Revue internationale de biologie et de médecine

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

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

5 Relabellisation de la Filière FILNEMUS : des objectifs ambitieux à l'horizon 2019-2023
Shahram Attarian, Emmanuelle Salort-Campana

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

7 Thérapie cellulaire des maladies musculaires : un avenir à l'aune d'une comparaison des progéniteurs
Jean-Thomas Vilquin, Serge Braun

11 Les oligonucléotides anti-sens dans la SMA : retour d'expérience et données de la littérature
Elena Gargaun

CAS CLINIQUE

15 Quand tous les chemins mènent à l'Afrique...
J. Andoni Urtizberea, Hadil Alrohaif, Sayed A. Gouda, Laila Bastaki

MISE AU POINT

18 Dermatomyosites : nouveaux anticorps, nouvelle classification
Loïs Bolko, Cyril Gitiaux, Yves Allenbach

PRISE EN CHARGE

24 SMA : Des échelles d'évaluation motrice pour le public francophone
Christelle Pons, Aurélie Barrière, Guillaume Bertrand, Marie-Doriane Morard, Charlotte Lilien, Carole Vuillerot

29 La kinésithérapie libérale face à la dystrophie musculaire de Duchenne en Martinique
Simon Tournier, Maël Cantacuzene, Elisabeth Sarrazin

FICHE PRATIQUE

36 Méthode automatisée d'analyse d'images appliquée à la dermatomyosite
Baptiste Periou, Yasmine Baba Amer, François Jérôme Authier

JSFM 2018

Prix Master 2018 de la SFM

39 Étude physiopathologique de la myopathie de Bethlem à l'aide d'un modèle de poisson zèbre
Romane Idoux, Sandrine Bretaud, Christine Berthier, Vincent Jacquemond, Florence Ruggiero, Bruno Allard

Prix communication orale 2018

43 La myopathie liée à *PYROXD1* : caractérisation clinique, histologique, et génétique
Xavière Lornage, Norma B. Romero, Jocelyn Laporte, Johann Böhm

@ms_MedSci

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Gilles Bloch
Président-Directeur général de l'Inserm

RÉDACTION
RÉDACTEUR EN CHEF
Jean-Luc Teillaud (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT
Thierry Jouault (Paris-Lille)

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA RÉDACTION
François Flori (Paris)

ADJOINT À LA RÉDACTION
Jean-Pierre Hardelin (Paris)

CONSEILLER SCIENTIFIQUE
Hervé Chneiweiss (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE
Martine Krief-Fajnzylberg

CONSEILLERS ET REPRÉSENTANTS DE L'INSERM
Suzy Mouchet
Michel Pohl

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

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

médecine/sciences

Revue internationale de biologie et de médecine

COMITÉ ÉDITORIAL
Antoine Bril (Paris)
Laurent Dollé (Bruxelles)
Carine Franc (Villejuif)
Marie Gaille (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Bruno Giros (Montréal)
Marcel Goldberg (Paris)
Bruno Goud (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Frédéric Jaisser (Paris)
Xavier Jeunemaitre (Paris)
Bertrand Jordan (Marseille)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Anna Salvetti (Lyon)
Sophie Sibéril (Paris)
Alain Tedgui (Paris)

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

LU POUR VOUS

Génétique

45 Une mutation du gène *TNPO3* impliquée dans la LGMD D2 confère une protection à l'infection par le VIH-1
Valérie Allamand

Préclinique

47 La xénogreffe : un outil performant !
Protocole pour mieux suivre l'évolution d'une dystrophie musculaire
Dominique Mornet

Clinique

49 Qualité de vie : un prédicteur de mortalité dans l'insuffisance respiratoire sévère
Christian Réveillère

50 Score prédictif du risque de tachyarythmie ventriculaire dans les mutations du gène *LMNA*
Françoise Chapon

PARTENARIATS

51 Le réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires rares (EURO-NMD) : de sa constitution à ses premiers pas
Teresinha Evangelista

INFOS

55 Le colloque scientifique annuel de la FSHD Society s'invite à Marseille
Frédérique Magdinier, Karine Nguyen, Shahram Attarian

60 AGENDA

PHOTO DE COUVERTURE : *Atrophie périfascicualaire dans la dermatomyosite : Image numérique obtenue après analyse morphométrique automatisée avec la macro-IMRB. Selon le code couleur, les fibres en violet et bleu foncé sont les plus petites et sont situées principalement dans les zones périfasciculaires (© Reyes-Fernandez P et al. Skelet Muscle 2019 May 27;9[1]:15).*

International journal of biology and medicine

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

CONTENTS

EDITORIAL

5 Renewal of Filnemus: ambitious goals for 2019-2023
Shahram Attarian, Emmanuelle Salort-Campana

THERAPEUTICS NEWS

7 Cell therapy in muscular disorders: the future lies in comparisons of progenitors
Jean-Thomas Vilquin, Serge Braun

11 Antisense oligonucleotides in SMA: lessons learned and literature data
Elena Gargaun

CASE REPORT

15 When all roads lead to Africa...
J. Andoni Urtizberea, Hadil Alrohaif, Sayed A. Gouda, Laila Bastaki

FOCUS

18 Dermatomyositis: new antibodies, new classification
Loïs Bolko, Cyril Gitiaux, Yves Allenbach

MANAGEMENT

24 French adaptation of motor function scales for patients with spinal muscular atrophy
Christelle Pons, Aurélie Barrière, Guillaume Bertrand, Marie-Doriane Morard, Charlotte Lilien, Carole Vuillerot

29 Practice of liberal physiotherapist profession in the management of patients with Duchenne muscular dystrophy in Martinique
Simon Tournier, Maël Cantacuzene, Elisabeth Sarrazin

FACT SHEETS

36 Automated image-analysis method applied to dermatomyositis
Baptiste Periou, Yasmine Baba Amer, François Jérôme Authier

2018 SFM AWARDS

2018 SFM Master Prize

39 Unraveling the pathophysiology of Bethlem Myopathy using a unique zebrafish model for the disease
Romane Idoux, Sandrine Bretaud, Christine Berthier, Vincent Jacquemond, Florence Ruggiero, Bruno Allard

Oral Communication Awards

43 *PYROXD1*-related myopathy
Xavière Lornage, Norma B. Romero, Jocelyn Laporte, Johann Böhm

LITERATURE REVIEW

Genetics

45 The *TNPO3* mutation that causes LGMD D2 induces protection against HIV-1 infection
Valérie Allamand

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

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

CRÉDITS PHOTOS :
p. 7 : © Christophe Praud, Inserm/INRA ;
p. 11 : © Wikipedia ;
p. 15 : © Wikipedia ;
p. 18 : © Wikipedia ;
p. 24 : © Pixabay ;
p. 29 : © Wikipedia ;
p 36 : © Reys-Fernadez P. *et al* ;
p. 39 : © Wikipedia ;
p. 43 : © Lornage *et al* ;
p. 45 : © Valérie Allamand ;
p. 47 : © Pixabay ;
p. 49 : © Wikipedia ;
p. 51 : © ERN ;
p 55 : © FSHD Society.

INDEX DES ANNONCEURS :
Filnemus, 2e couv. - SFM-Filnemus, p. 10, p. 14, p. 38. - SMA 2020, p. 10. - 32nd EACD 2020, p. 14. - Myobase, p. 23. - Gordon research conference 2020, p. 28. - Collagen6, p. 42. - Prix SFM, p. 46. - Translational research summer school, p. 48. - WMS 2020, 3e couv. - AFM-Téléthon, 4e couv.

International journal of biology and medicine

Preclinical studies

47 Xenograft: a powerful tool!
Protocol to better follow the evolution of muscular dystrophy
Dominique Mornet

Clinical research

49 Quality of life: a predictor of mortality in severe respiratory failure
Christian Réveillère

50 Risk Prediction Score for Ventricular Tachyarrhythmias in *LMNA* mutations
Françoise Chapon

PARTNERSHIPS

51 European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases (EURO-NMD) : the history behind its constitution and the first steps
Teresinha Evangelista

NEWS

55 Marseille welcomes the FSHD Society International Research Conference
Frédérique Magdinier, Karine Nguyen, Shahram Attarian

60 FORTHCOMING MEETINGS

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

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

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

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

Copyright© « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reprographie à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.
Commission paritaire n° 1122 T 81597
Dépôt légal :
à parution
ISSN n° 07670974
ISSN électronique n° 1958-5381

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

Ont participé à ce numéro
Hadil Alrohaif
Valérie Allamand
Bruno Allard
Yves Allenbach
Shahram Attarian
François Jérôme Authier
Yasmine Baba Amer
Aurélie Barrière
Laila Bastaki
Christine Berthier
Guillaume Bertrand
Johann Böhm
Loïs Bolko
Serge Braun
Sandrine Bretaud
Maël Cantacuzene
Françoise Chapon
Teresinha Evangelista
Elena Gargaun
Cyril Gitiaux
Sayed A. Gouda
Romane Idoux
Vincent Jacquemond
Jocelyn Laporte
Charlotte Lilien
Xavière Lornage
Frédérique Magdinier
Marie-Doriane Morard
Dominique Mornet
Karine Nguyen
Baptiste Periou
Christelle Pons
Christian Réveillère
Norma B. Romero
Florence Ruggiero
Emmanuelle Salort-Campana
Elisabeth Sarrazin
Simon Tournier
J. Andoni Urtizberea
Jean-Thomas Vilquin
Carole Vuillerot

COVER PHOTO : *Perifascicular atrophy in dermatomyositis: Digital image obtained after morphometrical analysis using IMRB macro. According to color code, purple and dark blue fibers correspond to the smaller ones, which locate mainly in perifascicular areas (© Reyes-Fernandez P et al. Skelet Muscle 2019 May 27;9[1]:15).*

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 5-6

Éditorial

Relabellisation de la Filière FILNEMUS : des objectifs ambitieux à l'horizon 2019-2023

Shahram Attarian, Emmanuelle Salort-Campana

> En juillet 2019, la Filière FILNEMUS a été labellisée pour la période 2019-2023. Cette labellisation a été obtenue sur la base d'une nouvelle organisation et d'un plan d'action sur cinq ans validé par le Ministère des Solidarités et de la Santé. Elle a été possible grâce à un travail collectif de plusieurs mois destiné à faire le bilan des cinq années passées et à proposer des actions en vue de nouveaux défis.

Jean Pouget a porté FILNEMUS depuis les fonds baptismaux et ce, avec brio et constance. Nous le remercions très chaleureusement pour l'immense travail qui a permis à la Filière de reposer à présent sur des bases solides. Il passe maintenant le flambeau à Shahram Attarian pour la coordination de cette deuxième vie de la filière. Un comité de pilotage élargi et de nouvelles commissions et groupes de travail ont été constitués et sont déjà à l'ouvrage pour les grands chantiers du Plan National Maladies Rares 3 (PNMR3).

Parmi ceux-ci, il faut citer l'important projet pré-pilote de lutte contre l'errance et l'impasse diagnostiques. En collaboration avec l'AFM-Téléthon et l'équipe de la Base Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), le projet de FILNEMUS a été sélectionné par la DGOS (Direction générale de l'offre de soins) pour être expérimenté avant son déploiement aux 22 autres filières. Il s'agit d'une étude sur six mois menée dans les trois centres coordinateurs de référence des maladies neuromusculaires, incluant 750 patients. À l'aide de recueils de données spécifiques additionnels interfacés avec l'application locale BAMARA de la BNDMR (Banque Nationale de. Données Maladies Rares), le statut diagnostique, le phénotype, le niveau d'exhaustivité des examens à visée diagnostique de ces patients ont été évalués. L'analyse des résultats devrait permettre d'avoir une photographie de l'état diagnostique de la file active de la Filière et d'aider à la sélection des patients candidats aux plateformes de séquençage à très haut débit. Riche de cette expérience, FILNEMUS se propose de mener aussi la phase pilote avec la participation de l'ensemble des 71 centres de référence et de compétence neuromusculaires.

Ceci devrait également contribuer à plus long terme à la constitution d'un entrepôt de données sur l'errance diagnostique avec des objectifs à la fois diagnostique et à des fins de recherche.

Dans le même esprit, à l'échelon européen, FILNEMUS a pris part, avec le soutien particulier de Gisèle Bonne pour la partie française, au projet SOLVE-RD dont l'objectif majeur est de coordonner et d'analyser toutes les données des séquençages d'exomes et de génomes de patients neuromusculaires en impasse diagnostique en Europe. Favoriser les collaborations internationales, notamment européennes, dans les domaines de la clinique et de la recherche demeure un enjeu majeur pour notre communauté. Un renforcement de la participation des centres français au réseau européen de référence dédié aux maladies neuromusculaires, l'ERN-EURO-NMD est particulièrement souhaitable.

