CETP. Certaines équipes utilisent des posologies jusqu'à quatre fois supérieures (40 mg/kg/7 jours), sans preuve d'efficacité avérée. Une collecte de données, à l'initiative du réseau EPOC (*European POmpe Consortium*) et auquel la France participe, est en cours actuellement sur le sujet.

Une réponse insuffisante au Myozyme® pourrait également s'expliquer par une mauvaise pénétration du produit dans les lysosomes. Plusieurs pistes sont à l'étude pour améliorer le ciblage de l'enzyme recombinante, dont celle de la néoGAA (voir plus loin).

Le patient peut également produire des anticorps dirigés contre l'enzyme recombinante, possiblement inhibiteurs et qui pourraient favoriser les réactions immuno-allergiques au traitement. Ces anticorps doivent être recherchés chez tous les enfants traités atteints d'une forme infantile de la maladie.

Le statut CRIM (*Cross Reactive Immune Material*) est un autre paramètre influant la réponse à l'enzymothérapie substitutive. Il doit donc être déterminé en urgence dès le diagnostic posé dans la forme infantile. Un statut CRIM négatif signe l'absence d'enzyme native (GAA) détectable et fait discuter une immunosuppression transitoire (trois à quatre semaines) pré-thérapeutique, en raison d'un risque élevé de production d'anticorps anti-enzyme recombinante sous traitement. Si de tels anticorps sont produits, une deuxième cure d'immunosuppresseurs est discutée. Le protocole d'immunosuppression diffère actuellement selon les équipes. Il reste à harmoniser au niveau international.

Enfin, deux autres facteurs de mauvaise réponse au traitement sont évoqués : l'atteinte du système nerveux central (cerveau et corne antérieure de la moelle épinière) et la sévérité de la maladie.

Le PNDS ne précise pas les critères d'arrêt de l'enzymothérapie substitutive dans la forme infantile, même si certains éléments comme une insuffisance respiratoire sévère, un état grabataire ou une réaction majeure au Myozyme® ont une valeur d'alerte. La décision se prend au cas par cas, de façon pluridisciplinaire, avec les parents et en sollicitant si besoin l'avis du CETP.

Effets de l'enzymothérapie substitutive

• Des données récentes dans les formes tardives de la maladie

D'après les communications du Pr François Feillet, des Drs Constantinos Papadopoulos et Claudio Semplicim

Forme juvénile

La forme juvénile de la maladie de Pompe peut se manifester de façon très diverse, depuis des tableaux graves (détresse respiratoire, assistance ventilatoire permanente) jusqu'à des formes mineures avec fatigabilité à l'effort, myalgies, ou même simples perturbations biologiques comme une élévation des CPK. Des signes plus rares, tel un syndrome de colonne raide (*rigid spine*) ou une faiblesse musculaire faciale, ont été décrits.

Les enfants et les adolescents atteints d'une forme juvénile de la maladie de Pompe sont très peu nombreux. Les cas décrits d'enzymothérapie substitutive dans cette population sont donc rares. Si l'évolution sous traitement, à génotype identique, semble très hétérogène, le bénéfice musculaire parait évident. Une étude publiée en 2014, après six ans de suivi [1], retrouve une amélioration des fonctions motrices sous Myozyme®. Une autre étude (trois cas) conclut également à une amélioration, mais uniquement en cas de traitement précoce. Le gain semble plus modéré pour les formes évoluées de la maladie. La précocité du diagnostic revêt donc toute son importance, or au moins un tiers des patients diagnostiqués à l'âge adulte ont eu des symptômes dès l'enfance (fatigabilité, difficultés en cours de sports…).

Forme adulte

- Les cas sévères

L'essai LOTS [2] a démontré, en 2010, l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive dans la forme adulte de la maladie de Pompe, mais il excluait les formes sévères. Dès lors, faut-il ou non traiter par Myozyme® un patient en fauteuil roulant et sous ventilation continue ? Les recommandations internationales (Canada [3], Suède, *European Neuromuscular Centre* ou ENMC) divergent sur ce point. Différentes publications de cas isolés ont rapportés des résultats discordants.

Une étude rétrospective [4] menée sur le registre français de la maladie de Pompe apporte un éclairage nouveau. Sur les douze adultes du registre atteints d'une forme sévère et traités par enzymothérapie substitutive, dix se sont déclarés satisfaits du traitement, trois ont pu réduire leur assistance respiratoire, deux ont augmenté leur distance de marche et cinq sont décédés (dont quatre de causes respiratoires). Chez certains patients, le traitement semble donc bénéfique.

Des recommandations européennes, à paraître dans l'*European Journal of Neurology*, vont dans le même sens : l'instauration d'une enzymothérapie substitutive peut être envisagée chez les adultes atteints d'une forme sévère afin de préserver leur niveau d'indépendance et leur possibilité d'accomplir certains actes de la vie quotidienne.

- L'effet à long terme

Une autre étude menée à partir du registre français de la maladie de Pompe a exploré cette fois les effets à long terme de l'enzymothérapie substitutive. Elle a porté sur 190 patients (14 enfants et 176 adultes) soit tous ceux qui ne sont pas atteints d'une forme infantile classique de la maladie. Une analyse statistique détaillée montre, sous enzymothérapie substitutive, une amélioration du test de marche de près de 5 % sur les premiers dix-huit mois de traitement, puis sa diminution de 2 % par an. L'évolution de la capacité vitale (CV) suit pour sa part, non pas deux phases, mais une seule avec une diminution progressive d'environ 1 % par an en dix années de traitement. Ces résultats sont similaires à ceux d'études antérieures. Une nouvelle analyse du registre, non encore publiée, montre par ailleurs une évolution diphasique (amélioration puis diminution progressive) de la dimension D1 (station debout et transferts) de l'échelle de Mesure de la Fonction Motrice (MFM). La pression inspiratoire maximale (MIP) suit également deux pentes sur une durée de dix ans, alors que la pression expiratoire maximale (MEP) demeure stable sur la même période.

Cette étude permet de conclure à des effets thérapeutiques à long terme modérés sur les tests moteurs, plus évidents dans les premiers mois, et à une stabilisation des paramètres respiratoires. Enfin, aucun critère prédictif de réponse au traitement n'a été retrouvé et notamment pas l'âge au début de la maladie, ni le sexe, ni le taux d'anticorps anti-enzyme recombinante, ni la durée de la maladie, ni la mutation génétique en cause. Ces résultats sont autant d'arguments à prendre en compte quand se pose la question de traiter un patient asymptomatique, d'autant qu'il pourra le rester des années (cas publiés) et que l'enzymothérapie est un traitement lourd.

Atteinte vasculaire dans la forme adulte

• Un nouveau phénotype ?

D'après une communication du Pr Sabrina Sacconi

Dans la forme adulte de la maladie de Pompe, l'accumulation de glycogène concerne les muscles, mais aussi le cerveau (troubles cognitifs chez certains patients), les os (ostéoporose plus fréquente), le cœur (cas de troubles de la conduction), le tractus digestif et les voies urinaires (incontinence, urgence urinaire). Les vaisseaux (artères et veinules) peuvent également être touchés, par atteinte de leurs muscles lisses (accumulation de glycogène, vacuoles autophagiques) mais aussi du fait de l'éventuelle atteinte respiratoire, l'hypoxie pouvant jouer un rôle sur le remodelage des parois artérielles.

En 2008, une publication relatait une série de onze patients atteints d'une maladie de Pompe et qui avaient fait un accident vasculaire cérébral (AVC) le plus souvent hémorragique, parfois létal.

Une étude menée à Nice sur six patients [5] a permis de déceler des anomalies des artères intracérébrales (ectasie) chez quatre d'entre eux. Elles étaient le plus souvent asymptomatiques, associées à une atteinte d'autres muscles lisses (gastro-intestinaux et/ou vésicaux) et se sont améliorées sous enzymothérapie substitutive.

D'autres artères peuvent être concernées d'après différentes études, qui ont retrouvé une possible augmentation de la rigidité de l'aorte et de la tension artérielle, des dilatations de l'aorte thoracique ascendante, parfois symptomatique (douleurs thoracique, dyspnée), des ectasies des artères rénales et iliaques (douleurs abdominales).

Toutes localisations confondues, les atteintes artérielles semblent donc fréquentes, surtout si le diagnostic a été précoce. Elles sont parfois le premier symptôme de la maladie de Pompe. Leur dépistage chez les patients jeunes, et leur suivi chez ceux qui

présentent une insuffisance respiratoire, pourraient présenter un intérêt pour prévenir des complications vasculaires. Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la Maladie de Pompe ne recommande pas un tel dépistage systématique pour les artères cérébrales (angioscanner). En revanche, il n'aborde pas la recherche d'anomalies des artères abdominales, qui pourraient s'avérer pertinente car possiblement accessibles à un traitement curatif. L'effet protecteur de l'enzymothérapie substitutive sur les atteintes vasculaires de la maladie reste pour sa part à démontrer. De même, la question de savoir s'il s'agit d'un nouveau phénotype de la maladie de Pompe reste posée. Enfin, l'atteinte veineuse demeure peu évaluée. Elle pourrait jouer un rôle dans le manque d'efficacité de l'enzymothérapie substitutive sur les muscles distaux chez les enfants.

Évaluation psychologique des adultes sous enzymothérapie

• Une étude en préparation

D'après une communication de Sabrina Sayah

L'enzymothérapie substitutive est un traitement lourd, que les patients savent très coûteux et d'efficacité variable… Autant d'éléments qui ont des impacts psychologiques, au demeurant peu évalués. Un travail collaboratif vient de débuter, qui associe l'Association francophone des glycogénoses (AFG), l'association Vaincre les maladies lysosomales (VLM) et deux équipes hospitalières (Paris, Bordeaux). Il porte sur la perception subjective du traitement, son vécu par les patients, leurs attentes et la façon dont ils s'adaptent aux contraintes que leur impose l'enzymothérapie substitutive.

L'équipe en charge de ce projet a déjà rencontré onze patients, dans l'objectif d'élaborer avec eux un questionnaire. Tous décrivent une stabilisation de leur état de santé sous traitement. L'enzymothérapie substitutive « médicalise » fortement leur vie et les oblige à s'adapter sur le plan professionnel comme privé (vacances, grossesse…). Les patients se sentent privilégiés de bénéficier d'un traitement, envers lequel ils éprouvent une dépendance, se sentant même coupables s'ils ratent une perfusion. Dans le même temps, ils expriment une crainte d'être abandonnés (puisqu'ils sont désormais traités) et ont le sentiment d'être moins bien suivis qu'avant. Par ailleurs, les patients traités dans le même service hospitalier, et les mêmes jours, forment une véritable « famille ». Enfin, il existe une demande de soutien psychologique en raison des contraintes imposées par les perfusions répétées et du caractère évolutif de la maladie. L'ensemble de ces points sera abordé dans le questionnaire en cours d'élaboration et qui sera distribué *in fine* à tous les patients adultes atteints de maladie de Pompe et traités par enzymothérapie substitutive. Il sera couplé notamment à des échelles de qualité de vie.

Traitements

• Le point sur quatre nouvelles approches

1. Une thérapie génique à ciblage hépatique

D'après une communication du Dr Federico Mingozzi

Les virus associés à l'adénovirus (*adeno-associated virus* ou *AAV*) sont très utilisés comme vecteur pour transporter les acides nucléiques thérapeutiques jusqu'aux cellules malades. Il est possible de les employer pour atteindre de façon spécifique un tissu donné comme le foie, le cerveau ou la rétine. Dans la maladie de Pompe, cibler les cellules hépatiques nécessite des doses de vecteurs bien plus faibles que de cibler l'ensemble des muscles. Cette approche laisse également espérer une meilleure tolérance immunitaire.

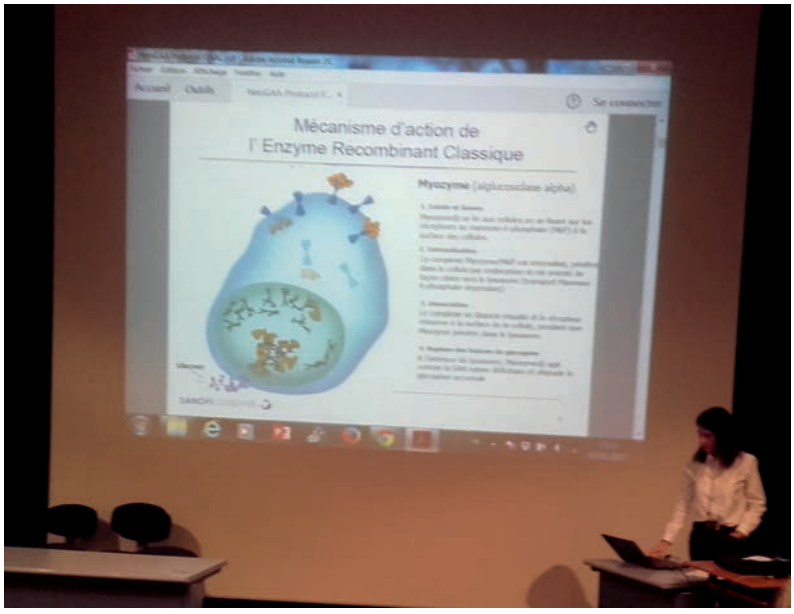
C'est une piste explorée par l'équipe du Dr Federico Mingozzi, au Généthon [6]. Elle utilise un vecteur AAV qui contient un gène *GAA* modifié (codant l'alpha-glucosidase acide, déficitaire dans la maladie de Pompe), sous contrôle d'un promoteur spécifique des hépatocytes et cible donc le foie. Ce vecteur pénètre dans le noyau des hépatocytes, qui secrètent dès lors l'enzyme GAA et la libèrent dans le sang à destination des autres organes, d'où une correction de la maladie dans l'ensemble du corps (*cross correction*).

Cette approche « corps entier » (*whole body cross correction of Pompe disease*) a nécessité d'utiliser des techniques d'ingénierie moléculaire afin de rendre la protéine (GAA) sécrétable par l'hépatocyte. Huit mois après l'injection de l'AAV codant une forme sécrétable de la GAA à des souris modèles de la maladie de Pompe, le niveau d'enzyme GAA dans le sang s'est avéré très supérieur à celui retrouvé dans le sang de souris modèles qui avaient reçu la version sauvage (non modifiée) de la GAA. Or il pourrait exister une relation entre le taux plasmatique de GAA, sécrété par le foie, et l'activité enzymatique dans les différents tissus. La forme sécrétable de la GAA s'est avérée d'efficacité supérieure sur les muscles (structure, accumulation du glycogène, autophagie). C'est la seule à avoir entrainé une correction partielle (environ -50 %) du glycogène accumulé dans le cerveau des souris, une normalisation des marqueurs de l'inflammation et une réduction de la

mort des neurones de la moelle épinière. Cette thérapie génique a augmenté la survie des souris, amélioré de façon significative leur fonction respiratoire, corrigé leur hypertrophie cardiaque et amélioré leur force musculaire. Enfin, elle s'est accompagnée d'une meilleure tolérance immunitaire (moins d'anticorps anti-GAA sécrétés) que la forme sauvage.
Une étude a également été menée chez le singe, avec injection d'AAV ciblés sur les hépatocytes à des doses utilisées chez l'homme dans une autre maladie (hémophilie). En comparaison à des animaux contrôles, cette injection a bien entrainé une sécrétion de GAA, retrouvée dans le sang et surexprimée dans les muscles, qui l'ont donc bien captée dans la circulation. Ces résultats sont de bon augure dans la perspective d'un essai chez l'Homme.

2. Le développement de la néoGAA se poursuit
D'après une communication du Pr Sabrina Sacconi

La néoGAA est une enzyme recombinante de nouvelle génération développée à partir du Myozyme® pour en améliorer l'efficacité, grâce à l'ajout à sa surface de bismannose-6-phosphate. Un premier essai clinique international multicentrique (NEO1) a évalué des doses croissantes (5, 10 et 20 mg/kg toutes les deux semaines) de néoGAA sur deux groupes de patients âgés de dix-huit ans ou plus, ambulants (marche sur cinquante mètres sans s'arrêter) et dont la capacité vitale (CV) était supérieure ou égale à 50 % de la théorique. Les uns étaient naïfs d'enzymothérapie substitutive, les autres traités par Myozyme® depuis au moins six mois. Vingt-cinq centres, aux États-Unis et en Europe (dont Marseille, Nice et Paris) ont participé à cette étude.
Le deuxième essai clinique, NeoGAAEXT, est une extension de NEO1 aux mêmes patients avec pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la néoGAA à long terme. Les centres participants sont les mêmes. Le premier patient a été inclus en février 2014. La fin de l'essai est prévue pour mars 2020. À l'heure actuelle, dix-huit patients (dont trois en France) y participent et ils reçoivent tous 20 mg/kg/14 jours de néoGAA.
Un troisième essai clinique (COMET ou EFC14028-néoGAA) a débuté récemment. Cet essai international de phase III randomisé en double aveugle (néoGAA versus Myozyme®) prévoit l'inclusion de quatre-vingt six patients, recevant 20 mg/kg/2 semaines d'enzyme recombinante pendant trente-six mois. Les critères d'inclusion sont un diagnostic de maladie de Pompe confirmé et/ou deux mutations avérées du gène *GAA* et un âge supérieur à trois ans. Les centres participants se situent en Asie, aux États-Unis et en Europe (huit sites en France). Ce nouvel essai a pour objectif d'évaluer l'innocuité de la néoGAA et son efficacité avec pour critère principal l'évolution de la CV (en pourcentage de la valeur théorique) en position verticale à la semaine 49.



3. NanoMedSyn, une nouvelle piste d'enzymothérapie substitutive

D'après une communication du Dr Marcel Garcia

La technologie développée par la société NanoMedSyn vise à améliorer l'efficacité des traitements enzymatiques de substitution des maladies lysosomales, à commencer par la maladie de Pompe. Elle consiste à coupler l'enzyme recombinante à *un analogue* synthétique du mannose 6-phosphate (M6P) : l'AMFA pour *Analogue of M6P Functionalized on Aglycone*. Il cible le récepteur cellulaire du mannose 6-phosphate (MP6R), que l'on sait impliqué dans les mécanismes d'adressage des enzymes aux lysosomes. L'enjeu du couplage GAA-AMFA est donc d'améliorer le ciblage et la pénétration cellulaire de l'enzyme recombinante. Ses avantages espérés sont une haute affinité pour le MP6R, une forte efficacité à faibles doses et une meilleure sécurité.

En laboratoire, la GAA-AMFA parvient à augmenter les capacités de marche de souris modèles de la maladie de Pompe, par rapport à des souris contrôles mais aussi par rapport à des souris traitées par Myozyme®. La biopsie musculaire montre une augmentation de l'activité GAA et une réduction des dépôts de glycogène dans les lysosomes [7]. Des résultats, non encore publiés, attestent également d'une efficacité sur la marche pour des souris plus âgées (10 à 12 mois, *versus* 6,5 mois pour les résultats précédents). En 2016, ce produit a obtenu le statut de médicament orphelin de l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans la maladie de Pompe. NanoMedsyn envisage désormais de lancer une étude clinique de phase I/II d'ici un an et demi à deux ans. Elle devrait inclure des patients stabilisés par Myozyme®. Ils seront traités avec des doses croissantes de GAA-AMFA, avec l'objectif de savoir si elles entrainent une amélioration motrice et respiratoire.