FILNEMUS doit également bien se préparer à faire face à l'afflux des innovations thérapeutiques, dont les thérapies géniques qui nécessitent la mise en place de nouvelles organisations au sein des centres. Il est primordial de promouvoir et de faciliter la participation des centres français aux essais thérapeutiques, une meilleure circulation de l'information les concernant et une stratégie partagée du suivi des nouvelles thérapeutiques en vie réelle. Une réflexion inter-filière est actuellement à l'œuvre pour la création d'observatoires du médicament pour lequel le FILNEMUS souhaite avoir un rôle pionnier. Depuis plus d'un an, des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiées aux thérapies innovantes ont été créées avec pour objectif principal d'homogénéiser les pratiques au niveau national tant sur le plan des indications que du suivi des patients. Afin d'améliorer cette démarche, une enquête sera réalisée par FILNEMUS pour un premier état des lieux.

Le PNMR3 met aussi l'accent sur l'importance des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) et la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Les centres de référence et de compétences de FILNEMUS ont tout naturellement répondu aux appels d'offres respectifs de la DGOS concernant ces deux projets. Une autre action prioritaire est l'organisation du parcours des patients atteints des maladies neuromusculaires dans les situations d'urgence. Gageons que

ceux-ci permettront d'insuffler une nouvelle dynamique pour ces chantiers importants. Outre leur intérêt dans l'ETP, l'information et la formation sur les maladies neuromusculaires en 2019 nécessitent que FILNEMUS s'ouvre encore plus aux techniques « digitales/numériques » innovantes.

Les interactions entre les chercheurs et les cliniciens doivent être plus fortes que jamais, par exemple, par le biais de recherches translationnelles dont le consortium dédié aux titinopathies, constitué sous l'impulsion de FILNEMUS et de la Société Française de Myologie (SFM), est le parfait exemple de réussite partagée. C'est pour cette raison que nous avons souhaité qu'il fasse l'objet d'une session dédiée aux journées de la SFM à Marseille. Le projet d'un véritable annuaire des équipes de recherche et des formations disponibles est d'autant plus nécessaire. La réalisation d'une nouvelle mouture, plus ergonomique et intégrant toutes les composantes de FILNEMUS, notamment les domaines de recherche est en gestation.

Ces projets ambitieux et enthousiasmants préparent les défis de demain. L'élan de toutes les forces vives de FILNEMUS est nécessaire pour qu'ils puissent se réaliser. ◊

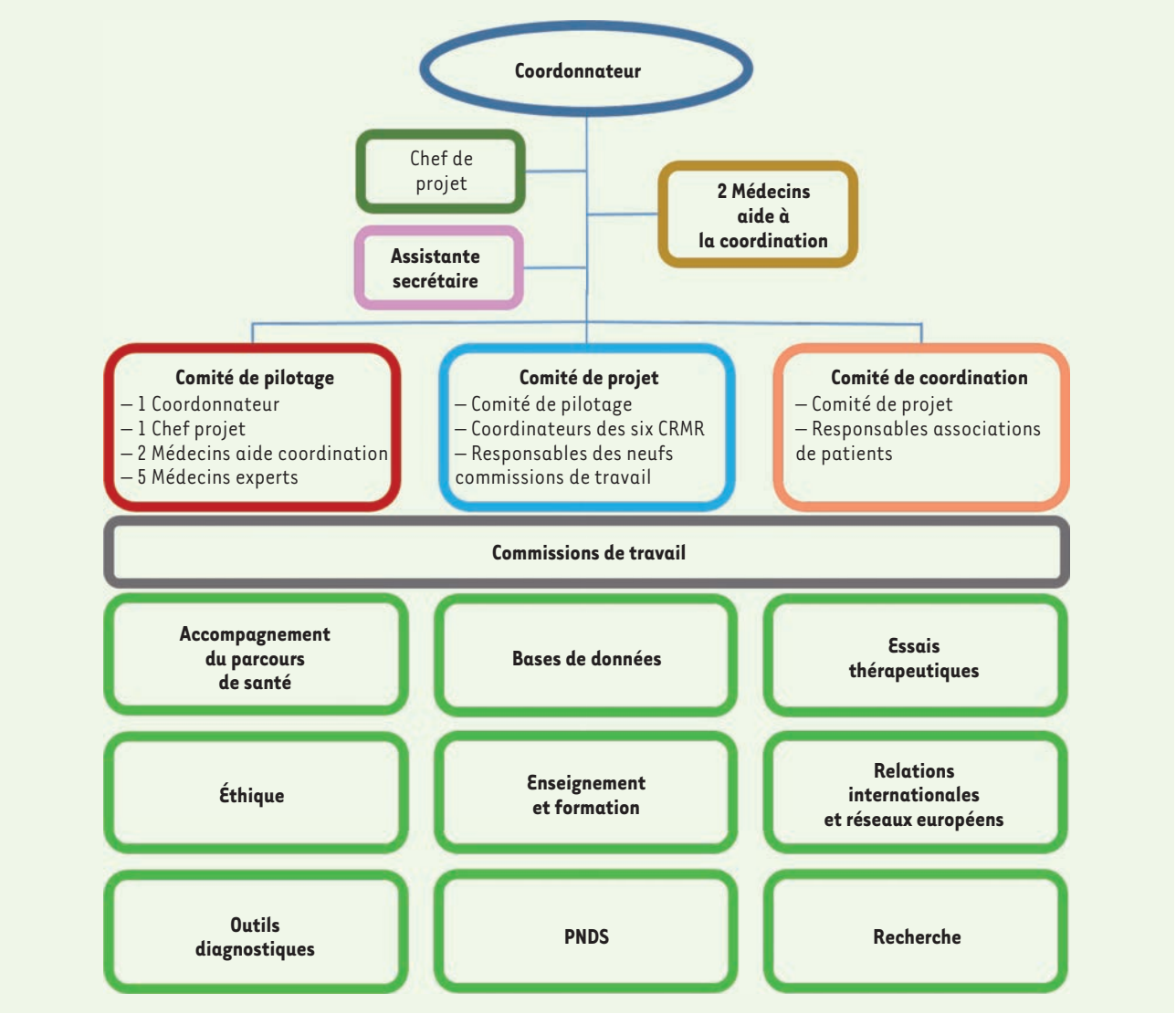
Renewal of Filnemus: ambitious goals for 2019-2023

LIENS D'INTÉRÊT

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

Shahram Attarian
Coordonnateur de la filière nationale FILNEMUS
Emmanuelle Salort-Campana
Présidente de la Société Française de Myologie

TIRÉS À PART
E. Salort-Campana



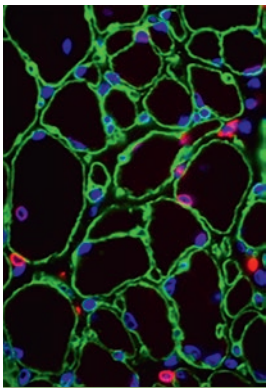
médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 7-10

Thérapie cellulaire des maladies musculaires

Un avenir à l'aune d'une comparaison des progéniteurs

Jean-Thomas Vilquin[1], Serge Braun[2]

> Les approches de thérapie cellulaire des dystrophinopathies basées sur l'utilisation de myoblastes ou de mésoangioblastes se sont traduites par des résultats cliniques mitigés. De nombreux candidats cellulaires alternatifs ont été décrits, mais aucune comparaison standardisée n'a pu encore établir leurs efficacités, ne serait-ce qu'en vue d'une régénération musculaire localisée. Une étude comparative a donc été décidée récemment et pourrait permettre de donner un nouvel élan à cette approche. <



© Christophe Praud, Inserm/INRA.

[1]Sorbonne Université, Inserm UMRS 974, AIM, CNRS, Centre de Recherche en Myologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Faculté de Médecine, 105 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
[2]AFM-Téléthon, 1 rue de l'Internationale, 91000 Évry, France.
Jean-Thomas.Vilquin@institut-myologie.org

Problématique de cette voie thérapeutique

La thérapie cellulaire des dystrophies musculaires est un concept reposant à la fois sur la restauration de l'expression d'une protéine déficiente et la participation à la régénération tissulaire globale. De nombreux candidats cellulaires ont été utilisés chez l'animal selon de nombreuses modalités différentes. Des essais cliniques ont été réalisés, mais ils se sont traduits par des résultats mitigés sur les plans biologiques ou cliniques. La réunion à Paris (juin 2017) d'un panel d'experts très impliqués dans ce domaine (cités dans la bibliographie) a permis d'identifier les leçons à tirer des échecs et d'envisager une stratégie permettant de redessiner l'avenir de cette approche.

Pourquoi persévérer ?

À l'heure actuelle, la thérapie cellulaire est considérée comme un traitement palliatif potentiel, mais non curatif au plan systémique, car limité à certaines zones d'injection dans le corps. Les approches de thérapie génique sont de plus en plus nombreuses, élaborées, et fructueuses, mais thérapies géniques et cellulaires sont par essence complémentaires parce que les capacités de régénération d'un muscle déjà dystrophique – même après « réparation » génique – sont *a priori* trop limitées pour permettre un gain fonctionnel utile. Ceci est particulièrement avéré pour les petits muscles fonctionnellement nécessaires à l'autonomie des personnes (muscles de la main). Localement, cette approche pourrait toutefois permettre de préserver ou d'améliorer la qualité de vie des patients ; le caractère invasif temporaire de cette procédure n'invalide pas son utilité thérapeutique finale.

Beaucoup de questions sont encore en suspens, leur résolution pourrait permettre d'améliorer grandement le succès de ces greffes : combien de cellules sont nécessaires pour parvenir à la régénération ? Quels sont les meilleurs paramètres d'injection puis de quantification ? Peut-on pallier des problèmes biologiques (mort cellulaire, migration…) par des procédures techniques ?

Les candidats cellulaires sont nombreux et une multitude d'études précliniques et même cliniques ont été menées, mais aucune étude standardisée n'a encore été réalisée pour comparer leurs efficacités relatives, bien que certaines études individuelles aient été très poussées [1]. Il faut souligner que certaines limitations sont intrinsèques à chaque type cellulaire (capacité de fusion, de migration, résistance au stress oxydant et à la mort cellulaire immédiate…) et pourraient constituer des facteurs de sélection parmi ces candidats, tandis que d'autres limitations sont plus globales (rejet immunologique) ou extrinsèques (âge des patients donneurs ou receveurs) et nécessiteraient des mesures d'ordre général. Certaines limitations importantes telles que la mort cellulaire ont été très peu étudiées, en dehors du cas des myoblastes, et surtout chez la souris.

S'il est donc trop tôt pour conclure à l'inefficacité générale de la thérapie cellulaire dans les maladies neuromusculaires, il est encore

temps de procéder à une étude comparative et systématique, en réunissant les différents outils mis à notre disposition par des années d'expérimentations.

Quels candidats cellulaires, pour quel modèle animal ?

Dans une perspective de développement clinique ultérieur, seuls les types cellulaires d'origine humaine seront comparés.

Les cellules satellites constituent la principale réserve myogénique mais elles perdent leur statut en culture, lorsqu'elles sont activées et deviennent des progéniteurs, les myoblastes [2, 3]. Testés à de nombreuses reprises, ces myoblastes constituent un standard [4] mais leur efficacité est limitée par une faible capacité migratoire tissulaire [5], bien qu'ils puissent persister durant des années au sein du tissu hôte [6]. Utilisés en injections multisites, ils permettent seulement une restauration locale d'expression de la dystrophine dans les modèles de dystrophinopathies [7, 8].

Les péricytes, les mésoangioblastes et les cellules adventitielles font plutôt partie des cellules angiogéniques et/ou de soutien mais ont également une capacité myogénique importante [9, 10]. Les mésoangioblastes ont été testés par injection systémique, mais n'ont pas permis de restauration significative de la dystrophine, et bien que ces cellules se soient montrées très efficaces dans le modèle canin de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) [11].

Les cellules *Muscle-Derived Stem Cell* (MDSC) et Mustem constituent de petites populations de cellules rares mais à multipotence élevée et présentant un potentiel immunomodulateur. Les cellules MDSC sont utilisées en essais cliniques pour le traitement de l'insuffisance urinaire sphinctérienne, en injection localisée [12]. Les cellules Mustem améliorent le statut clinique des chiens modèles de la DMD après injection systémique [13].

Les cellules CD133+ partageraient des caractéristiques hématopoïétiques et peuvent être extraites des tissus humains, et injectées dans les muscles dystrophiques [14].

Les cellules ALDH+ constituent de petites populations à haute capacité myogénique et particulièrement résistantes au stress oxydant [15,16].

Les cellules stromales mésenchymateuses d'origine adipeuse ne proviennent pas du muscle mais ont des capacités paracrines et immunomodulatrices particulièrement importantes.

À côté des cellules adultes ont émergé les cellules pluripotentes, d'origine embryonnaire (cellules ES) ou somatique (cellules iPS). Il est possible à présent d'obtenir leur différenciation myogénique, en passant par différents états d'engagements successifs, à l'aide de combinaisons de facteurs pharmacologiques exogènes et compatibles avec un usage clinique [17]. On peut ainsi comparer des types cellulaires obtenus par différents protocoles, ou à différents états d'engagement. Les cellules iPS provenant de patients pourraient également être modifiées génétiquement *ex vivo* pour devenir des outils de thérapie cellulaire à usage autologue, particulièrement dans des indications de maladies rares [18,19].