4. Moduler l'épissage à l'aide d'oligonucléotides antisens

D'après une communication du Dr Luis Garcia

En thérapie génique, les approches de modification d'épissage (*splice switching*) consistent à modifier l'ARN des cellules de patients atteints de maladies génétiques. Elles ont abouti au développement d'un médicament pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), déjà sur le marché aux États-Unis. Il repose sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens (AON) capables de se lier aux ARN messagers (ARNm) du gène codant la protéine déficiente (dystrophine dans la DMD) et d'en moduler la maturation (épissage).

L'équipe de Luis Garcia a développé une nouvelle génération d'oligonucléotides antisens : les AON tricyclo-ADN (AON-tcDNA) [8]. Ils se sont montrés beaucoup plus puissants que les AON utilisés dans la souris modèle de DMD, avec une très forte affinité pour l'ARN et une large biodistribution (muscles squelettiques, foie, rein, cœur, cerveau). Après injection systémique à des souris modèles de DMD, les AON-tcDNA entrainent une amélioration des fonctions musculaire, respiratoire et cardiaque. Ils passent également la barrière hémato-encéphalique, avec amélioration des fonctions cognitives. Enfin, ils restent longtemps fonctionnels dans les cellules sans être dégradés ce qui pourrait permettre d'espacer les injections (1/mois).

Cette approche pourrait bénéficier à d'autres maladies génétiques, et notamment à la maladie de Pompe. C'est tout l'enjeu d'un projet mené en collaboration avec l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches. Il concerne la forme tardive de l'adulte de la maladie de Pompe, et la mutation commune, présente chez 90 % des patients (c.-32-13T>G). Des tests menés *in vitro* ont montré que les cellules traitées par un type d'oligonucléotides antisens tricyclo-ADN produisent des quantités de GAA similaire à celles des sujets sains. Cet AON-tcDNA reconnait donc sa cible et « réhabilite » l'ARN. Reste à le tester *in vivo*, dans l'espèce humaine. Deux à trois ans de travail sont encore nécessaires avant de débuter un tel essai clinique, le temps de produire l'AON-tcDNA en quantité suffisante, de vérifier son innocuité chez l'animal aux posologies prévues chez l'homme, mais aussi de poursuivre les études de biodistribution et de toxicité.

Un projet européen pour favoriser l'accès précoce aux nouveaux médicaments

D'après une communication d'Anne-Sophie Lapointe

Sur 6 000 à 8 000 maladies rares, 5 % seulement bénéficient d'un traitement. Il reste donc beaucoup à faire, mais le développement de nouveaux médicaments est un processus long et coûteux. Les candidats médicaments destinés à traiter une maladie rare sont soumis aujourd'hui aux mêmes étapes de développement que les autres, alors même qu'ils ciblent des pathologies particulières. Une maladie rare se caractérise en effet notamment par une longue période d'errance diagnostique, le besoin d'un accès précoce au traitement et le faible nombre de patients susceptibles de tester de nouveaux médicaments.

Des méthodes plus adaptées de conduite des essais cliniques sont nécessaires. Les MAPPs (*Medicines*

Adaptive Pathways to Patients) pourraient constituer une solution adéquate. Conçues pour faciliter le développement et l'accès aux traitements, elles accélèrent la mise à disposition des nouveaux médicaments (phase I, phase II et passage en phase III beaucoup plus courts) tout en augmentant la durée des études d'efficacité en vie réelle. En pratique, la délivrance d'une autorisation de commercialisation (AMM) conditionnelle, provisoire, est suivie d'une longue période de suivi durant laquelle sont collectées des données sur ce qu'apporte aux patients concrètement, au quotidien, le nouveau médicament. L'autorisation de commercialisation (AMM) définitive est délivrée à l'issue de cette longue phase d'évaluation. Cette façon de procéder permettrait notamment d'évaluer la qualité de vie, un paramètre (non clinique) d'efficacité aujourd'hui peu ou mal mesuré. Elle pose cependant des interrogations, notamment éthiques. Un accès plus rapide à un nouveau médicament signifie aussi que ses risques ont été évalués moins longtemps.

La mise au point d'un modèle de MAPP fait actuellement l'objet d'un projet de recherche européen (ADAPT SMART[2]), lancé en juillet 2015 pour une durée de trente mois et auquel contribue la fédération européenne d'associations de patients atteints de maladies rares EURORDIS. Des tests d'autorisation avec ces nouvelles méthodes sont déjà menés par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

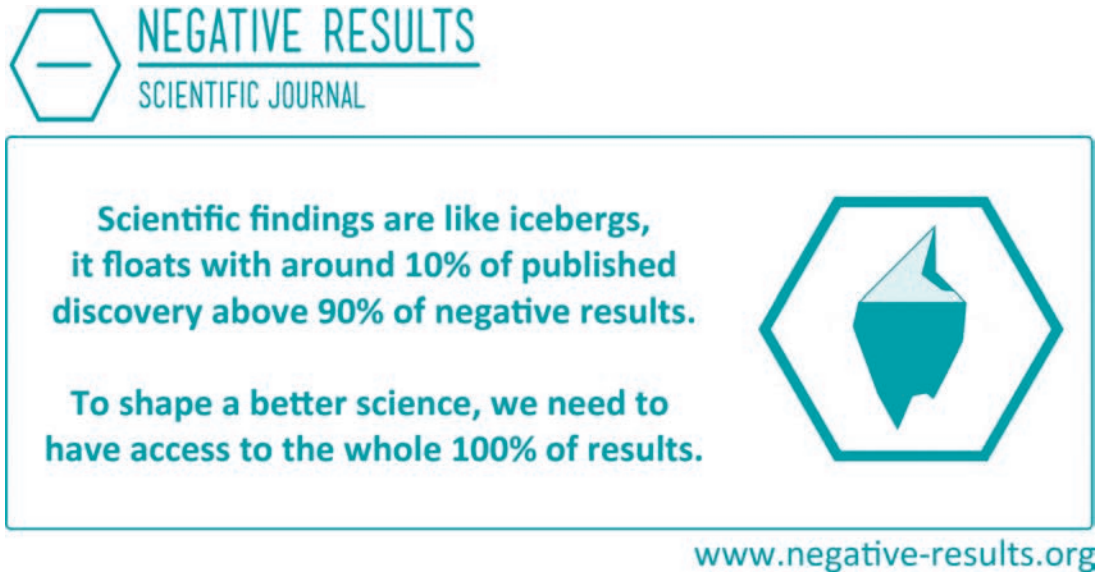
The 7th French Pompe Disease Day: a rich and dense event

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

NOTE
[2] *Accelerated Development of Appropriate Patient Therapies : a Sustainable, Multi-stakeholder Approach from Research to Treatment-outcomes*, à voir sur http://adaptsmart.eu/

RÉFÉRENCES

1. Deroma L, Guerra M, Sechi A, *et al.* Enzyme replacement therapy in juvenile glycogenosis type II: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 2014 ; 173 : 805-13.
2. van der Ploeg AT, Clemens P, Corzo D, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1396-406.
3. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, *et al.* Pompe disease: diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a Canadian expert panel. *Can J Neurol Sci* 2016 ; 43 : 472-85.
4. Papadopoulos C, Orlikowski D, Prigent H, *et al.* Effect of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa (Myozyme®) in 12 patients with advanced late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 109-10.
5. Sacconi S, Bocquet JD, Chanalet S, *et al.* Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010 ; 257 : 1730-3.
6. Han SO, Ronzitti G, Arnson B, *et al.* Low-dose liver-targeted gene therapy for Pompe disease enhances therapeutic efficacy of ERT via immune tolerance induction. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017 ; 4 : 126-36.
7. El Cheikh K, Basile I, Da Silva A, *et al.* Design of potent mannose 6-phosphate analogues for the functionalization of lysosomal enzymes to improve the treatment of Pompe disease. *Angew Chem Int Ed Engl* 2016 ; 55 : 14774-7.
8. Goyenvalle A, Griffith G, Avril A, *et al.* Un nouvel outil pour le traitement de la myopathie de Duchenne : les tricyclo-ADN. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 253-6.



Cah. Myol. 2017 ; 15 : 56-57
© E. Dupitier et N. Pelligrini, publié par EDP Sciences, 2017

L'Association Positi'F : choix du fauteuil roulant et installation posturale

Élise Dupitier, Nadine Pelligrini

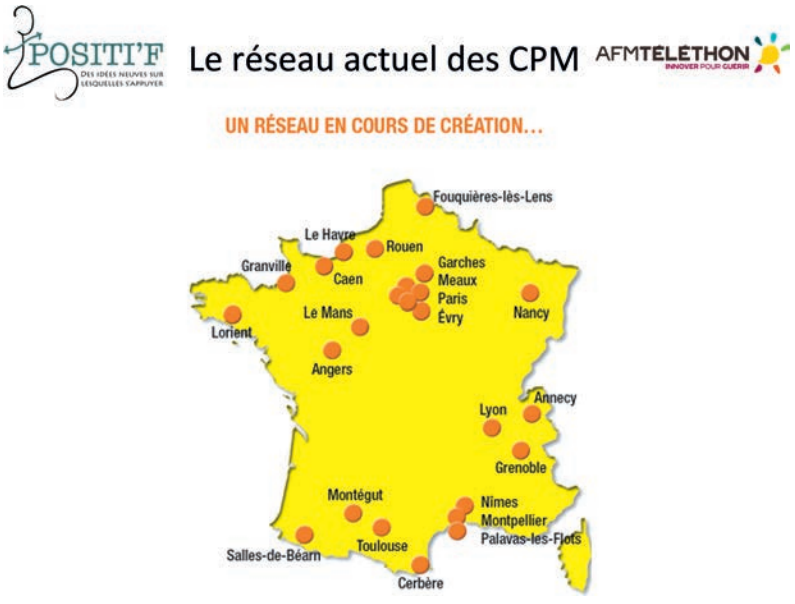
L'association Positi'F a été officiellement créée le 6 octobre 2015 à la suite de l'Assemblée Générale constitutive du 9 juillet 2015. C'est une association à but non lucratif, régie par la loi du 1er juillet 1901. Elle a pour vocation d'accompagner le développement du réseau de Cliniques du Positionnement et de la Mobilité sur le territoire français ainsi que de promouvoir l'activité tant sur le plan de la recherche que de la sensibilisation auprès des professionnels et des usagers.