La transplantation de cellules humaines chez l'animal est une xénogreffe, qui doit donc être réalisée dans un contexte immunodéficient (souris SCID). Pour se rapprocher au moins sur le plan biochimique de la maladie humaine, le modèle de souris *mdx* sera choisi, sa petite taille permettant la réalisation du criblage de l'efficacité de tous les types cellulaires. La première étude sera réalisée par voie intramusculaire directe.

Des outils d'évaluation classiques et standardisés

L'objectif principal du projet est de comparer l'efficacité de progéniteurs myogéniques pour leurs capacités de régénération dans un modèle animal immunodéficient de DMD.

Les différents types de progéniteurs seront générés directement ou indirectement par les participants au projet, à partir de biopsies musculaires communes fournies par Myobank (la banque de cellules et tissus de l'AFM-Téléthon), puis les cellules seront injectées localement, d'une manière standardisée, au niveau d'un muscle unique. A différents intervalles, les muscles seront prélevés et analysés pour étudier et comparer les étendues de régénérations, là encore de manière standardisée.

La présence des cellules humaines au sein du tissu de l'hôte, participant directement à la formation des fibres musculaires squelettiques et/ou demeurant en position endomysiale ou endothéliale, peut être très finement caractérisée par des méthodes immunohistologiques et d'imagerie quantitative standardisées, ce qui permet de suivre le devenir biologique de ces différentes catégories de progéniteurs. La proportion de cellules provenant du donneur et son évolution au cours du temps est quantifiable par PCR, renseignant sur les processus de mort cellulaire immédiate, et de prolifération. L'expression de la dystrophine, et/ou de protéines restaurées, peut être mesurée par *Western blot*.

Pris ensemble, ces outils permettront un classement multiparamétrique de l'efficacité des différentes populations, et le choix de quelques-unes pour la poursuite de la comparaison, en faisant appel le cas échéant à des modèles animaux de plus grande taille (*Figure 1*).

Les études complémentaires et les perspectives

La mise en place de ce protocole fournit l'opportunité de comparer directement, outre leurs capacités fonctionnelles, les caractéristiques phénotypiques et biologiques des différentes catégories de progéniteurs. Cette étude permettra aussi de définir de nouveaux marqueurs ou de nouvelles combinaisons qui seront utiles pour la validation des cellules auprès des agences réglementaires.

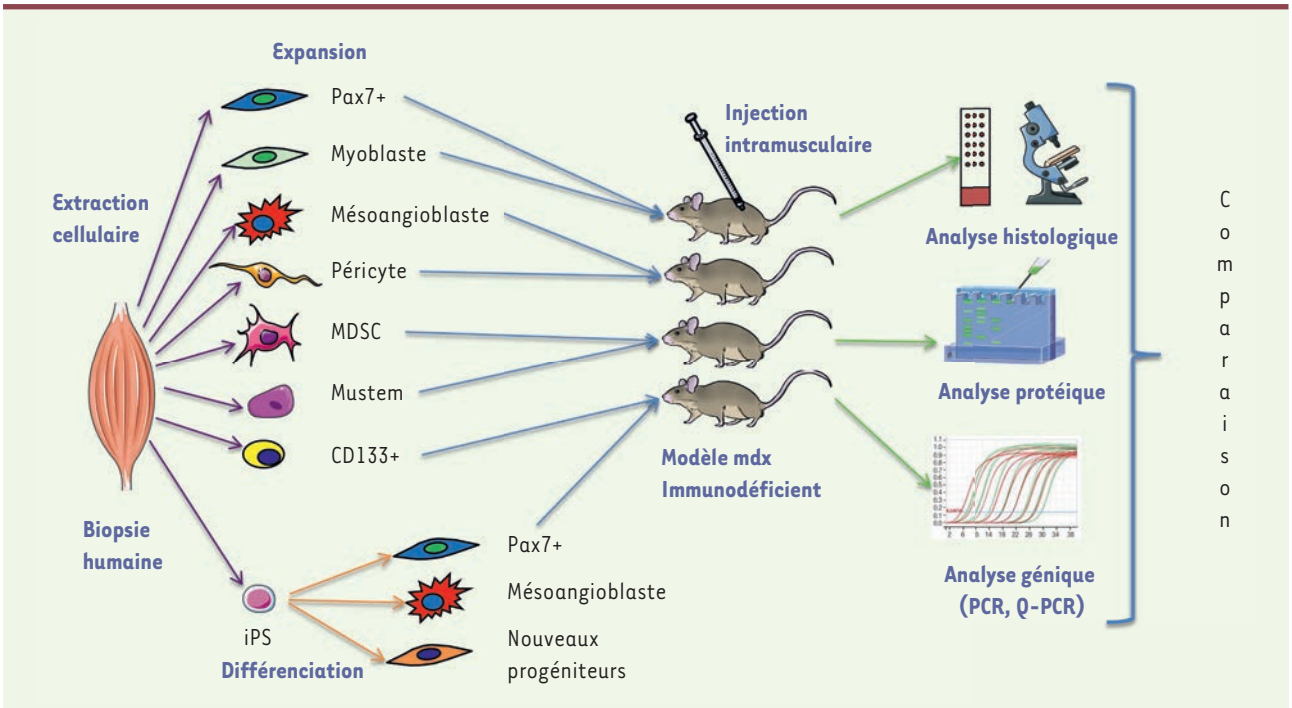


Figure 1. ***Schéma de l'étude comparative des progéniteurs myogéniques.*** À partir de biopsies musculaires humaines, les différentes catégories de cellules seront extraites et amplifiées. En parallèle, des cellules pluripotentes seront générées puis différenciées selon différents protocoles. Les cellules seront injectées dans les muscles de souris mdx immunodéficientes, leur devenir et les résultats d'implantation seront comparés par des techniques complémentaires standardisées.

Une composante importante de la DMD réside dans ses aspects inflammatoires liés aux processus de dégénérescence et régénération. Une étude de l'inflammasome et de sa modulation par les différentes catégories de progéniteurs participera aussi à la compréhension du mécanisme d'action de ces cellules.

Après avoir cerné les meilleurs candidats, des études fonctionnelles seront réalisées sur de nouvelles cohortes d'animaux en restreignant le nombre de progéniteurs testés, afin de confirmer les capacités régénératrices identifiées précédemment. Les fonctions motrices (force, résistance à la fatigue et à l'exercice excentrique) seront mesurées à moyen et long terme sur les muscles greffés.

L'injection intramusculaire est forcément limitée à une étendue thérapeutique locale. Peut-être son efficacité pourrait-elle être améliorée par l'association à des biomatériels. Cependant, certains territoires musculaires ne peuvent être atteints aisément (diaphragme, muscles intercostaux...). La distribution régionale ou systémique par voie vasculaire permettrait de toucher un grand nombre de territoires musculaires simultanément et sans avoir à recourir à des injections ponctuelles multiples. Cependant, nous ignorons quels types cellulaires seraient capables de franchir des barrières vasculaires. Il est nécessaire de développer ces approches, au besoin en empruntant le cheminement global qui aura été établi pour les études intramusculaires, afin là encore d'identifier le ou les meilleurs candidats de thérapie cellulaire. Une étude de biodistribution et de tolérance complètera les caractéristiques fonctionnelles et thérapeutiques des meilleurs candidats. ◊

SUMMARY

Cell therapy in muscular disorders: the future lies in comparisons of progenitors

Cell therapy approaches dedicated to the treatment of dystrophinopathies and involving essentially myoblasts and mesoangioblasts have produced mitigated clinical results. If several types of alternative progenitors have been developed, no standardized comparison has been carried out yet to investigate their regenerative efficacy *in vivo*, at least at a local level. A comparative study has therefore been designed recently aiming at giving a new impetus to this therapeutic field. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Skuk D, Goulet M, Tremblay JP. Intramuscular transplantation of myogenic cells in primates: importance of needle size, cell number, and injection volume. *Cell Transplant* 2014 ; 23 : 13-25.
2. Montarras D, Morgan J, Collins C, *et al*. Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration. *Science* 2005 ; 309 : 2064-7.

RÉFÉRENCES

3. Collins CA, Olsen I, Zammit PS, *et al.* Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 2005 ; 122 : 289-301.
4. Alameddine HS, Dehaupas M, Fardeau M. Regeneration of skeletal muscle fibers from autologous satellite cells multiplied in vitro. An experimental model for testing cultured cell myogenicity. *Muscle Nerve* 1989 ; 12 : 544-55.
5. Skuk D, Goulet M, Tremblay JP. Transplanted myoblasts can migrate several millimeters to fuse with damaged myofibers in nonhuman primate skeletal muscle. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011 ; 70 : 770-8.
6. Crahès M, Bories MC, Viquin JT, *et al.* Long-term engraftment (16 years) of myoblasts in a human infarcted heart. *Stem Cells Transl Med* 2018 ; 7 : 705-8.
7. Tremblay JP, Malouin F, Roy R, *et al.* Results of a triple blind clinical study of myoblast transplantations without immunosuppressive treatment in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Cell Transplant* 1993 ; 2 : 99-112.
8. Skuk D, Goulet M, Roy B, *et al.* Dystrophin expression in muscles of Duchenne muscular dystrophy patients after high-density injections of normal myogenic cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; 65 : 371-86.
9. Dellavalle A, Sampaolesi M, Tonlorenzi R, *et al.* Pericytes of human skeletal muscle are myogenic precursors distinct from satellite cells. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 255-67.
10. Crisan M, Yap S, Casteilla L, *et al.* A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 2008 ; 3 : 301-13.
11. Cossu G, Previtali SC, Napolitano S, *et al.* Intra-arterial transplantation of HLA-matched donor mesoangioblasts in Duchenne muscular dystrophy. *EMBO Mol Med* 2015 ; 7 : 1513-28.
12. Qu-Petersen Z, Deasy B, Jankowski R, *et al.* Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration. *J Cell Biol* 2002 ; 157 : 851-64.
13. Rouger K, Larcher T, Dubreil L, *et al.* Systemic delivery of allogenic muscle stem cells induces long-term muscle repair and clinical efficacy in Duchenne muscular dystrophy dogs. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 2501-18.
14. Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, *et al.* Autologous transplantation of muscle-derived CD133$^+$ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell Transplant* 2007 ; 16 : 563-77.
15. Vauchez K, Marolleau JP, Schmid M, *et al.* Aldehyde dehydrogenase activity identifies a population of human skeletal muscle cells with high myogenic capacities. *Mol Ther* 2009 ; 17 : 1948-58.
16. Jean E, Laoudj-Chenivesse D, Notarnicola C, *et al.* Aldehyde dehydrogenase activity promotes survival of human muscle precursor cells. *J Cell Mol Med* 2011 ; 15 : 119-33.
17. Chal J, Al Tanoury Z, Hestin M, *et al.* Generation of human muscle fibers and satellite-like cells from human pluripotent stem cells in vitro. *Nat Protoc* 2016 ; 11 : 1833-50.
18. Tedesco FS, Gerli MF, Perani L, *et al.* Transplantation of genetically corrected human iPSC-derived progenitors in mice with limb-girdle muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 140ra89.
19. Quattrocelli M, Swinnen M, Giacomazzi G, *et al.* Mesodermal iPSC-derived progenitor cells functionally regenerate cardiac and skeletal muscle. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 4463-82.

TIRÉS À PART
J.T. Vilquin



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

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

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

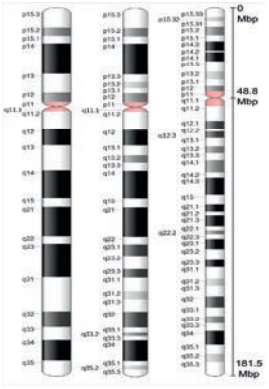
médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 11-4

Les oligonucléotides anti-sens dans la SMA

Retour d'expérience et données de la littérature

Elena Gargaun

> Une révolution est actuellement en cours dans le domaine des maladies neuromusculaires avec l'arrivée de nouvelles thérapies. L'amyotrophie spinale (SMA ou *spinal muscular atrophy*) est parmi les maladies pionnières de ce bouleversement thérapeutique. Le premier traitement approuvé et mis sur le marché en Europe et aux États-Unis est un oligonucléotide antisens dénommé nusinersen et commercialisé par le laboratoire Biogen sous le nom de Spinraza®. Il a comme indication les SMA de types 1, 2 et 3. La première injection de Spinraza® dans le cadre d'une ATU/EAP (Autorisation Temporaire d'Utilisation/*Expanded Access Program* ou programmes d'accès étendu) a été réalisée en France par le centre d'essais I-Motion. Les résultats des essais cliniques et des données de la littérature sur l'utilisation du nusinersen dans la SMA infantile sont discutés dans cette revue. Ces études rapportent une amélioration de la fonction motrice chez les patients SMA tous types confondus y compris les patients de type 3 [1,2]. Une administration précoce du traitement s'accompagne d'une meilleure réponse clinique. Une meilleure compréhension de l'hétérogénéité génétique et clinique devient indispensable dans le monitoring et le suivi à long terme de ces patients. <



© Wikipedia.