En 2006, l'Association Française contre les Myopathies a souhaité mettre en place un réseau de Cliniques du Positionnement et de la Mobilité (CPM), en réponse aux nombreuses problématiques d'installation au fauteuil roulant (FR) et des complications qui en découlaient, exprimées par les familles (douleurs, aggravation ou apparition de déformations liées à la station assise, escarres, fatigue, inconfort, impacts sur les fonctions organiques, réduction du champ de réalisation des habitudes de vie, etc.).

Les CPM sont des temps de consultations interdisciplinaires animés par un médecin de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR), un ergothérapeute et le distributeur de matériel médical de l'usager. D'autre professionnels peuvent y être associés en fonction de la situation (orthoprothésiste, masseur-kinésithérapeute, psychologue, assistant social, infirmier, diététicien, etc.). Ces équipes prennent le relai des professionnels de proximité qui souhaitent être accompagnés par des spécialistes du sujet. Elles ne se substituent pas aux réseaux actuels mais proposent un service complémentaire, expert, outillé et mobilisable pour les situations jugées complexes.

Les CPM ont vu le jour en Amérique du Nord dans les années 1970 et 1980 puis le concept est arrivé en France au début des années 2000. Toutefois, la première CPM a été officiellement mise en place au CHU Rangueuil-Toulouse en 2005.

Afin d'aboutir à la constitution d'un réseau de CPM en France, l'AFM-Téléthon, à partir de 2007, met en place deux outils : une CPM expérimentale (qui est aussi mobile) et un groupe de travail qui se nomme Positi'F (en référence au projet). La CPM répond à plusieurs objectifs : comprendre les problématiques rencontrées par les utilisateurs de FR ayant une MNM, mesurer les freins et les facilitateurs quant à l'organisation de ce type de consultations, ou encore sensibiliser les équipes des consultations spécialisées neuromusculaires à comprendre, à évaluer et à appréhender les impacts de l'installation posturale au FR. Le groupe de travail, quant à lui, se penche sur l'évolution des connaissances et des pratiques, leur harmonisation et leur valorisation.



Cliniques du Positionnement et de la Mobilité en France, en 2016
Recensement AFM-Téléthon/Positi'F

Élise Dupitier
Ergothérapeute conseil - chargée de mission, Clinique du Positionnement et de la Mobilité, AFM-Téléthon, Évry, France
edupitier@afm-telethon.fr
Nadine Pelligrini
Médecin MPR, Service de Soins de Suite et de Réadaptation Neurologique, GH Intercommunal du Vexin, France
nadine.pelligrini@ghi-vexin.fr

DOI : 10.1051/myolog/201715011

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

En 2015, les CPM sont une trentaine sur le territoire et comme le souhaite l'AFM-Téléthon, initiatrice et porteuse du projet, elles accueillent le tout-venant, à partir du moment où celui-i est usager ou futur usager de FR. Le groupe Positi'F se constitue donc en association Loi 1901 (http://www.positif-mobilite.fr/) pour plus de cohérence avec la population bénéficiaire. La finalité et les objectifs restent les mêmes avec le souhait de continuer à sensibiliser et à informer les divers publics de l'intérêt d'être bien installé et de bien choisir son FR, d'engager les équipes dans un processus de réflexion et de réalisation d'études cliniques et d'être un interlocuteur privilégié sur cette thématique de la MPR.

Positi'F Association: wheelchair and seating system choice process

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

1re Journée francophone dédiée à l'installation posturale au fauteuil

Le 17 mai 2017 à l'École du Val-de-Grâce à Paris, s'est tenue la 1re journée francophone co-organisée par Positi'F et l'AFM-Téléthon. Cet événement visait à sensibiliser les publics médicaux, paramédicaux et techniques de la réadaptation, sur l'importance de cette activité pour la santé et la qualité de vie des usagers. Il avait également pour objectif d'informer sur le développement du réseau de Cliniques du Positionnement et la Mobilité (CPM), comme réponse à une rupture de parcours de soins dans ce domaine si complexe de ses richesses.

INFOS

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 58-59
© T.N. Brignol, publié par EDP Sciences, 2017

Yposkesi : une plateforme industrielle pour le développement et la production de thérapies génique et cellulaire dans les maladies rares

Tuy Nga Brignol

En novembre 2016, l'AFM-Téléthon et le fonds d'investissement SPI « Société de Projets Industriels » géré par Bpifrance ont créé Yposkesi, du grec « Yposchesi » qui signifie la promesse, l'engagement. Localisé à Évry dans l'Essonne, c'est le premier acteur industriel pharmaceutique français dédié au développement et à la production de médicaments de thérapies génique et cellulaire pour les maladies rares.

La seule plateforme industrielle française dédiée aux médicaments de thérapies innovantes

Pour l'AFM-Téléthon, la création d'Yposkesi est l'étape indispensable pour atteindre son objectif qui n'a jamais changé : GUÉRIR. Constituée de plus de 120 experts de la bioproduction, cette plateforme industrielle est déjà dotée d'un premier bâtiment de production de 5 000 m^2 (anciennement Généthon Bioprod[1]). Elle vise le leadership européen, avec pour 2021, un effectif de près de 300 ingénieurs, pharmaciens, techniciens et experts sur trois bâtiments de production totalisant 13 000 m^2.

L'AFM-Téléthon apporte le savoir-faire développé par ses laboratoires Généthon et CECS/I-stem, ainsi que leurs capacités de productions déjà existantes, et investira 37,5 millions d'euros d'ici 2022. Le fonds SPI « Société de Projets Industriels » investira au total 84 millions d'euros dans le cadre du Programme d'Investissement d'Avenir.

La société Yposkesi est gouvernée par l'AFM-Téléthon de façon majoritaire et par Bpifrance via le fonds SPI géré pour le compte de l'État. En mars dernier, Yposkesi a annoncé la nomination d'Alain Lamproye comme Directeur général. Avec plus de 25 ans d'expérience en Europe et aux États-Unis dans le domaine de la bioproduction industrielle, Alain Lamproye fera bénéficier Yposkesi de son expertise unique dans le management de la bioproduction et du développement pharmaceutique de produits de thérapies génique et cellulaire.

Une capacité de production importante de lots thérapeutiques

Yposkesi répond aux besoins des laboratoires de l'AFM-Téléthon (Généthon et CECS/I-Stem) ainsi qu'à ceux des acteurs académiques et industriels des biotechnologies pour les essais cliniques ou pour une diffusion post-AMM. Les premiers lots thérapeutiques produits par Yposkesi sont notamment des lots de thérapie génique pour des essais cliniques concernant la dystrophie musculaire de Duchenne, des maladies du système immunitaire comme le syndrome de Wiskott-Aldrich et la granulomatose septique chronique, et des maladies du sang comme l'anémie de Fanconi. En thérapie cellulaire, les premières productions d'Yposkesi concerneront les rétinites pigmentaires et les ulcères drépanocytaires dès que les capacités de production seront disponibles en 2018.

À l'horizon 2021, il est prévu chaque année une production de dizaines de lots de médicaments de thérapie génique et cellulaire pour traiter quelques dizaines à quelques milliers de patients selon les pathologies.

Yposkesi a pour ambition la mise à la disposition des malades des premiers traitements et leur commercialisation à un prix juste et maîtrisé, conformément à l'engagement de l'AFM-Téléthon et à la stratégie d'intérêt général voulue par ses fondateurs.

Yposkesi: an industrial platform for the development and production of gene and cell therapies in rare diseases

Tuy Nga Brignol
AFM-Téléthon
tnbrignol@afm-telethon.fr

NOTE

[1] *Les Cahiers de myologie* n° 5, octobre 2011, p. 45.

DOI : 10.1051/myolog/201715019

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

Yposkesi : deux partenaires, une même stratégie d'intérêt général

AFM-Téléthon

Depuis le premier Téléthon en 1987, l'AFM-Téléthon a consacré plus de 1,2 milliard d'euros à l'innovation thérapeutique au bénéfice des personnes atteintes de maladies rares. Aujourd'hui, elle a développé une capacité unique pour concevoir des biothérapies innovantes et amener les premières preuves d'efficacité chez les patients à travers en particulier ses laboratoires d'excellence regroupés au sein de l'Institut des Biothérapies de maladies rares, notamment Généthon pour la thérapie génique des maladies rares et CECS/I-stem pour la thérapie cellulaires à partir des cellules souches pluripotentes. www.afm-telethon.fr

Société de projets industriels SPI de Bpifrance

Le fonds SPI, géré par Bpifrance pour le compte de l'État dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir, a vocation à permettre aux projets industriels les plus porteurs de perspectives d'activité et d'emplois pour les filières industrielles de trouver un appui à leur développement. Il constitue ainsi l'un des leviers financiers de la Nouvelle France Industrielle.

Filiale de la Caisse des Dépôts et de l'État, Bpifrance accompagne les entreprises, de l'amorçage jusqu'à la cotation en bourse, en crédit, en garantie et en fonds propre. Bpifrance assure en outre des services d'accompagnement et de soutien renforcé à l'innovation, à la croissance externe et à l'export, en partenariat avec Business France et Coface.