Institut de Myologie
G.H. Pitié-Salpêtrière, Paris, France
e.gargaun-ursache@institut-myologie.org

État des lieux

La SMA est une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes de l'enfant mais concerne également les adultes. C'est la cause génétique la plus fréquente de mortalité infantile [3]. Selon l'âge du début des premiers signes et le niveau moteur maximal atteint, la SMA est classée selon cinq types. La SMA de type 0 avec un début des signes dans la période anté- ou néonatale. La SMA de type 1 (ou maladie du Werdnig-Hoffmann) se caractérise par un début des premiers signes avant l'âge de 6 mois et une durée de vie sans traitement inférieure à 9-18 mois. Certains patients, dits de type 1bis, survivent plus de 18 mois mais n'acquièrent jamais la station assise indépendante. Pour la SMA de type 2, les premiers signes apparaissent après 6 mois et les enfants sont capables de se tenir assis de façon indépendante pendant plus d'une minute. Pour la SMA de type 3, (ou maladie de Kugelberg-Welander) le début est plus tardif, avec un risque important de perte progressive d'une marche autonome initialement acquise. Enfin la SMA de type 4 est caractérisée par un début des symptômes à l'âge adulte [4].

La SMA a une incidence de l'ordre de 1/10 000 naissances avec une fréquence de porteurs sains hétérozygotes de 1/50 [5]. C'est une maladie autosomique récessive due à des mutations dans le gène *SMN1* (*survival motor neuron* 1) localisé sur le chromosome 5q13.2 [6]. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire proximale suite à la dégénérescence progressive des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière et du tronc cérébral. La prévalence communément admise pour la France (enquête SMA-Flash, Filnemus) tourne autour de 1 200 patients SMA dont 8 % de type 1, 47 % de type 2, 42 % de type 3 et 2 % de type 4 [7].

Données génétiques dans la SMA

Dans 95 % des cas environ, la SMA est due à une délétion homozygote, soit de l'exon 7, soit des exons 7 et 8, du gène *SMN1* (5q12.2-q13.3) codant la protéine de survie du motoneurone (SMN). Situé en région

centromérique, le gène *SMN2,* est capable de produire la protéine SMN, mais celle-ci est non fonctionnelle dans 90 % des cas à cause d'une erreur d'épissage. La seule différence entre les deux gènes réside dans la substitution C->T qui génère un épissage alternatif de l'exon 7. Les 10 % de la protéine SMN produite par le gène *SMN2* sont insuffisants pour maintenir la survie et le fonctionnement normal des motoneurones [6]. Le rôle de la protéine SMN n'est pas encore complètement connu. Elle est associée avec la biogenèse de la protéine nucléaire ribonucléique (snRNP) et le métabolisme des ARN messagers [8]. De plus, les données de la littérature suggèrent qu'en son absence survient une dégénérescence des neurones sensitifs et de la jonction neuromusculaire [8].

Hétérogénéité phénotypique des patients atteints de SMA

Le nombre de copies du gène *SMN2* est inversement corrélé avec le phénotype clinique. Il est important de souligner que le nombre de transcrits *SMN2* n'est pas forcement identique au nombre de copies de *SMN2* à cause de la variabilité de la régulation de la transcription inter individus. Des données récentes ont rapporté des polymorphismes du *SMN2* en tant que modificateurs géniques [9 -11]. Malgré cela, aux États-Unis, le groupe de travail multidisciplinaire *SMA NBS* a émis les recommandations d'algorithme thérapeutique basé sur le nombre des copies de *SMN2* pour les patients SMA diagnostiqués par dépistage néonatal [12]. Il est important de connaître et de comprendre au mieux l'hétérogénéité génique et clinique des patients pour le diagnostic et le pronostic clinique mais également pour comprendre et quantifier la réponse thérapeutique.

Options thérapeutiques

Diverses thérapies incluant des oligonucléotides antisens (ASO) et des petites molécules ont été mises au point pour interférer avec l'épissage alternatif de *SMN2* augmentant la transcription de l'ARN messager et par voie de conséquence de la protéine SMN produite. Parmi ces nouvelles thérapies, Spinraza® (nom commercial du nusinersen) s'administre en injections intrathécales, avec une dose fixe de 12 mg par administration pour tous les patients tout âge confondu [1, 2]. Le traitement doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic, avec quatre doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les quatre mois.
D'autres options thérapeutiques telles que l'injection unique d'AAV par voie intraveineuse pour traiter les enfants SMA de moins de deux ans (Zolgensma®) et les petites molécules (comme la flunarizine) ne seront pas abordées dans cette revue.

Les essais cliniques nusinersen dans la SMA

Les résultats précliniques encourageants et des études en ouvert ont permis la réalisation des essais cliniques de phase 3 pour évaluer l'efficacité thérapeutique du nusinersen chez les patients SMA de types 1 et 2 (*Tableau I*).
En Europe, le nusinersen a été administré initialement dans le cadre d'un programme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU/EAP). Certains résultats du suivi de ces patients seront discutés ci-dessous.

SMA de type 1

Dans l'essai clinique multicentrique ENDEAR (CS3B) de phase 3 contrôlé en double aveugle ont été inclus

	CS3A	Endear (CS3B)	CS2/CS12	Cherish CS4	Nurture
Sponsor	Ionis	Biogen	Ionis	Biogen	Biogen
Design de l'étude	En ouvert	Contrôlé	En ouvert	Control *vs* procédure placebo	Contrôlé ou en ouvert
N	20	123	28-58	126	17
Critères d'inclusion	<7 mois SMA1	<7 mois SMN2=2 SMA1	2-15 ans SMA 2,3	2-12 ans SMA2	Présymptomatique Exam neuro NL CMAP1 mV
Evaluations	Survie/resp. HINE2 CHOP INTEND CMAP	Survie/resp. HINE2 CHOP INTEND CMAP	HFMSE 6MWT RULM	HFMSE RULM	Survie/resp. HINE2 CMAP

Tableau I. ***Essais cliniques avec traitement par Spinraza® (Nusinersen) (adapté de Claudia A. Chiriboga [13]).*** AS : amyotrophie spinale ; N : nombre des patients ; NL : normal ; exam neuro : examen neurologique ; resp. : ventilation respiratoire permanente, trachéostomie ou ≥ 16 h de ventilation ; HINE2 : The Hammersmith Infant Neurological Examination ; CHOP INTEND : The Children's Hospital of Philadelphia Infant test for Neuromuscular Disorders ; HFMSE : Hammersmith Functional Motor Scale Expanded ; 6MWT : test de marche de 6 min ; RULM : Revised Upper Limb Module ; CMAP : Compound Muscle Action Potential.

121 enfants avec SMA de type 1, tous avec deux copies de *SMN2* et âgés de moins de 7 mois à la visite de sélection. L'étude a été arrêtée prématurément au bout de 13 mois suite aux résultats d'analyse intermédiaire qui ont montré une réponse positive significative du test HINE (*Hammersmith Infant Neurological Examination*) chez les patients sous traitement. Les patients ont été tous inclus dans le groupe traité et à la fin de l'étude les survivants ont été inclus dans l'étude CS11 [1].

SMA de type 2

Dans l'essai clinique CHERISH (CS4) de phase 3 multicentrique, contrôlé en double aveugle, 126 enfants ont été inclus. Les patients inclus présentaient une SMA de type 2 (2 à 12 ans), sans scoliose sévère ou rétractions articulaires avec une randomisation de 2:1. L'analyse intermédiaire à 15 mois a mis en évidence une différence significative du score HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) entre le groupe traité *versus* contrôle, ce qui a conduit à un arrêt prématuré de l'étude et la mise en place d'une phase d'extension CS11 [2].

Patients présymptomatiques

Dans l'étude NURTURE (CS5/SM201), 17 patients ont été inclus avec diagnostic prénatal ou à la naissance de SMA. La majorité des patients avait deux copies de *SMN2* (12/17). Tous les patients traités ont survécu sans aide ventilatoire et ils continuent de progresser dans leur développement psychomoteur.

Patients SMA de type 1/1bis tout âge confondu traités sous ATU

Plusieurs études récentes ont évalué l'évolution clinique chez des patients SMA de types 1 et 1bis traités par Spinraza® dans le cadre de l'ATU (EAP) [13, 14]. En comparaison avec les essais cliniques, les patients inclus dans ces cohortes étaient d'âges variables et avec une durée d'évolution de la maladie plus longue et un début de traitement parfois bien au-delà de la limite des 6 mois choisie lors des essais cliniques. Globalement, les évaluations motrices chez les patients avec un début de traitement précoce avant 7 mois ont été comparables aux résultats rapportés dans les essais cliniques. L'étude italienne rapporte une amélioration après 12 mois de traitement des résultats de CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test Neuromuscular Disorder scale*) (moyenne 5,46 points) et dans moins de 15 % des cas une aggravation dans cette cohorte [9]. Dans une étude allemande, il a été proposé aux parents de donner leur appréciation sur l'évolution sur le plan moteur chez les enfants SMA de type 1bis traités. Dans 93,4 % de cas, la réponse au traitement a été jugée favorable par les familles. Cette appréciation n'était toutefois pas significativement corrélée avec les résultats du CHOP-INTEND [13]. Par ailleurs, il est encore difficile d'établir une corrélation des progrès identifiés avec la CHOP-INTEND et leur traduction au quotidien chez les patients avec SMA de type 1. Cette échelle reste néanmoins un outil précieux de suivi des patients SMA. Après la mise sur le marché du nusinersen, la question de poursuivre ce type de traitement lourd et onéreux se pose pour les patients avec peu ou avec des progrès modestes. Dans l'étude italienne, moins de 7,5 % des patients ont arrêté le traitement [13]. Le suivi des patients, issus de différents pays de la Communauté Européenne, a mis en évidence une différence de prise en charge entre centres et entre pays.

Conclusion

Spinraza® (nusinersen) est le premier traitement approuvé et mis sur le marché en Europe et aux États-Unis. La première injection de Spinraza® dans le cadre d'une ATU a été réalisée en France (Institut I-Motion, Hôpital Trousseau). Le traitement des patients SMA de type 1 est maintenant devenu possible dans de nombreux centres hospitaliers en France. Spinraza® est aussi disponible actuellement pour les patients SMA de types 2 et 3. L'intérêt du traitement serait de préserver les acquisitions des patients et d'empêcher la progression de la maladie. Chez les patients avec la SMA de type 1bis, l'indication au cas par cas semblerait être une attitude plus prudente suite aux résultats modestes chez ces patients dans les cohortes traitées initialement dans le cadre d'une ATU. Les données précliniques et les résultats des essais thérapeutiques mettent en évidence l'existence d'une fenêtre d'administration thérapeutique pour une meilleure réponse clinique. Ces données ouvrent le débat autour du dépistage néonatal pour la mise en place du traitement dans les délais recommandés par les essais cliniques. Un groupe de travail *ad hoc* est désormais en place sous l'égide de la filière FILNEMUS rassemblant les professionnels de santé concernés et les représentants de patients. Les études publiées sur les cohortes des patients traités sous ATU en Europe ont mis en évidence une large hétérogénéité dans la prise en charge de ce type de

Leçons apprises

- Diagnostic urgent avec un choix de traitement disponible.
- Nécessité d'accompagnement des familles devant ce choix cornélien.
- Nécessité d'organisation locale pour la mise en place précoce du traitement.
- Création d'un registre pour la surveillance de l'évolution des patients traités.
- Plusieurs choix thérapeutiques bientôt disponibles.
- Nécessité d'ouvrir le débat autour du dépistage néonatal de la SMA.
- Implémentation des standards de soins.
- Hétérogénéité génique et clinique des patients.

patients, avec la présence dans certains cas de l'assistance ventilatoire et/ou des différences dans le type de rééducation motrice et la prise en charge nutritionnelle. Ces études soulignent largement l'intérêt de l'implémentation des standards de soins concomitante à toute démarche thérapeutique. ◊

Antisense oligonucleotides in SMA: lessons learned and literature data

LIENS D'INTÉRÊT

É. Gargaun a travaillé en tant qu'investigateur dans les essais cliniques sur le nusinersen et a réalisé les premières injections dans le cadre de l'ATU en France à l-Motion.

RÉFÉRENCES

1. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, *et al*. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016 ; 388 : 3017-26.
2. CA Chiriboga, Swoboda KJ, Darras BT, *et al*. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* Mar 2016 ; 86 : 890-7.
3. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* 2015 ; 62 : 743-66.
4. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, *et al*. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017 ; 82 : 883-91.
5. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, *et al*. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy : a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; 12 : 124.
6. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, *et al*. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995 ; 80 : 155-65.
7. Urtizberea JA, Daidj F. Réseau Filnemus. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 (hs2) : 32-4.
8. Kariya S, Obis T, Garone C, *et al*. Requirement of enhanced survival motoneuron protein imposed during neuromuscular junction maturation. *J Clin Invest* 2012 ; 124 : 785-800.
9. Bernal S, Alías L, Barceló MJ, *et al*. The c.859G>C variant in the SMN2 gene is associated with types II and III SMA and originates from a common ancestor. *Med Genet* 2010 ; 47 : 640-2.
10. Vezain M, Saugier-Veber P, Goina E, *et al*. A rare SMN2 variant in a previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : E1110-25.
11. Wu X, Wang SH, Sun J, *et al*. A-44G transition in SMN2 intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2017 ; 26 : 2768-80.
12. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, *et al*. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018 ; 5 : 145-58.
13. Pane M, Coratti G, Sansone VA, *et al*. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: twelve-month real-world data. *Ann Neurol* 2019 ; 86 : 4 43-51.
14. Pechmann A, Langer T, Schorling D, *et al*. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with Nusinersen within the expanded access program in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2018 ; 5 : 135-43.

TIRÉS À PART

É. Gargaun



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

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

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

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 15-7

Quand tous les chemins mènent à l'Afrique…

J. Andoni Urtizberea[1], Hadil Alrohaif[2], Sayed A. Gouda[2], Laila Bastaki[2]

> Les myopathies congénitales constituent un ensemble hétérogène de maladies neuromusculaires aussi bien sur le plan clinique que génétique. Le séquençage à haut débit, ciblé ou non, couplé à l'analyse de la biopsie musculaire, facilite grandement leur caractérisation précise et conduisent parfois à des découvertes inattendues comme dans le cas rapporté ci-dessous d'une famille koweitienne en errance diagnostique depuis de nombreuses années. <



[1]Centre de compétence neuromusculaire, 64700 Hendaye, France.
[2]Kuwait Medical Genetic Centre, Kuwait.
andoni.urtizberea@gmail.com

Observation

Abderahman et Abdelazziz ont respectivement 13 et 12 ans quand ils sont vus dans le Centre de Génétique Médicale du Koweit pour conseil génétique. Ces deux frères sont nés d'une union non-consanguine. Aucun cas similaire n'a été rapporté dans la famille élargie. La maman, d'origine qatarie avait fait une fausse couche précédemment. Le papa est d'origine saoudienne. Le début de la maladie remonte à la naissance avec une hypotonie marquée ne nécessitant cependant ni mesures de réanimation ni ventilation assistée au décours. Une luxation bilatérale incomplète de hanche est diagnostiquée chez l'aîné. Les pédiatres ont noté d'emblée des malformations des doigts et des orteils sous forme de rétractions modérées (de l'index notamment, clinodactylie du V^{e} doigt, hallux valgus bilatéral) mais aussi une dysmorphie faciale avec un faciès myopathique et une béance buccale. Devant la persistance de cette hypotonie et d'un retard d'acquisition de la marche, l'hypothèse d'une maladie neuromusculaire primitive, et plus particulièrement une forme congénitale de myotonie de Steinert, va être évoquée par le neuropédiatre local. L'aîné va être envoyé à plusieurs reprises à l'étranger, à Londres et à Washington (à chaque fois dans des centres de référence neuromusculaires) pour une série d'examens complémentaires comprenant entre autres une biopsie musculaire, un EMG et une étude génétique. L'EMG s'avère peu contributif et ne met pas en évidence de myotonie électrique. La biopsie musculaire ne l'est guère plus car ne montrant qu'une atteinte myopathique non spécifique, avec prédominance des fibres de type 1 sans cores ni bâtonnets visibles. Est également noté un certain degré de prolifération mitochondriale mais sans anomalie de la chaîne respiratoire avérée. Le taux de créatine-phospho-kinase est mesuré à plusieurs reprises et se situe très légèrement au-dessus des valeurs normales. Le diagnostic de myopathie congénitale va alors être retenu. L'étude du gène *RYR1* avec les moyens de l'époque ne permet pas de mettre en évidence une mutation causale.

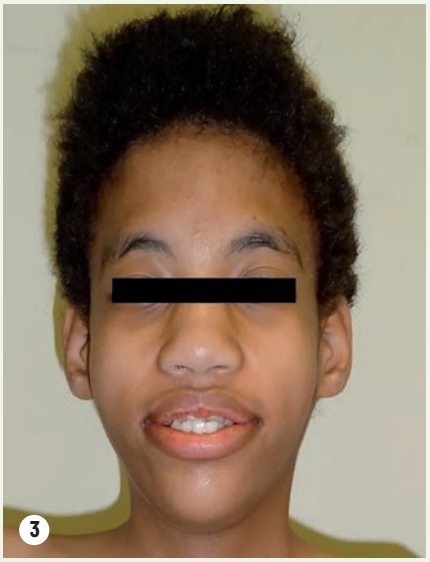
Par la suite, et du fait des anomalies des extrémités des membres, une série d'interventions chirurgicales correctrices auront lieu chez l'aîné des deux frères, essentiellement sous la forme de transpositions tendineuses et d'arthrodèses. Celles-ci se déroulent en Angleterre et en Allemagne, sous anesthésie générale et sans qu'aucun incident ne soit rapporté.

Quand ils consultent au centre de génétique, les parents sont demandeurs à la fois d'un diagnostic plus précis pour l'avenir de leurs deux enfants mais aussi d'informations sur le risque de récurrence de cette affection. À ce moment précis, Abdelrahman a 13 ans et se présente comme un jeune homme de relativement petite taille (mais dans la norme) avec un surpoids important, une faiblesse musculaire généralisée mais modérée en intensité, une incapacité à courir, un Gowers positif et des déformations au niveau des pieds et des mains *(Figures 1 et 2)*. Son visage est très allongé et dysmorphique *(Figure 3)*. Le palais est franchement ogival confinant à une fente palatine incomplète *(Figure 4)*. On note un léger ptosis bilatéral et une faiblesse des muscles faciaux mais l'oculomotricité est conservée. Abdelrahman est intelligent même s'il a souffert d'un absentéisme scolaire lié à

Vignette : © Wikipedia.







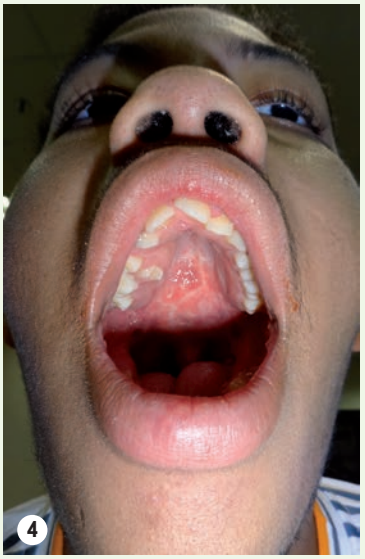


Figure 1. *Malformations des doigts.*

Figure 2. *Malformations des orteils.*

Figure 3. *Dysmorphie faciale avec un faciès myopathique et une béance buccale.*

Figure 4. *Palais ogival avec fente palatine incomplète.*

ses nombreuses opérations. Son frère cadet Abdelazziz âgé de 12 ans est plus sévèrement atteint. Les traits dysmorphiques, le ptosis et les anomalies des doigts et des orteils (rétractions, clinodactylie du V^{e}) sont nettement plus marqués. On note enfin chez lui une amyotrophie généralisée, une cyphoscoliose évolutive et un décollement franc des omoplates. En revanche, la force musculaire reste relativement conservée. La capacité vitale était légèrement diminuée et aucune dysfonction cardiaque n'était décelable.

À noter enfin que les parents ont toujours été cliniquement indemnes, ceci venant renforcer l'hypothèse d'une maladie génétique autosomique récessive (bien qu'une transmission liée à l'X ne puisse être formellement être exclue à ce stade).

Devant notre ignorance et surtout face au manque d'orientation clinique vers un génotype précis, il a été décidé de réaliser une étude en NGS (séquençage à haut débit) avec une vision très large des options possibles. Une étude de l'exome entier réalisée par le laboratoire allemand Centogène va rapidement mettre en évidence plusieurs anomalies de séquence. Parmi elles, une mutation homozygote du gène *STAC3*, la p.W284S (située dans l'exon 10) va particulièrement retenir notre attention du fait de la concordance possible avec le phénotype de ces deux enfants, ce d'autant qu'elle co-ségrège dans la famille.

Commentaire

STAC3 était en effet connu depuis peu comme le gène responsable de la NAM (*Native American Myopathy*), en d'autres termes la myopathie congénitale décrite dans la communauté Lumbee installée depuis plusieurs générations en Caroline du Nord aux USA. La concordance avec *STAC3* était d'autant plus troublante qu'il s'agissait exactement de la même mutation décrite à la fois chez les Lumbee et chez ces deux patients du Koweit. Après avoir analysé la littérature, nous sommes convenus que le phénotype était tout à fait compatible à une exception près : l'absence d'épisodes d'hyperthermie maligne comme décrit dans l'observation princeps. La dysmorphie et les anomalies des extrémités collaient parfaitement. Quant à la filiation possible avec les Lumbees, il nous a fallu phosphorer quelque temps avant d'avoir une explication plausible.

Les Lumbees se réclament amérindiens depuis des décennies mais se heurtent au pouvoir fédéral de Washington qui ne leur reconnaît aucun droit en la matière. De nombreux experts plaident en effet pour une origine très métissée de cette communauté avec de multiples apports ethniques, amérindien sans doute un peu, mais surtout africain et hispanique.

Les deux patients du Koweit n'avaient en première analyse aucun lien direct avec les Lumbees américains. En revanche, leur aspect clinique laissait à penser qu'ils avaient peut-être une ascendance africaine. Ascendance que les parents ont d'abord niée avant que nous puissions rencontrer la grand-mère maternelle qui elle, à l'évidence, avait des ancêtres venus du continent africain voisin. Cette filiation avec l'Afrique est devenue d'autant plus probable qu'au même moment plusieurs équipes dans le monde ont commencé à rapporter la même mutation du gène *STAC3* chez des patients africains ou d'origine africaine. Plus récemment encore, nos collègues de l'Ile de La Réunion ont rapporté le cas d'un patient originaire des Comores et présentant peu ou prou le même phénotype.

La mutation p.W284S de *STAC3* est donc bien d'origine africaine même si l'on ignore encore à partir de quelle zone du continent elle a pu diffuser. Concernant la famille koweitienne, l'explication est relativement simple. De tous temps, les échanges entre la péninsule arabique et les populations africaines ont été intenses. Beaucoup d'esclaves venus du Soudan et d'ailleurs étaient au service des familles bédouines fortunées. Certains de ces bédouins faisaient de ces esclaves des épouses légitimes avec tous les droits afférents à ce statut, tout ceci contribuant à la diversité ethnique observée de nos jours dans cette partie du monde.

Des études d'haplotypage sont en cours pour essayer d'établir la datation de cette mutation et sa diffusion dans le monde.

Cette fratrie du Koweit bénéficie désormais d'un diagnostic de certitude. Les patients et leurs parents ont été largement informés du risque majeur encouru lors de toute anesthésie et de la nécessité de mesures préventives en la matière. Une surveillance neuro-orthopédique et cardio-respiratoire est mise en place afin de prévenir d'éventuelles complications.

On peut en conclure que la NAM n'est plus vraiment la NAM. En d'autres termes, il ne faudrait plus faire référence aux fameux '*natives*' américains mais plutôt à une mutation africaine ayant traversé les océans pour arriver en Caroline du Nord et sans doute ailleurs... Resterait à étudier plus précisément la prévalence de la maladie en Afrique, un défi pour qui connaît le manque d'outils diagnostiques dans cette partie du monde.

D'un point de vue pratique, les mutations du gène *STAC3* restent peu répandues. Quelques rares observations font état de mutations distinctes de la mutation africaine. Fort heureusement, le gène *STAC3* fait partie des gènes étudiés par les panels ciblés en NGS, tant pour les myopathies congénitales que l'hyperthermie maligne, mais aussi dans les analyses plus larges de type exome entier. La physiopathologie de la maladie enfin est relativement aisée à comprendre, la myopathie à central core liée au *RYR1* étant le modèle le plus proche, *STAC3* intervenant aussi dans le couplage excitation-contraction de la fibre musculaire. ◊

SUMMARY

When all roads lead to Africa...

Congenital myopathies represent a quite heterogeneous group of neuromuscular disorders both at the clinical and genetic level. High-throughput sequencing (NGS), targeted or not, combined with muscle pathology, greatly facilitate their acurate characterization and occasionally lead to unexpected discoveries like in the case reported here in a Kuwaiti family facing a long diagnostic odyssey. ◊

NB : cette observation a fait l'objet d'une communication partielle dans l'article suivant :

Zaharieva IT, Sarkozy A, Munot P, Manzur A, O'Grady G, Rendu J, Malfatti E, Amthor H, Servais L, Urtizberea JA, Neto OA, Zanoteli E, Donkervoort S, Taylor J, Dixon J, Poke G, Foley AR, Holmes C, Williams G, Holder M, Yum S, Medne L, Quijano-Roy S, Romero NB, Fauré J, Feng L, Bastaki L, Davis MR, Phadke R, Sewry CA, Bönnemann CG, Jungbluth H, Bachmann C, Treves S, Muntoni F. STAC3 variants cause a congenital myopathy with distinctive dysmorphic features and malignant hyperthermia susceptibility. Hum Mutat. 2018 Dec;39(12):1980-1994. doi: 10.1002/humu.23635. Epub 2018 Oct 11.