Bâtiment Yposkesi (© Christophe Hargoues)

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 60-62
© C. Kutchukian *et al.*, publié par EDP Sciences, 2017

L'inhibition de l'activité PtdIns 3-kinase : un traitement pharmacologique potentiel de la myopathie myotubulaire

Candice Kutchukian, Ana Buj-Bello, Vincent Jacquemond

La myopathie myotubulaire est une maladie pédiatrique fatale due à des mutations dans le gène codant la myotubularine (MTM1), une phosphoinositide 3-phosphatase. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire très sévère à la naissance ainsi qu'une détresse respiratoire limitant l'espérance de vie à moins d'un an pour la plupart des patients. Le modèle murin déficient en MTM1 (*Mtm1*-KO) reproduit les principales caractéristiques de la pathologie humaine, dont une faiblesse musculaire conduisant à la mort des animaux autour de 8 semaines. Dans un récent travail, nous avons identifié pour la première fois des altérations de fonction des cellules musculaires de souris *Mtm1*-KO qui jouent un rôle critique dans la physiopathologie de la maladie. De plus, nous avons révélé le bénéfice d'un traitement pharmacologique. Plus précisément, nous avons démontré que les altérations de signalisation calcique associées à la maladie sont hétérogènes au niveau subcellulaire, et qu'elles affectent non seulement l'amplitude mais aussi les cinétiques d'activation du flux de calcium qui génère la contraction. Nous avons par ailleurs montré que l'inhibition pharmacologique de l'activité phosphoinositide 3-kinase corrige de manière très substantielle les défauts de signalisation calcique *in vitro* et prolonge l'espérance de vie des souris déficientes en MTM1. La perturbation du métabolisme des phosphoinositides joue donc un rôle critique dans la pathologie et nos résultats fournissent une preuve de concept de bénéfice thérapeutique d'une approche pharmacologique.

Chez l'Homme, différentes mutations dans le gène *MTM1* (situé sur le chromosome X) codant la myotubularine, provoquent la myopathie myotubulaire : il s'agit d'une maladie caractérisée par une réduction des mouvements chez le fœtus et une faiblesse musculaire très sévère à la naissance. Environ 50 % des enfants atteints ont une espérance de vie inférieure à 1 an, en raison d'une détresse respiratoire [1]. En 2002, l'équipe du Dr Buj-Bello a généré un modèle murin de la myopathie [*Mtm1-knockout* (-KO)] reproduisant les principales caractéristiques de la maladie humaine : en effet chez la souris, l'absence de MTM1 se caractérise par une faiblesse musculaire évidente dès 3-4 semaines après la naissance et qui progresse ensuite rapidement pour conduire à la mort des mutants, lesquels survivent rarement au-delà de 7 semaines [2].

MTM1 est une phosphoinositide (PtdIns*P*) 3-phosphatase dont les substrats sont le PtdIns3*P* et le PtdIns(3,5)P_2. Les PtdIns*P*s sont de petites molécules impliquées dans de nombreux processus cellulaires ; ils se composent d'un cycle inositol et de deux chaînes d'acides gras permettant leur insertion dans les membranes (*Figure 1A*). La famille des PtdIns*P*s compte sept espèces inter-convertibles par phosphorylation/déphosphorylation en positions 3, 4 et 5 du cycle inositol. Leur taux et localisation subcellulaire sont finement régulés par des kinases et phosphatases, dont MTM1 [3].

Dans la fibre musculaire striée squelettique, MTM1 apparaît localisée au niveau d'une zone d'interface entre la membrane plasmique et la membrane du réticulum sarcoplasmique (RS) appelée la triade [4], qui est le lieu du couplage excitation-contraction (CEC). Le CEC permet la libération de Ca^{2+} du RS par des canaux calciques qui sont les récepteurs à la ryanodine (RyRs), en réponse à la dépolarisation (potentiel d'action) de la membrane plasmique induite par l'influx nerveux. L'efflux massif de Ca^{2+} du RS vers le cytosol produit une augmentation de Ca^{2+} cytosolique (transitoire calcique) qui déclenche l'activation des protéines contractiles [5]. Le bon fonctionnement du CEC est indispensable à la fonction musculaire et toute altération de ce processus

INFOS

Candice Kutchukian
Vincent Jacquemond
Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR-5310, INSERM U-1217, Institut NeuroMyoGène, F-69622, Villeurbanne, France
Ana Buj-Bello
Généthon, INSERM, Université d'Évry, École Pratique des Hautes Études, UMR_S951, 91002 Évry, France

DOI : 10.1051/myolog/201715015

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

peut évidemment avoir des conséquences dramatiques et compromettre la survie de l'organisme.

En 2009, une étude avait révélé l'importance cruciale de MTM1 dans la fonction du CEC du muscle squelettique [6] : en effet, les fibres musculaires de souris *Mtm1*-KO présentent un défaut du CEC caractérisé par une réduction sévère de l'amplitude des transitoires calciques, associée à une désorganisation des tubules-t (*Figure 1B*). Cette altération du CEC est probablement une cause majeure de la faiblesse musculaire fatale chez les patients atteints de la myopathie myotubulaire. Cependant, malgré de nombreux travaux, la fonction primaire de la myotubularine et surtout les mécanismes pathologiques à l'origine de la myopathie restaient controversés.

Le présent projet, récompensé par le prix Master 2015 de la Société Française de Myologie, a visé à caractériser les altérations du CEC dans les fibres musculaires de souris *Mtm1*-KO, et à tester le rôle d'une altération du métabolisme des PtdIns*P*s comme mécanisme pathologique. Dans ce travail nous avons utilisé une combinaison de microscopie confocale et d'électrophysiologie afin d'enregistrer les transitoires calciques en réponse à des dépolarisations de la membrane plasmique dans des fibres musculaires *Mtm1*-KO et contrôles (WT). Nous montrons que les fibres musculaires de souris *Mtm1*-KO présentent une réduction de 60 % de l'amplitude maximale ainsi qu'un retard de 10 à 30 ms de l'efflux de Ca^{2+} par le RS (*Figure 1C*) [7]. Ainsi le flux calcique dans les fibres malades présente non seulement un défaut d'amplitude mais aussi de cinétiques d'activation. Par ailleurs, l'analyse des images confocales des transitoires calciques a révélé que ces altérations sont spatialement hétérogènes dans les fibres musculaires malades, avec certaines régions présentant des déficits exacerbés du transitoire calcique [7]. Nous avons trouvé que ces altérations du flux calcique n'étaient pas systématiquement corrélées à des altérations structurales détectables du réseau de tubules-t, suggérant qu'un mécanisme pathologique autre que des défauts de structure, opère dans les fibres *Mtm1*-KO. Étant donné que MTM1 possède une activité PtdIns phosphatase, nous avons fait l'hypothèse suivant laquelle, en son absence, l'accumulation de ses substrats serait délétère pour la fonction du CEC. Pour le vérifier, nous avons testé l'effet de l'inhibition *in vitro* de l'activité PtdIns 3-kinase sur les transitoires calciques. L'exposition des fibres *Mtm1*-KO à des pan-inhibiteurs pharmacologiques améliore les anomalies du signal calcique, alors qu'elle est sans effet

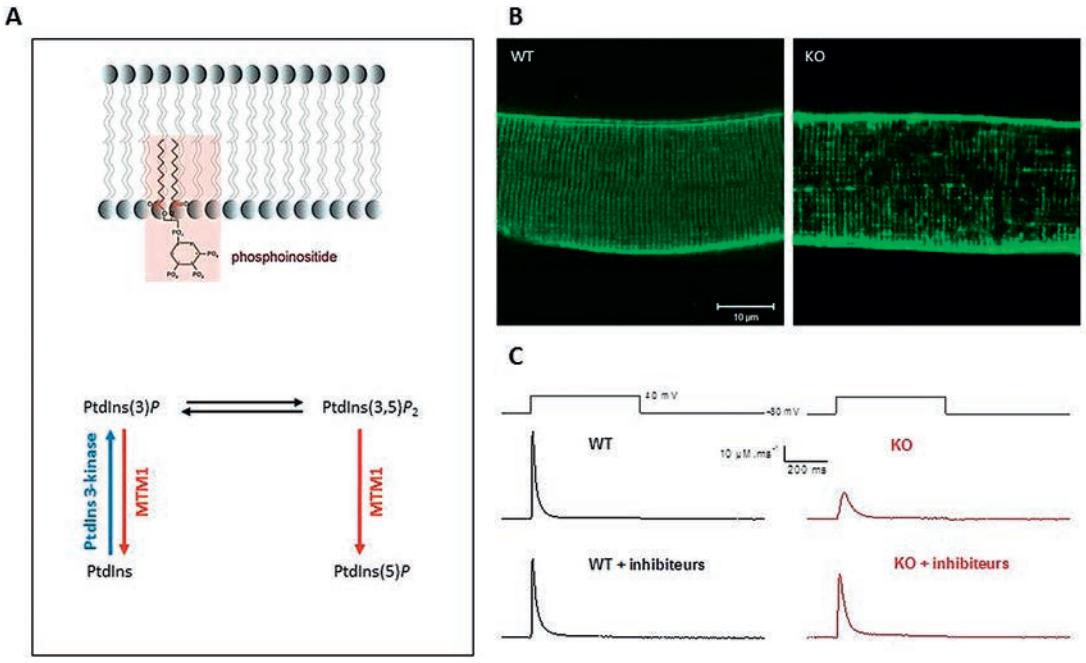


Figure 1

A. Représentation d'un phosphoinositide inséré dans une membrane *via* ses deux chaînes d'acides gras. MTM1 déphosphoryle le PtdIns(3)*P* et le PtdIns(3,5)*P*2 en position 3 du cycle inositol. À l'inverse, la PtdIns 3-kinase produit le PtdIns(3)*P* à partir du PtdIns.

B. Images du réseau de tubules transverses dans une fibre WT et *Mtm1*-KO, visualisé avec un marqueur membranaire fluorescent.

C. Exemples du flux calcique du RS déclenché par une dépolarisation de -80 à +40 mV dans des fibres contrôles (WT) et *Mtm1*-KO, avec ou sans traitement pharmacologique aux pan-inhibiteurs d'activité PtdIns 3-kinase.