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

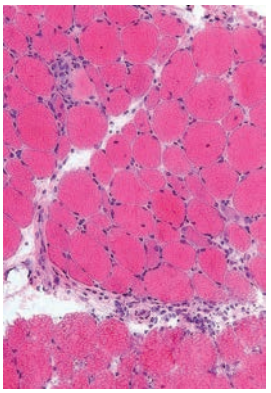
J.A. Urtizberea

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 18-23

Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification

Loïs Bolko[1], Cyril Gitiaux[2], Yves Allenbach[3]

> Les dermatomyosites (DM) sont des maladies auto-immunes rares du groupe des myopathies inflammatoires idiopathiques, définies par une atteinte cutanée caractéristique. Elles peuvent survenir dans l'enfance, ou chez l'adulte. Il existe des variations phénotypiques entre les DM concernant la présentation cutanéomusculaire (ex : amyopathique) mais aussi la présentation extra-cutanéomusculaire (ex : atteinte pulmonaire ou articulaire associée). Le caractère auto-immun de ces pathologies est souligné dans 60 % des cas par la présence d'anticorps spécifique de myosite. Ces derniers sont associés à la présence de caractéristiques cliniques, histologiques, mais aussi pronostiques. Ils sont au nombre de cinq, les anti-Mi2, anti-Tif1-γ, anti-NXP2, anti-MDA5 et anti-SAE. Les anti-Mi2 sont associées à une forme clinique cutanée classique, une atteinte musculaire souvent sévère au diagnostic et une bonne évolution sous traitement. Les deux suivants, fréquents chez l'enfant et l'adulte, sont associés à des formes récidivantes cutanées et sont fortement associés aux cancers chez l'adulte. Les anti-MDA5 sont les anticorps associés aux formes les plus systémiques avec une atteinte pulmonaire interstitielle rapidement progressive pouvant être très grave. Enfin, les anti-SAE n'ont été décrits que chez l'adulte, avec une atteinte classique. <



© Wikipedia

[1]Service de Rhumatologie Maison Blanche, CHU de Reims, Reims, France.
[2]Centre de référence des pathologies neuromusculaires Paris Nord Est, service de neurophysiologie clinique, Hôpital universitaire Necker Enfants Malades, APHP.5, Université de Paris, France.
[3]Service de médecine interne et immunologie clinique, APHP Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
yves.allenbach@aphp.fr

Les dermatomyosites (DM) sont des maladies auto-immunes rares du groupe des myopathies inflammatoires idiopathiques, définies par une atteinte cutanée caractéristique [1]. Elles peuvent survenir dans l'enfance [2], ou chez l'adulte. Il existe des variations phénotypiques entre les DM concernant la présentation cutanéomusculaire (ex : amyopathique) mais aussi la présentation extra-cutanéomusculaire (ex : atteinte pulmonaire ou articulaire associée). À ce jour, le diagnostic de DM repose sur la présence de caractéristiques cliniques et histologiques, sans tenir compte des anticorps spécifiques de myosite (ASM), ces derniers permettant de définir des phénotypes homogènes de patients [3-4].

Les anticorps spécifiques de myosite

Différents types d'anticorps

Le groupe des myopathies inflammatoires idiopathiques (MII), ou myosites, peut être divisé (pour l'adulte) en quatre sous-groupes comprenant les DM, le syndrome des anti-synthétases (SAS), les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) et les myosites à inclusions (MI) [5]. Chaque sous-groupe présente des caractéristiques musculaires cliniques et anatomopathologiques propres ainsi qu'un phénotype extra-musculaire homogène. De même, chacun peut être associé à la présence d'ASM dont la cible antigénique dépend du groupe auquel il appartient. Parmi ces ASM, cinq ont été décrits pour les DM : les anticorps anti-Mi-2, anti-*transcription intermediary factor 1* γ (TIF1γ), anti-*nuclear matrix protein 2* (NXP2), anti-*melanoma differentiation antigen 5* (MDA5) et anti-*small ubiquitin-like modifier activating enzyme* (SAE).

Il existe sept anticorps associés au SAS, tous ciblant un ARN-t-synthétase. Il s'agit des anti-Jo-1, ciblant un *Histidyl-tRNA synthetases*, les anti-PL-12 ou anti-*Alanyl-tRNA synthetases*, anti-PL-7 ou anti-*Threonyl-tRNA synthetases*, anti-EJ ou anti-*Glycyl-tRNA synthetases*,

m/s hors série n° 2, vol. 35, novembre 2019
DOI : 10.1051/medsci/2019178

anti-OJ ou anti-*Isoleucyl-tRNA synthetases*, anti-KS ou anti-*Asparaginyl-tRNA synthetases*, anti-Zo ou anti-*Phenylalanyl-tRNA synthetases*, anti-Ha/YRS ou anti-*Tyrosyl-tRNA synthetase*.
Deux ASM sont associés au MNAI : les anti-*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase* (HMGCR) et *signal-recognition particle* (SRP). Les anti-CN1a sont associés aux myosites à inclusion.

Historique, description et chronologie

L'une des premières classifications et les premiers critères diagnostiques furent publiés par Peter et Bohan, en 1975 [6]. Fondée sur les caractéristiques clinico-histologiques, elle définit le diagnostic de myopathie inflammatoire et distingue les DM par la présence d'une atteinte cutanée caractéristique. Depuis, les ASM ont été progressivement décrits. Le premier fut l'anticorps anti-Mi2 en 1976 [7]. Puis, la majorité des anticorps ciblant une aminoacyl-ARN-t synthétase a été découverte entre 1980 (avec celle de l'anticorps Jo1, chef de file de ce groupe) et 1991. Love *et al* ont évalué, en 1991, l'apport de ces nouveaux anticorps dans une cohorte de 212 patients suivis pour des MII [8]. Ils ont montré pour la première fois que ces ASM permettaient de regrouper les patients en groupes homogènes clinico-biologiques, mais aussi pronostiques.
Puis, en 2003, la conférence ENMC (*European Neuromuscular Center*) précise les critères histologiques de la biopsie musculaire pour le diagnostic de DM [4] avec notamment l'atrophie périfasciculaire de la DM ou encore la présence d'une vasculopathie, mais les ASM ne sont pas intégrés dans la classification. Au décours, six autres anticorps ont été décrits, dont quatre associés aux DM. Dans le courant des années 2000 de nombreux travaux décrivant des séries de cas permettront d'établir que cinq ASM sont spécifiques de la DM. Malgré ces avancées, la dernière classification de l'*American College of Rheumatology* et de l'*European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) de 2017 ne les ont pas inclus comme critères diagnostiques de myosite ni de classification pour le groupe DM [3]. Une étude récente utilisant une analyse non supervisée de regroupement hiérarchique a montré que les ASM étaient associés avec des phénotypes cliniques correspondant aux quatre groupes actuels de MII [5].

Méthode de détection des Ac

L'immunoprécipitation est la méthode de référence de détection des ASM. Cette technique n'est pas réalisable en pratique courante. La recherche d'anti-nucléaires pour le dépistage des ASM n'est pas suffisamment sensible. Afin d'améliorer la détection de ces ASM, plusieurs laboratoires ont développé des tests de détection multiple, (test immunodiagnostique par exemple DOT-Myosite), permettant d'évaluer de manière rapide et simultanée la présence de plusieurs ASM à partir du sérum de patient [9]. Néanmoins, la fiabilité n'est pas parfaite et nécessite une interprétation précautionneuse avec les données clinico-biologiques, compte tenu de la présence de faux positifs.

Les ASM dans les DM

Chaque ASM spécifique des DM est associé à des particularités cliniques musculaires, cutanées et/ou systémiques ; biologiques, histologiques mais aussi pronostiques. Dans les DM et les formes juvéniles (JDM), un autoanticorps est identifié dans environ 60 % des cas. Dans l'ensemble les caractéristiques phénotypiques associées au différents ASM des DM de ses anticorps sont similaires entre l'adulte et l'enfant, à l'exception de l'association au cancer. Néanmoins, il existe des différences de prévalence. Les anticorps anti-TIF1γ, NXP2 et MDA5 sont les plus fréquents dans les JDM, avec la répartition suivante 18 %-15 %-6 % [2]. Chez l'adulte, les ASM les plus représentés sont les anti-TIF1γ (38-41 %), Mi-2 (2-38 %) et NXP2 (14-25 %) chez le sujet caucasien [1]. À l'inverse, les anti-SAE sont les anticorps les moins prévalents, et sont détectés chez l'adulte presque exclusivement dans 1-10 % des cas, plutôt chez le sujet caucasien (*Tableau I*).

Anti-Mi-2

Ce fut le premier ASM décrit en 1976 [7]. La protéine Mi2 est une sous-unité du complexe Mi-2/nucleosome remodeling-deacetylase, qui régule la transcription des gènes. Les patients avec anticorps anti-Mi2 ont une atteinte cutanée caractéristique, avec un érythème dans les zones photo-exposées, un érythème liliacé des paupières et la présence de papule de Gottron [10]. L'atteinte musculaire est relativement sévère avec un taux élevé de créatine phosphokinase (CPK) chez l'adulte et l'enfant [11] et avec une inflammation importante à la biopsie musculaire [12].
Il y a peu d'atteinte extra-musculaire et cutanée dans ce sous-groupe, peu d'association avec les cancers hormis peut-être pour les anticorps Mi2 ciblant la partie N-terminale du fragment Mi2-β chez l'adulte] [10]. La réponse au traitement et le pronostic sont plutôt bons, avec des rechutes néanmoins possibles à long terme.

Anti-TIF1γ

Cet ASM a été initialement découvert en 2006 par une équipe américaine [13]. Cette protéine est impliquée dans la croissance et la différenciation cellulaire mais aussi dans la carcinogénèse [14]. L'atteinte cutanée est au premier plan chez ces patients, avec des récidives plus fréquentes [15]. Outre l'érythème typique de DM, les patients ont des lésions caractéristiques « psoriasiformes », des papules de Gottron hyperkératosiques ou encore des lésions hypo-pigmentées et télangiectasiques (“*red on white patches*”) [14-15]. L'atteinte musculaire n'est habituellement pas au premier plan, avec des formes dites « amyopathiques » fréquentes. La biopsie musculaire retrouve une atteinte sévère quand elle est présente, avec des signes de vasculopathie et une dysfonction mitochondriale plus importante [12]. De plus, il a été décrit la présence de

	SAE	Mi2	NXP2	TIF1γ	MDA5
Atteinte cutanée	Sévère Atteinte typique Erythème violacé inconstant	Erythème typique	Calcinose Oedème sous cutané	Sévère Papules de Gottron hyperkératosique Lésions psoriasiformes Patch 'red on white'	Mains de mécanicien Ulcère cutané Papule palmaire
Atteinte musculaire	Dysphagie	Atteinte sévère Taux élevé de CPK	Atteinte sévère Myalgie Dysphagie	Atteinte modérée Taux faible de CPK « DM amyopathique » Dysphagie	« DM amyopathique »
Atteintes extra-cutanéo-musculaires	PID : Peu fréquente Arthrite : Peu fréquente Raynaud : Peu fréquent	PID : Peu fréquente Arthrite: Peu fréquente Raynaud : Peu fréquente	PID : Peu fréquente Arthrite: Peu fréquente Raynaud: Peu fréquente	PID : Peu fréquente Arthrite : Peu fréquente Raynaud : Peu fréquente	PID sévère Arthrite : fréquente Raynaud : fréquent Fièvre
Association au cancer	0-20 %	0-20 %	10-35 %	35-80 %	0
Histologie musculaire	Lésions peu sévères Atteinte classique	Lésions sévères Lésion nécrotique	Lésions sévères Vasculopathie	Lésions sévères Vasculopathie	Lésions peu sévères Atteinte focale

Tableau I. ***Caractéristiques phénotypiques des dermatomyosites associées aux différents anticorps spécifiques de myosite.*** PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

fibres vacuolées, sans vacuoles bordées. Chez l'adulte, la présence de cet anticorps est fortement associée au cancer. En effet, une méta-analyse de six études retrouve un risque de cancer augmenté avec un *odds ratio* de 27.26 (IC95 6.59–112.82) [16]. Les cancers sont diagnostiqués majoritairement dans l'année précédant ou suivant le diagnostic de DM, mais ne sont pas associés à un sous-type particulier de cancer [17]. De plus, le sous-type IgG2 de l'anticorps anti TIF1γ est fortement associé aux cancers [18].

Dans les JDM, les anticorps anti-Tif1γ sont identifiés dans 18 %-30 % des cas [2,19]. Cet anticorps semble être associé à des formes plus chroniques ou récidivantes nécessitant l'adjonction plus fréquente d'une deuxième ligne de traitement [20]. Les atteintes cliniques semblent hétérogènes avec des JDM « classiques » peu sévères et des formes graves pouvant être similaires à celles décrites pour les anti-NXP2 [2].

Anti-NXP2

Les Ac anti-NXP2 ont été découverts en 1997 dans les JDM. La protéine NXP2 est associée à l'enzyme SAE, utile à la répression de la transcription.

Les anticorps anti-NXP2 sont identifiés dans environ 15 %-20 % des JDM et sont généralement trouvés chez des enfants plus jeunes par rapport aux autres ASM. Ils sont associés à une atteinte musculaire plus sévère au diagnostic avec une tendance à présenter davantage de calcinose musculaire au cours de l'évolution [2,19]. Cependant le lien entre la présence de la calcinose et cet anticorps reste à confirmer car il est aussi probable que la sévérité de l'atteinte musculaire, le délai dans la prise en charge et une maladie chronique soient aussi des facteurs favorisants de calcinose indépendamment de la présence de l'anticorps. La physiopathologie de la calcinose reste non élucidée, échappe souvent à toute thérapeutique et retentit sur la qualité de vie des patients [21]. Sur le plan histologique, la gravité de l'atteinte associée à ces anticorps peut être variable [22] mais il existe une forme particulièrement grave de JDM avec Ac-NXP2 qu'il faut reconnaitre rapidement pour mettre en place une thérapeutique adaptée, associant une atteinte musculaire sévère incluant les muscles respiratoires et

bulbaires, une atteinte digestive, une atteinte cutanée avec les signes classiques de DM associée à des œdèmes diffus [23]. Dans ce contexte, la biopsie musculaire montre une atteinte ischémique avec une atteinte majeure de la micro-vascularisation musculaire. L'association de la présence d'anticorps anti-NXP2 à une atteinte ischémique musculaire sont des biomarqueurs complémentaires de sévérité clinique et de mauvais pronostic devant conduire à l'instauration rapide d'une seconde ligne de traitement immunomodulateur [23].

Chez l'adulte, il existe une incidence plus importante d'œdème sous-cutané [24]. L'atteinte musculaire est caractérisée par des signes de vasculopathie, avec une raréfaction des capillaires ainsi qu'un œdème musculaire fréquent [12]. Dans ce sous-groupe, il existe aussi une incidence plus importante de cancer chez l'adulte, notamment de sexe masculin [17], mais le risque est plus faible qu'en présence des anti-TIF1γ.

Anti-MDA5

Cet anticorps a été décrit en 2005 sur une cohorte de patients japonais suivis pour des dermatomyosites amyopathiques [25]. MDA5 est une protéine de la famille des *retinoic acid-inducible gene I* (*RIG-I-like receptors*), ayant un rôle dans l'immunité antivirale et notamment la voie de l'interféron. Les DM associées à cet Ac sont les DM avec le plus d'atteintes systémiques et le pronostic le plus sombre en raison d'une atteinte pulmonaire dans plus de 80 % des cas. Cette dernière peut engager le pronostic vital. Sur le plan cutané, l'atteinte se distingue par la présence d'ulcérations cutanées souvent sévères, ainsi que la présence de mains de mécanicien [26]. L'atteinte musculaire est habituellement modeste voire absente avec un taux de CPK souvent normal. Les données de la biopsie musculaire retrouvent plus rarement les signes classiques de DM comme l'atrophie péri-fasciculaire ou l'expression de HLA-1 [27]. Parmi les autres signes cliniques, les patients présentent une atteinte articulaire inflammatoire avec arthralgie et arthrite, ainsi qu'une fièvre constitutionnelle. Mais l'atteinte systémique qui grève le pronostic dans ce sous-groupe est la présence d'une atteinte pulmonaire interstitielle rapidement progressive [28].

Dans les JDM, les anticorps anti-MDA5 sont les troisièmes anticorps en fréquence identifiés dans les myopathies inflammatoires de l'enfant (6-7 %) [2,19]. Les myosites pédiatriques associées aux anticorps anti-MDA5 représentent une entité clinique assez homogène en cours de définition. En effet, tout comme chez l'adulte, elles sont caractérisées essentiellement par des signes extra-musculaires au premier plan. Même si l'atteinte pulmonaire est moins fréquente (46 %) elle peut être aussi sévère (pneumopathie interstitielle progressive qui constitue la gravité de cette maladie). L'atteinte musculaire est le plus souvent absente (amyopathique) ou modérée et l'atteinte cutanée est caractéristique avec ulcérations plus fréquentes (69 %). Les arthrites (100 %) sont très fréquentes et on peut noter la présence des signes de la série lupique (46 %) ou des abcès aseptiques (17 %) [2, Melki et al soumis]. L'atteinte musculaire sur le plan histologique est aussi significativement moins sévère comparativement aux autres auto-anticorps avec un infiltrat inflammatoire souvent modéré et l'absence d'atteinte de la microvascularisation.

Anti-SAE

Cet anticorps est le dernier ASM spécifique de DM décrit en 2007 [29]. Cette protéine facilite la sumoylation, une modification post-translationnelle de nombreuses protéines. L'atteinte cutanée est souvent révélatrice, typique avec dans de rares cas des atteintes cutanées spécifiques avec un rash cutané violacé [30] (*Tableau I*). Ces patients présentent aussi des symptômes systémiques avec une fièvre inexpliquée, une altération de l'état général. L'atteinte musculaire n'est habituellement pas au premier plan, avec des CPK dans les normes ou faiblement augmentés. Des troubles de la déglutition ont été décrits ainsi que des cancers associés [30].

Application en pratique clinique

Rôle diagnostique

Le rôle diagnostique du dosage de ces anticorps est donc évident, permettant en premier lieu de distinguer les myopathies auto-immunes des myopathies non inflammatoires. Les ASM sont spécifiques et ne sont pas retrouvés dans d'autres pathologies musculaires pédiatriques ou de l'adulte. Leur dosage doit être réalisé systématiquement devant tout déficit musculaire aigu/subaigu, car leur identification modifie drastiquement la prise en charge thérapeutique initiale. À l'inverse, l'absence d'ASM dans un contexte clinique concordant n'élimine pas ce diagnostic et dans ce contexte la biopsie musculaire reste utile pour confirmer le diagnostic avant de débuter des traitements immunomodulateurs au long cours. En effet, la mise en évidence de ces auto-anticorps a permis de questionner la place de la biopsie musculaire dans la stratégie diagnostique. Cependant, des études récentes ont montré que l'analyse immuno-pathologique permet de déterminer précisément le sous-type de myopathie inflammatoire et participe à l'évaluation de la sévérité et du pronostic.

Le deuxième rôle des ASM est le diagnostic différentiel dans les atteintes cutanées isolées des formes amyopathiques. La présence des lésions cutanées pathognomoniques n'est pas toujours présente et les lésions peuvent être discrètes ; se pose alors la question du diagnostic différentiel avec le lupus érythémateux systémique, le psoriasis ou encore des viroses comme le parvovirus B19 ou des carences rares en zinc. La présence d'un ASM dans ce contexte permet d'orienter le diagnostic et la prise en charge thérapeutique qui sera différente.

Bien classifier ces patients permet enfin la constitution de groupes homogènes de patients pour une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, et de préciser le pronostic de la DM.

Rôle pronostique

L'utilité de ces ASM est aussi pronostique. La différence majeure entre les DM et les JDM est l'association aux cancers. Chez l'adulte, la présence des anticorps anti-TIF1γ et NXP2 doivent faire rechercher un cancer associé en répétant le bilan à un et deux ans du diagnostic initial.

La présence d'anticorps anti-MDA5 permet de monitorer la fonction pulmonaire de manière rapprochée avec une démarche thérapeutique plus agressive compte tenu du pronostic plus sévère dans ce sous-groupe, dû à l'atteinte pulmonaire rapidement progressive. La présence d'anti-TIF1γ sera associée à des rechutes plus fréquentes chez l'enfant. La présence de signes systémiques associés à la positivité d'un anticorps anti-NXP2 devra conduire à une thérapeutique rapide dans les formes juvéniles.

Il n'existe actuellement pas encore de stratégie thérapeutique validée ajustée à la présence d'un anticorps spécifique.

Conclusion

Ces anticorps ont donc un rôle diagnostique et pronostique important, permettant de définir des sous-groupes homogènes de patients. En 2019, une réunion sous l'égide de l'*European Neuromuscular Center* dédiée à la révision des critères diagnostiques des DM a décidé d'inclure les ASM dans les critères diagnostiques des MII. Les avancées de la compréhension physiopathologique pourraient permettre dans l'avenir de définir des stratégies thérapeutiques adaptées aux différents anticorps.

SUMMARY

Dermatomyositis: new antibody, new classification

Dermatomyositis are rare chronic auto-immune diseases characterized by cutaneous involvement. Diagnosis could be made in childhood or in aldult. There are some different clinical and histological presentation associated with different myositis specific antibody. There are five dermatomyositis specific autoantibodies, anti-Mi2, anti-Tif1-γ, anti-NXP2, anti-MDA5, and anti-SAE. Anti-Mi2 are associated with "classical form" of DM with cutaneous and muscular involvement. Anti-Tif1γ and anti-NXP2 are found in juvenile and adult dermatomyositis, and are associated with recurrent diseases with cutaneous involvement at the forefront. In adults, they are associated with cancer. Anti-MDA5 antibodies are associated with a systemic involvement and an interstitial lung disease. Finally, anti-SAE have been found only in adults, with a classic form. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis clinical and pathological phenotypes associated with myositis-specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2018 ; 20 : 28.
2. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, *et al.* Autoantibodies in juvenile-onset myositis: their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J Autoimmun* 2017 ; 84 : 55-64.
3. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, *et al.* 2017 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)* 2017 ; 69 : 2271-82.
4. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, *et al.* 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004 ; 14 : 337-45.
5. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, *et al.* Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies. *JAMA Neurol* 2018 ; 75 : 1528-37.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 344-7.
7. Reichlin M, Mattioli M. Description of a serological reaction characteristic of polymyositis. *Clin Immunol Immunopathol* 1976 ; 5 : 12-20.
8. Love LA, Leff RL, Fraser DD, *et al.* A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991 ; 70 : 360-74.
9. Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW, *et al.* Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev* 2019 ; 18 : 293-305.
10. Hengstman GJD, Vree Egberts WTM, Seelig HP, *et al.* Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 242-5.
11. Landon-Cardinal O, Monseau G, Schoindre Y, *et al.* Anti-Mi2 dermatomyositis revisited: pure DM phenotype with muscle fiber necrosis and high risk of malignancy [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10). Accessed July 20, 2017.
12. Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, *et al.* The prevalence of individual histopathologic features varies according to autoantibody status in muscle biopsies from patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2015 ; 42 : 1448-54.
13. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, *et al.* A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3682-9.
14. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, *et al.* Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 513-22.
15. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, *et al.* Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2015 ; 72 : 449-55.
16. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, *et al.* Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 523-32.
17. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, *et al.* Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2954-62.
18. Aussy A, Fréret M, Gallay L, *et al.* The IgG2 isotype of anti-transcription intermediary factor 1-gamma autoantibodies is a biomarker of mortality in adult dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken NJ)* 2019 ; 71 : 1360-70.
19. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018 ; 14 : 290-302.
20. Gunawardena H, Wedderburn LR, North, J, *et al.* Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 : 324-8.
21. Orandi AB, Dharnidharka VR, Al-Hammadi N, *et al.* Clinical phenotypes and biologic treatment use in juvenile dermatomyositis-associated calcinosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018 ; 16 : 84.
22. Yasin SA, Schutz PW, Deakin CT, *et al.* Histological heterogeneity in a large clinical cohort of juvenile idiopathic inflammatory myopathy: analysis by myositis autoantibody and pathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019 ; 45 : 495-512.
23. Aouizerate J, De Antonio M, Bader-Meunier B, *et al.* Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2018 ; 57 : 873-9.

RÉFÉRENCES

24. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, *et al.* Antinuclear matrix protein 2 autoantibodies and edema, muscle disease, and malignancy risk in dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017 ; 69 : 1771-6.
25. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, *et al.* Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1571-6.
26. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, *et al.* anti-Mda5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ; 65 : 1307-15.
27. Allenbach Y, Leroux G, Suárez-Calvet X, *et al.* Dermatomyositis with or without anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies: common interferon signature but distinct NOS2 expression. *Am J Pathol* 2016 ; 186 : 691-700.
28. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, *et al.* Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 ; 68 : 689-94.
29. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, *et al.* Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3132-7.
30. Ge Y, Lu X, Shu X, *et al.* Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep* [Internet]. 15 mars 2017 [cité 2 juin 2019] ; 7. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428032/

TIRÉS À PART
Y. Allenbach

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon. Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

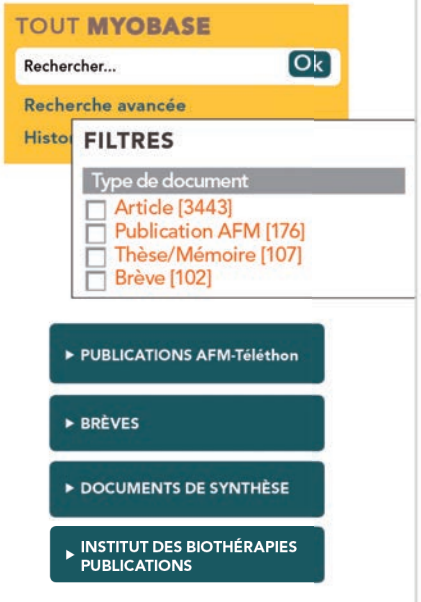
> **brèves en français,** synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

• Laissez-vous guider par les **tutoriels**

• Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres



• **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

• guillemets pour une expression **"maladie de pompe"**

• **+** pour signifier **ET,** et retrouver tous les documents contenant les deux mots **"fauteuil +électrique"**

• **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : **"autonomie -établissement"**



• Cliquez sur **l'onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)

• Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**

• Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**

• Abonnez-vous aux **flux RSS**

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 24-8

SMA

Des échelles d'évaluation motrice pour le public francophone

Christelle Pons[1], Aurélie Barrière[2], Guillaume Bertrand[2], Marie-Doriane Morard[2], Charlotte Lilien[3], Carole Vuillerot[2]

> À l'heure des nouvelles thérapeutiques chez les personnes présentant une amyotrophie spinale antérieure ou *spinal muscular atrophy* (SMA), la mesure régulière, précise et fiable des capacités motrices est devenue indispensable. Différents outils ont été développés dans la littérature et peuvent être utilisés pour cela. Le choix d'une échelle/ d'un outil se fait en fonction du type de SMA, de l'âge de la personne et des éléments spécifiques de la motricité que l'on souhaite évaluer. En France, l'échelle MFM est utilisée en pratique clinique dans de nombreux centres de référence de Maladies Neuromusculaires (MNM). Les autres échelles fréquemment utilisées au niveau international ne sont cependant pas disponibles en français rendant leur utilisation plus difficile en pratique clinique courante.
Cet article présente le processus de traduction en français des échelles les plus fréquemment utilisées chez la personne avec SMA (*CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6-minute walk test et HINE-2*). Différentes étapes ont été respectées, notamment les étapes de traduction en français, traduction inversée en anglais, comparaison des versions anglaises, harmonisation et obtention de la version finale en français.
Un programme de formation et sensibilisation des différents professionnels des consultations MNM des centres de référence français avec proposition d'ateliers en présence des membres du comité scientifique suivra l'étape de traduction afin de les faire connaître, expliciter leur utilisation et participer à la diffusion de ce travail. <



Vignette (© Pixabay).