INFOS

sur les fibres WT (*Figure 1C*) [7]. Un traitement prolongé n'a pas amélioré davantage ces paramètres, signifiant que l'effet bénéfique est rapide, et n'implique pas de remodelage structural. Par ailleurs, l'exposition de fibres *Mtm1*-KO à des inhibiteurs spécifiques de l'activité PtdIns 3-kinase de classe III n'a eu aucun effet sur le signal calcique [7]. Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que les défauts du CEC dans les fibres *Mtm1*-KO ne sont pas uniquement liés à des altérations de structure, mais aussi à un déséquilibre d'activité PtdIns 3-kinase de classe I et/ou de classe II.

Enfin, les résultats bénéfiques obtenus sur la signalisation calcique des fibres musculaires *Mtm1*-KO nous ont encouragé à tester l'effet de l'inhibition de l'activité PtdIns 3-kinase *in vivo*. Le traitement avec un pan-inhibiteur de PtdIns 3-kinase augmente significativement l'espérance de vie des souris *Mtm1*-KO [7], avec, par exemple, comme montré sur la *figure 2*, une souris toujours en vie à l'âge de 6 mois. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les défauts du CEC dans les fibres musculaires *Mtm1*-KO sont, au moins en partie, liés à un déséquilibre du métabolisme des PtdIns*P*s et fournissent une preuve de concept d'approche thérapeutique basée sur l'inhibition de l'activité PtdIns 3-kinase.

Figure 2
Souris *Mtm1*-KO traitée avec un pan-inhibiteur d'activité PtdIns 3-kinase, âgée de 6 mois.

PtdIns 3-kinase inhibition: a potential pharmacological treatment for myotubular myopathy

Abstract

Myotubular myopathy is a fatal pediatric disease due to mutations in the gene encoding the phosphoinositide 3-phosphatase MTM1. The disease is characterized by severe muscle weakness at birth and respiratory distress, leading to death of most patients within the first year of life. The MTM1-deficient (Mtm1-KO) mouse model reproduces the main features of the human disease including muscle weakness leading to the death after 8 weeks of life. In a recent work, we identified functional alterations of Mtm1-KO muscle fibers that play a critical role in the pathology. Moreover, we showed the beneficial effect of a pharmacological treatment. More precisely, we revealed that disease-associated calcium signaling alterations are heterogeneous at the subcellular level, and that they affect not only the amplitude but also the kinetics of activation of the Ca^{2+} release flux that triggers contraction. Moreover, we demonstrated that pharmacological inhibition of phosphoinositide 3-kinase activity substantially rescues Ca^{2+} signaling defects in vitro and prolongs life expectancy of MTM1 deficient mice. Altogether, our results have revealed that altered phosphoinositide metabolism plays a critical role in the pathology and they provide a proof of concept for the use of phosphoinositide 3-kinase inhibitors in myotubular myopathy treatment.

Key words: *myopathie myotubulaire - phosphoinositides - couplage excitation-contraction - signalisation calcique - PtdIns 3-kinase*

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F, *et al.* The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. *J Med Genet* 1995 ; 32 : 673-9.
2. Buj-Bello A, Laugel V, Messaddeq N, *et al.* The lipid phosphatase myotubularin is essential for skeletal muscle maintenance but not for myogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 15060-5.
3. Balla T. Phosphoinositides: tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiol Rev* 2013 ; 93 : 1019-37.
4. Buj-Bello A, Fougerousse F, Schwab Y, *et al.* AAV-mediated intramuscular delivery of myotubularin corrects the myotubular myopathy phenotype in targeted murine muscle and suggests a function in plasma membrane homeostasis. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 : 2132-43.
5. Dulhunty A. F. Excitation-contraction coupling from the 1950s into the new millennium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006 ; 33 : 763-72.
6. Al-Qusairi L, Weiss N, Toussaint A, *et al.* T-tubule disorganization and defective excitation-contraction coupling in muscle fibers lacking myotubularin lipid phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 18763-8.
7. Kutchukian C, Lo Scrudato M, Tourneur Y, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition restores Ca2+ release defects and prolongs survival in myotubularin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : 14432-7.

Abréviations

Mtm1 : myotubularine ; PtdInsP : phosphoinositide ; CEC : couplage excitation-contraction ; RyR : récepteur à la ryanodine ; DHPR : récepteur des dihydropyridines

INFOS

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 63-65
© C. Fuster *et al.*, publié par EDP Sciences, 2017

Caractérisation des propriétés du courant calcique et de la conductance de fuite dans des fibres musculaires squelettiques de souris exprimant le canal calcique voltage-dépendant muté V876E responsable de la paralysie périodique hypokaliémique de type 1

Clarisse Fuster, Jimmy Perrot, Christine Berthier, Vincent Jacquemond, Bruno Allard

La Paralysie Périodique Hypokaliémique de type 1 (HypoPP1) est une maladie neuromusculaire caractérisée par des crises de paralysies musculaires transitoires pouvant durer de quelques heures à quelques jours et associées à une hypokaliémie. Ces paralysies peuvent être déclenchées suite à un exercice intense, une consommation importante d'hydrates de carbone, une exposition au froid ou un stress [1].

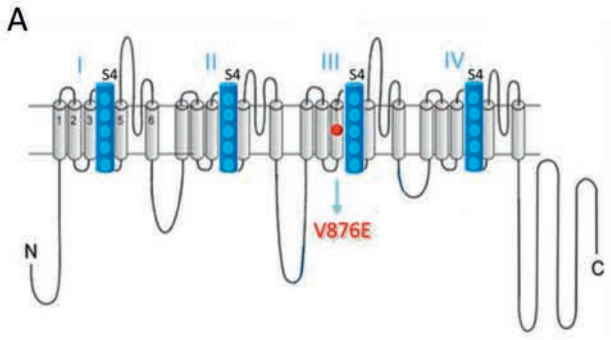
L'HypoPP1 est une maladie génétique induite par des mutations faux-sens dans le gène codant la sous-unité principale (α1S) du canal Ca^{2+} voltage-dépendant (Cav1.1) du muscle squelettique [2-5]. La sous-unité α1S est composée de quatre domaines transmembranaires (I à IV), eux-mêmes constitués de six segments transmembranaires (S1 à S6) (*Figure 1A*). Les mutations HypoPP1 conduisent pour la plupart à la substitution d'un résidu histidine à un résidu arginine localisé dans la partie la plus externe d'un des segments S4 de la sous-unité α1S. Les expériences menées à partir de biopsies de patients souffrant d'HypoPP1, de souris transgéniques portant l'une de ces mutations ou encore de modèles d'expression hétérologue des canaux voltage-dépendants Na^+ ou K^+ de structure proche du canal Ca^{2+} et mutés sur les mêmes segments S4, suggèrent que, dans les fibres musculaires squelettiques, la mutation conduirait à la formation d'une voie de passage cationique accessoire, appelée *gating pore*, générant un courant entrant responsable d'une dépolarisation de la membrane et finalement de l'inexcitabilité des cellules musculaires. Cependant, l'une des mutations HypoPP1 récemment identifiée et induisant des symptômes cliniques comparables aux autres mutations HypoPP1 s'est avérée affecter non plus un segment S4 mais un segment S3 du canal calcique [6]. Les modifications fonctionnelles induites par cette mutation n'ayant jamais été étudiées, la question se pose de savoir si la mutation V876E (Val876Glu) conduit à la formation d'un *gating pore* en dépit du fait qu'elle n'affecte pas un segment S4.

Nous avons transféré l'ADN codant le gène de la sous-unité α1S du canal Ca^{2+} humain sauvage ou mutée HypoPP1 V876E étiqueté à la turbo-GFP dans les muscles des pattes arrière de souris. Les profils d'expression des canaux sauvage ou V876E ont indiqué une localisation telle qu'attendue au niveau de la membrane des tubules transverses (*Figure 1B*). La mesure des courants Ca^{2+} voltage-dépendants en condition de voltage-clamp n'a montré aucune différence significative entre les courants enregistrés dans les fibres exprimant la forme mutée V876E et la forme sauvage (*Figure 1C*). L'application de rampes hyperpolarisantes en présence d'une solution externe dépourvue de Na^+, de K^+ et faible en Cl^- a permis de révéler une conductance de fuite mesurée entre -80 et -120 mV significativement plus importante dans les fibres exprimant la mutation V876E (*Figure 1D*) et potentialisée par une acidification du milieu externe (*Figure 1E*). Ces données suggèrent d'une part que la mutation V876E induirait un courant entrant de *gating pore*

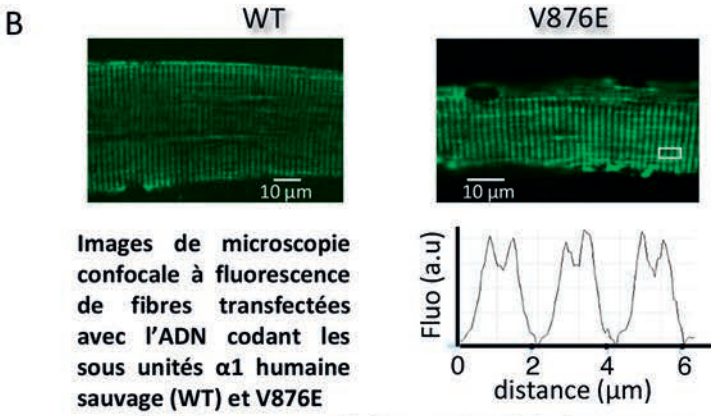
Clarisse Fuster
Jimmy Perrot
Christine Berthier
Vincent Jacquemond
Bruno Allard
Institut NeuroMyoGène, UMR CNRS 5310, Inserm U1217, Université Lyon 1, Villeurbanne, France

INFOS

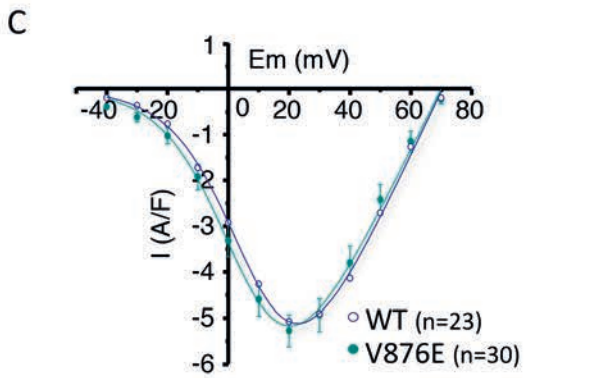
DOI : 10.1051/myolog/201715017
Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.



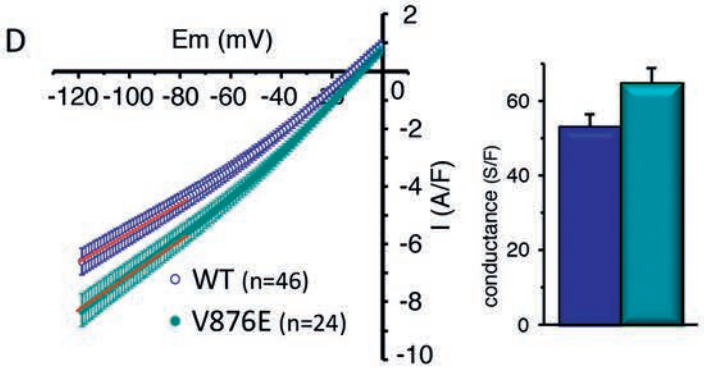
Localisation de la mutation HypoPP1 V876E dans la sous-unité α1 du canal Ca^{2+}



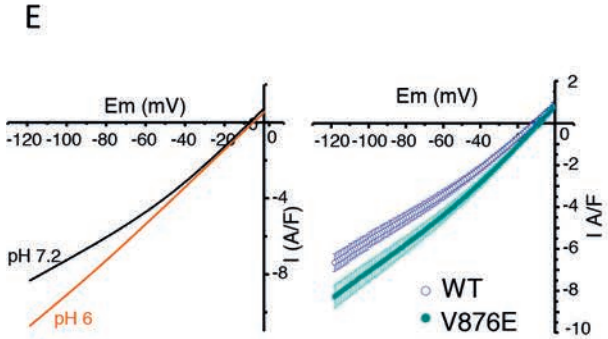
Images de microscopie confocale à fluorescence de fibres transfectées avec l'ADN codant les sous unités α1 humaine sauvage (WT) et V876E couplées à la GFP et profil d'expression de la forme V876E



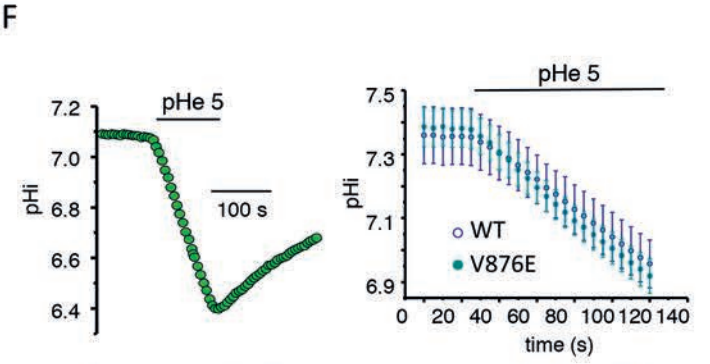
Amplitudes des pics de courants Ca^{2+} développés par les fibres WT et V876E en fonction du potentiel



Courants générés par des rampes hyperpolarisantes entre 0 et -120 mV dans les 2 types de fibres et moyennes des conductances mesurées entre -80 et -120 mV



Courants générés par des rampes hyperpolarisantes en réponse à une acidification externe dans une fibre V876E et en moyenne dans les 2 types de fibres



Changement de pH interne en réponse à une acidification externe dans une fibre V876E et en moyenne dans les 2 types de fibres

INFOS

au potentiel de repos tel qu'observé pour les autres mutations HypoPP1 et d'autre part que ce courant serait porté par des H^+. Cependant, la mesure de l'acidification intracellulaire à l'aide d'un indicateur fluorescent sensible au pH en réponse à une acidification extracellulaire réalisée en présence d'un milieu externe physiologique n'a révélé aucune différence de vitesse d'entrée des H^+ entre les fibres exprimant la forme mutée et la forme sauvage (*Figure 1F*). Ces données suggèrent que le *gating pore* transporterait des H^+ lorsqu'aucun autre cation perméant n'est présent dans le milieu externe mais que le courant serait porté par un autre cation en conditions physiologiques. Des mesures préliminaires de Na^+ intracellulaire indiquent que le *gating pore* généré par la mutation V876E transporterait principalement du Na^+ dans les conditions physiologiques. Dans l'ensemble, ces expériences tendent à montrer que la formation d'un *gating pore* constitue un mécanisme physiopathologique commun à toutes les mutations HypoPP1 que celles-ci affectent les segments S4 ou un segment S3 mais qu'en revanche l'ion transporté est susceptible d'être différent selon la mutation.

Investigation of calcium current properties and leak conductance in mouse muscle fibers expressing the type 1 Hypokalemic Periodic Paralysis V876E mutant calcium channel

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 761-90.
2. Cannon SC. Voltage-sensor mutations in channelopathies of skeletal muscle. J Physiol 2010 ; 588 : 1887-95.
3. Matthews E, Hanna MG. Muscle channelopathies: does the predicted channel gating pore offer new treatment insights for hypokalaemic periodic paralysis? *J Physiol* 2010 ; 588 : 1879-86.
4. Jukat-Rott K, Groome J, Lehmann-Horn F. Pathophysiological role of omega pore current in channelopathies. *Front Pharmacol* 2012 ; 3 : 112.
5. Moreau A, Gosselin-Badaroudine P, Chahine M. Biophysics, pathophysiology, and pharmacology of ion channel gating pores. *Front Pharmacol* 2014 ; 5 : 53.
6. Ke T, Gomez CR, Mateus HE, *et al.* Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a South American family. *J Hum Genet* 2009 ; 54 : 660-4.

A NOTER SUR VOS TABLETTES

Filnemus
Filière Neuromusculaire

La filière nationale de Santé Neuromusculaire **Filnemus** annonce la tenue

de sa 4e Journée Annuelle

le mardi 7 novembre 2017

à l'Institut Imagine, à Paris (Hôpital Necker-Enfants Malades)

à partir de 9h30

(Renseignements et inscriptions sur www.filnemus.fr)

Y seront notamment abordées les actualités de la Filière elle-même et du 3ème Plan National Maladies Rares, ainsi que les travaux des différentes commissions de Filnemus.

FILNEMUS est une des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) retenues par le Ministère dans le cadre du second plan national maladies rares 2011-2016. Les affections relevant de la filière FILNEMUS incluent les maladies du muscle (myopathies), les maladies de la jonction neuromusculaire, les maladies rares du nerf périphérique et les amyotrophies spinales infantiles. A ce jour, on compte en France entre 40.000 et 50.000 personnes atteintes de pathologie neuromusculaire.

Cah. Myol. 2017 ; 15 : 66-67
© M.J. Alao *et al.*, publié par EDP Sciences, 2017

Diagnostic des myopathies en Afrique de l'Ouest : expérience de quatre pays

Maroufou Jules Alao, Francis Lalya, Constant Adjien, Marius Adjagba, Simon Azombakin

Les maladies neuromusculaires sont des affections ubiquitaires et donc normalement présentes dans toutes les communautés ethniques et sous toutes les latitudes [1]. Elles sont toutefois très peu rapportées en Afrique, notamment dans sa partie sub-saharienne, hormis en Afrique du Sud où elles font l'objet de publications [2]. Cette situation est due aux difficultés de reconnaissance des cas, de confirmation diagnostique et surtout au poids encore très élevé des maladies infectieuses et des conséquences de la malnutrition dans beaucoup de ces pays [3]. Des professionnels de santé africains, avec l'aide des leurs homologues français tentent depuis 2009 d'apporter des aides au diagnostic et à la prise en charge de ces maladies. Le ROAMY (Réseau Ouest-Africain de Myologie) est destiné à encourager les initiatives dans ce domaine.

Les auteurs souhaitaient faire le point de cette expérience à travers les aspects épidémiologiques et diagnostiques d'une part, et d'autre part essayer de dégager des actions pour l'amélioration des interventions à visée thérapeutique.

Des patients suspects d'affections neuromusculaires ont été recrutés lors de consultations de myologie, sur la période allant de 2009 à 2015. Les consultations étaient permanentes au Bénin dans le cadre d'une consultation de génétique médicale dans le Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale du CHU de Cotonou [4]. Elles étaient foraines dans les autres pays que sont le Burkina Faso, la Guinée-Conakry et le Niger. Chaque patient adressé pour suspicion de myopathie bénéficiait d'un examen clinique complet. Les cas compatibles avec une myopathie (existence d'une histoire familiale, troubles ou perte de la marche, amyotrophie) étaient prélevés pour le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) sérique. Lorsque c'était possible et nécessaire, un électroneuromyogramme était réalisé. Ce bilan était complété par des examens de génétique moléculaire avec extraction d'ADN dans le laboratoire de cytogénétique et de biologie moléculaire de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. S'ensuivait une recherche mutationnelle dans les gènes d'intérêt dans les laboratoires de génétique des Hôpitaux Cochin, Robert Debré et Salpêtrière de Paris en France [5, 6]. Au Bénin, au Burkina Faso, au Niger et en Guinée-Conakry, sur les 75, 20, 17 et 14 personnes adressées pour myopathie, respectivement 40, 15, 7 et 2 avaient un tableau clinique compatible avec une maladie neuromusculaire. Le taux de confirmation moléculaire a été respectivement de 22/40, 5/15, 2/7 et 0/2 pour les malades vus au Bénin, au Burkina Faso, au Niger et en Guinée avec un taux de confirmation globale de 29/64 soit 45,31 %. Les pathologies retrouvées étaient la myopathie de Duchenne (n = 20), la gamma sarcoglycanopathie (n = 2), l'amyotrophie spinale infantile (n = 4), la dysferlinopathie (n = 2) et la myotonie de Becker (n = 1) comme présenté sur la *figure 1*.

Les consultations étaient foraines dans trois pays par manque de ressources humaines formées spécifiquement en myologie. En effet, la myologie est très peu enseignée aussi bien dans les études médicales de base que dans les spécialités de pédiatrie et de neurologie notamment de l'adulte. La morbidité et la mortalité dans ces trois pays sont encore dominées par des maladies infectieuses et des affections non transmissibles avec une forte proportion des maladies cardiovasculaires [7]. Le nombre de neurologues ou neuropédiatres reste très faible eu égard aux standards mondiaux en la matière. La confirmation diagnostique reste faible à cause des difficultés de sélection des cas et surtout par manque d'explorations à visée étiologique comme la biopsie musculaire. Il aurait fallu biopsier tous les cas compatibles, réaliser la recherche des enzymes musculaires et ainsi mieux orienter la recherche moléculaire, qui seule permet d'avoir un diagnostic précis et d'envisager sereinement un conseil génétique [8].

Les maladies neuromusculaires en Afrique de l'Ouest sont dominées par la myopathie de Duchenne. Le rendement diagnostic reste faible surtout dans les pays sans consultation permanente. Ce rendement peut être amélioré par la mise en place d'infrastructures permettant la réalisation des biopsies musculaires et leur analyse conséquente. Ce qui orientera au mieux la recherche moléculaire encore tributaire de la coopération Nord-Sud exemplaire dans le domaine de la myologie.

Diagnosis of myopathies in West Africa: experience of four countries

INFOS

Maroufou Jules Alao
Francis Lalya
Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale, CHU de Cotonou, Bénin
Constant Adjien
Service de Neurologie, CHU de Cotonou, Bénin
Marius Adjagba
Simon Azombakin
Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire de la FSS de Cotonou, Bénin

DOI : 10.1051/myolog/201715018

Cet article est distribué sous licence « Creative Commons » : http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr/, permettant une ré-utilisation du contenu sans restriction à condition de mentionner clairement la source.

Diagnostic des myopathies en Afrique de l'Ouest : expérience de 4 pays

Alao M J[1, 2], Lalya F[2], Adjien C[3], Adjagba M[4] et Ayivi B[2]
1 Service de Pédiatrie du CHU de la Mère et de l'Enfant-Lagune de Cotonou
2 Service de Pédiatrie et Génétique Médicale, CNHU de Cotonou
3 Service de Neurologie, CNHU de Cotonou
4 Laboratoire de génétique humaine de la FSS, Cotonou, Bénin

Introduction

Les myopathies sont très peu rapportées en Afrique en raison des difficultés de confirmation diagnostiques et l'importance encore élevées des maladies infectieuses. Des professionnels africains avec l'aide des praticiens français tentent depuis 2009 d'apporter des aides au diagnostic de ces maladies.

Objectif: Faire le point à travers les aspects épidémiologiques, diagnostiques et perspectives

Patients et méthodes

- ❑Consultations de myologie de 2009 à 2015
- ❑Consultations permanentes au Bénin (génétique médicale)
- ❑Consultations foraines au Burkina Faso, Guinée et Niger
- ❑Offre aux patients :
  - ❖Examen clinique
  - ❖Dosage CPK ± EMG, Extraction ADN à Cotonou
  - ❖Recherche mutationnelle: lab de génétique Hôpitaux : Cochin, Robert Debré , Salpêtrière

Résultats

Pays	Vus	Suspectés	Confirmés
Bénin	75	40	22
Burkina	20	15	5
Guinée	14	2	0
Niger	17	7	2

Pathologies retrouvées :

- ❑Myopathie de Duchenne: 20
- ❑Gamma sarcoglycanopathie : 2
- ❑Amyotrophie spinale infantile: 4
- ❑Dysferlinopathie: 2
- ❑Myotonie de Becker : 1

Conclusion

Poursuite : diagnostic moléculaire
Perspectives : diagnostic biochimique par biopsie musculaires et marquages immunohistochimiques voire western blot à Cotonou

Mot-clé : Myopathie, troubles de la marche, Duchenne, amyotrophie spinale infantile, dysferlinopathie

Remerciements à : l'AFM, à FITIMA, au Dr Andoni Urtizberea et au Dr France Leturcq

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

RÉFÉRENCES

1. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchene and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 482-91.
2. Salih MA. Childhood muscular dystrophy: an African review. *Ann Trop Paediatr* 1985 ; 5 : 167-73.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015 ; 385 : 430-40.
4. Alao MJ, Gangbo F, Lalèyè A, *et al.* Génétique clinique dans le Service de pédiatrie et de génétique médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou : État des lieux et perspectives. *Clin Mother Child Health* 2011 ; 8 : 5-10.
5. Gangbo F, Lalèyè A, Alao MJ, *et al.* Une décennie de pratique de caryotype au laboratoire de cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou au Bénin : bilan et perspectives d'avenir. *JAMO* 2010 ; 4 : 41-44.
6. Leturcq F, Tuffery-Giraud S. Aspects génétiques et moléculaires des dystrophinopathies. *Arch Pediatr* 2015 ; 22 : 12S3-11.
7. OMS. Statistiques sanitaires mondiales 2014. WHO/HIS/HSI/14.1.
8. Maulucci F, Tsouni P, Kuntzer T. Quand suspecter une myopathie ? *Forum Med Suisse* 2015 ; 15 : 623-8.

AGENDA

2017

1er juin 2017 (Institut de Myologie, Paris)
5e réunion du CR Neuropathies Périphériques Rares de Limoges

6-10 juin 2017 (UVSQ -Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, France)
8th Myograd Summer School for Myology, Part Basic Muscle Sciences
Contact : amalia.stantzou@uvsq.fr

15-23 juin 2017 (Institut de Myologie, Paris)
20th Summer School of Myology (Paris)
http://ssmparis.free.fr/

20-24 juin 2017 (Lyon, France)
EPNS Congress
www.epns2017.com/

22 juin 2017 (Institut de Myologie, Paris)
Réunion GEM (couplé à la *Summer School* de Paris)

23 juin 2017 (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris)
Réunion annuelle du centre « canalopathies musculaires » RESOCANAUX
Contact : savine.vicart@aphp.fr

26-28 juin 2017 (Institut de Myologie, Paris)
Cours pratique Myo-MRI (action MYO-COST)
Contact : p.carlier@institut-myologie.org

27 juin 2017 (UFR STAPS, Paris)
1re Journée Exercice musculaire
https://muscle.at-log.fr/

7 juillet 2017 (Washington DC, USA)
All Congenital Muscular Dystrophies (CMD) Scientific Meeting
www.curecmd.org/events

6-8 août 2017 (Singapour)
Colloque asiatique et océanien de myologie (AOMC)
www.aomc.info/

5-9 septembre 2017 (San Francisco, USA)
Congrès international sur les dystrophies myotoniques (IDMC-11)
http://idmc.org/idmc11.html

7-8 septembre 2017 (Marseille, France)
Journées marseillaises de pathologie neuromusculaire

21 septembre 2017 (Institut de Myologie, Paris)
Journée Interdisciplinaire du Muscle Inflammatoire (JIMI)
Programme :
www.filnemus.fr/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=1493896126&hash=f845329534e2139e63ce45c71f420081e4b7f42b&file=/fileadmin/user_upload/Programme_JIMI_2016.pdf

3-7 octobre 2017 (Saint-Malo, France)
Congrès Annuel de la World Muscle Society (WMS, 22e édition)
www.worldmusclesociety.org/

13-14 octobre 2017 (Beyrouth, Liban)
Colloque libanais sur les maladies neuromusculaires (SESOBEL)
www.sesobel.org/

3-4 novembre 2017 (Nice, France)
2nd POMPE ACADEMY Nice
La participation se fera sur invitation (Pr S. Sacconi)

6 novembre 2017 (Institut de Myologie, Paris)
Demi-journée de FILNEMUS dédiée à l'éducation thérapeutique (ETP)
www.filnemus.fr/

7 novembre 2017 (Institut IMAGINE, Paris)
4e Journée Annuelle de la Filière FILNEMUS
www.filnemus.fr/

19-21 novembre 2017 (Berlin, Allemagne)
Premier congrès international d'imagerie neuromusculaire
http://myo-mri.eu/imaging-in-neuromuscular-disease-2017/

20-21 novembre 2017 (Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris)
RARE2017
www.rare2017paris.fr/fr/

22-24 novembre 2017 (Colmar, France)
Journées annuelles de la Société Française de Myologie (avec réunion GEM le 22)
www.sfmyologie.org/

27-29 novembre 2017 (Freiburg, Allemagne).
Conférence TREAT-NMD Alliance
www.treat-nmd.eu/events/637/

30 novembre - 2 décembre 2017 (Bogota, Colombie)
10e École de myologie euro-latino-américaine

8-9 décembre 2017 (Partout en France)
Téléthon
www.afm-telethon.fr

2018

17-19 janvier 2018 (Cracovie, Pologne)
SMA Europe Conference

Février-mars 2018 (Paris, France)
Journée Annuelle Maladie de Pompe
Contact : pascal.laforet@aphp.fr

Été 2018 (Malaisie)
Colloque asiatique et océanien de myologie (AOMC)
www.aomc.info/