[1]Département de MPR enfant, Fondation ILDYS, Brest, Bretagne, France - Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, CHRU de Brest Bretagne, France.
[2]Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatrique L'Escale, CHU de Lyon, Université de Lyon, France.
[3]I-Motion, Institut de Myologie, Paris, France.
christelle.ponsbecmeur@ildys.org

Les amyotrophies spinales antérieures (ou SMA) de forme infantiles ou juvéniles sont un groupe de maladies héréditaires qui se caractérisent par une faiblesse musculaire progressive due à la dégénérescence et la perte des motoneurones antérieurs de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral qui stimulent et commandent les muscles. La fonte musculaire « atrophie » concerne plus particulièrement les muscles de la racine des membres, c'est-à-dire des hanches, des épaules (muscles dits « proximaux »), ainsi que les muscles du tronc. La présentation clinique est variable, allant d'une atteinte respiratoire sévère ainsi qu'une faiblesse musculaire majeure empêchant la tenue de tête à des formes plus modérées dans lesquelles la marche est possible. On distingue deux types infantiles de SMA :
– le type I, appelé maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère, apparaissant avant l'âge de 6 mois et caractérisé par l'absence d'acquisition de la station assise avec des sous-types de sévérité variable ;
– le type II, ou amyotrophie spinale infantile intermédiaire, survenant à l'âge de 6 à 18 mois et caractérisé par l'absence d'acquisition de la marche. Le type juvénile de SMA correspond au type III, ou maladie de Kugelberg-Welander, survenant après l'âge d'acquisition de la marche (après 18 mois - 2 ans).
La période actuelle est marquée dans cette pathologie par le développement de plusieurs molécules à visée thérapeutique avec un espoir grandissant des patients et leurs familles mais également des professionnels. Des études récentes ont ainsi prouvé que le traitement par Spinraza® (Nusinersen) permet une amélioration de la fonction motrice

m/s hors série n° 2, vol. 35, novembre 2019
DOI : 10.1051/medsci/2019189

pour les personnes présentant les trois sous-types de SMA [1-3]. L'acquisition de la station assise devient ainsi possible pour certains enfants présentant une SMA de type 1. Ces nouveaux traitements du fait de l'absence de données longitudinales au long cours nécessitent une surveillance attentive des patients en particulier par le monitoring de l'évolution de la fonction motrice de ces patients à l'aide d'outils valides dans le cadre d'une phase 4 post-AMM (étude de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché).

Afin d'évaluer l'évolution de la fonction motrice chez les patients atteints de SMA, plusieurs outils fonctionnels sont actuellement utilisés en pratique clinique au niveau international en fonction de l'âge, du niveau fonctionnel des patients et des pratiques du pays. Ces différentes échelles permettent de mesurer le bénéfice individuel pour chaque personne. Il s'agit principalement de l'*Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2* (HINE-2) [4], du *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) [5], de *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) [6], de la *Revised Upper Limb Module* (RULM) [7], du *6-minute walk test* (6MWT) [8] et de la Mesure de Fonction Motrice (MFM) [9]. Leurs propriétés métrologiques (validité, fiabilité) ont été évaluées pour la plupart de ces outils et rapportées comme satisfaisantes dans les populations étudiées [5, 10-13].

En France, dans les différentes consultations de maladies neuromusculaires (MNM), la MFM est l'outil de mesure de la fonction motrice le plus utilisé car plus de 1 000 professionnels ont été formés depuis 2005 et plus de 50 centres français participent à l'implémentation d'une base de données nationale (Base de données MFM). Les autres outils (HINE-2, CHOP INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT) ne sont pas disponibles en français mais leur utilisation apparaît intéressante car elle peut dans certains cas apporter des renseignements complémentaires à la MFM, par exemple dans l'évaluation spécifique de la fonction des membres supérieurs ou encore permettre une évaluation des enfants jeunes de moins de deux ans, et dans certains cas permettre une évaluation plus rapide [6, 7, 10]. Ils sont par ailleurs très souvent utilisés à l'échelle internationale dans les études récentes évaluant l'efficacité des nouveaux traitements [1, 2, 3, 14].

L'objectif de ce travail est de produire une version française conceptuellement équivalente des outils d'évaluation fonctionnelle suivants : HINE-2, HFMSE, CHOP-INTEND, RULM et 6MWT en suivant une méthodologie rigoureuse. Après une brève présentation des échelles, les étapes de traduction ayant conduit à l'obtention des outils de mesure sont présentées. Une stratégie de diffusion de ces outils est ensuite proposée.

La description des outils de mesure de la fonction motrice

Parmi ces outils, deux échelles permettent une mesure dès un ou deux mois d'âge chez le nourrisson.

L'*Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) est une échelle de mesure destinée à évaluer le développement de la fonction neurologique globale (26 items) destinée aux enfants avec un développement typique entre deux mois et deux ans. La partie 2 de la HINE (HINE-2) est composée de huit items visant à mesurer les étapes du développement moteur (tenue de tête ; tenue assise ; préhension volontaire ; mobilité des membres inférieurs ; retournement, ramper, position debout et marche). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes. Cette échelle est utilisée dans les articles scientifiques récents chez le bébé présentant une SMA de type 1 [1, 15, 16].

Le *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) est une échelle de mesure destinée à évaluer les capacités motrices des enfants présentant une hypotonie et faiblesse musculaire à partir de l'âge d'1 mois. Elle est composée de 16 items côtés de 0 à 4 (exemples : mouvements spontanés du membre supérieur en position allongée, tenue de la tête en position assise). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes. La fiabilité de cette échelle a été évaluée [5, 12]. Cette échelle a également été utilisée dans des articles récents [1, 15, 17].

Les autres tests et échelles présentés ici sont destinés à mesurer les limitations d'activité au sens de la Classification Internationale du Fonctionnement (CIF). Dans cette classification, les activités sont des tâches et actions qu'accomplissent les individus (par exemple : marcher ou ouvrir une bouteille).

Le *6-minute walk test* (6MWT) mesure la distance maximale parcourue en marchant par un sujet en 6 minutes sur un parcours de 25 mètres. Il est utilisable chez l'enfant et l'adulte marchant avec SMA [11], la limite d'âge inférieure pour son utilisation reste discutée. Sa validité et sa fiabilité ont été démontrées [11].

La *Revised Upper limb Module* (RULM) est une échelle de mesure destinée à évaluer les capacités fonctionnelles des membres supérieurs. Elle contient 20 items côtés de 0 à 2 (exemples : soulever un poids de 500 g en antéflexion d'épaule, déchirer un morceau de papier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes. Elle est destinée aux enfants (à partir de 30 mois) et adultes avec SMA, quel que soit le type de SMA [7, 18]. Ses propriétés métrologiques ont été récemment évaluées [7].

La *Hammersmith Functional Motor scale Expanded* (HFMSE) est une échelle de mesure destinée à évaluer les capacités fonctionnelles motrices globales. Elle est composée de 33 items côtés de 0 à 2 (exemples : lever la tête en station allongée sur le dos, descendre quatre marches d'escalier). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes. Cette échelle est destinée aux enfants à partir de 30 mois et adultes avec une SMA de type II ou III. Dans cette population, sa validité et sa fiabilité ont également été démontrées [6].

Tous ces tests et échelles sont administrés par un professionnel de santé. L'emploi d'un guide d'utilisation est recommandé afin d'améliorer la fiabilité de la mesure mais aucune formation n'est impérative avant leur utilisation.

La méthodologie de traduction et adaptation transculturelle

Pour réaliser les versions françaises des échelles HINE-2, HFMSE, CHOP-INTEND, RULM et 6MWT, une méthode de traduction inversée parallèle a été utilisée [19]. L'objectif est d'obtenir des nouvelles versions linguistiques équivalentes aux originaux dans le contenu et les concepts sollicités tout en étant pertinentes dans la culture française.
Le processus de traduction des échelles a été effectué par un comité scientifique et une équipe de traducteurs agréés. Le comité scientifique était composé de cliniciens avec une expérience dans le domaine des MNM et de l'évaluation au sein de la société francophone d'études et de recherche des handicaps de l'enfance (SFERHE). Il réunissait six experts (médecins de rééducation pédiatrique, kinésithérapeutes et ergothérapeute).
Ce processus de traduction a comporté les différentes étapes recommandées dans la méthode de traduction inversée parallèle [19]. Il a été appliqué à chacun des manuels et feuilles de cotation des différents outils. Ce travail a été réalisé en collaboration avec une société de traduction, Mapi Language Services, et a donné lieu à un certificat de traduction linguistique pour chacune des échelles.

1. Autorisations des auteurs

La permission de chacun des auteurs principaux pour traduire les instruments a été obtenue. L'auteur de chaque outil a aussi été invité à s'impliquer dans le processus de traduction afin de clarifier certains concepts.

2. Traductions en français

Une première traduction en français de chacune des échelles a été réalisée par plusieurs professionnels de recherche francophones ayant une bonne maîtrise de l'anglais. Ces premières versions françaises ont été révisées par les membres du comité scientifique, afin d'avoir une traduction la plus fidèle possible aux réalités de la pratique. Des contacts ont été pris avec les auteurs des échelles en cas de difficultés de compréhension du sens (Elena Mazzone et Allan Glanzman).

3. Traductions inversées

Les traductions françaises ont fait l'objet d'une nouvelle traduction en anglais effectuée en aveugle par rapport à la version originale par une firme spécialisée en traduction incluant une traductrice certifiée et un linguiste (Mapi Language Services).

4. Révisions des traductions inversées et harmonisation finale de l'outil en langue française

L'objectif de cette étape est d'identifier toutes les divergences et de s'assurer de l'équivalence des concepts entre la version anglaise initiale et la version retro traduite. Une rencontre entre les différentes personnes impliquées dans la traduction a été réalisée afin d'examiner les items et concepts divergents et assurer une validité inter-traduction. Pour chaque outil, tous les items ont été revus et les participants ont pris des décisions concernant les concepts identifiés comme potentiellement problématiques ou pouvant causer une confusion au niveau du sens et de la compréhension des instructions. Lorsque nécessaire, l'auteur de l'outil a apporté des précisions quant à la signification des concepts afin que la version française soit la plus fidèle possible à l'originale. Pour exemple, pour l'HFMSE, l'auteur initial a été interrogé concernant les items 3 et 4 pour savoir si le patient devait toucher sa tête ou s'il lui suffisait d'être à hauteur de la ligne des yeux et des oreilles. La définition de la notion d'amplitude complète de mouvement a également été précisée pour les items 21 et 22. Certains termes ont également été modifiés pour coller au mieux au sens français (dodeliner de la tête au lieu de vaciller, retournements au lieu de roulement, rétractions au lieu de contractures...). La version française a été améliorée en conséquence.
Enfin, une étape de relecture avec harmonisation des différents textes d'un point de vue littéral a été réalisée par un membre du comité scientifique.
Il est à noter que cette méthodologie a été élaborée pour les instruments de mesure de type *patient-reported outcomes* (PRO) où le patient répond lui-même aux différents items du questionnaire.
Dans le cas de la traduction des échelles de mesure HINE-2, HFMSE, CHOP-INTEND, RULM et 6MWT, le contenu diffère des outils de type PRO puisqu'il renferme des instructions pour les cliniciens plutôt que des questions pour les personnes présentant une SMA. Ainsi, les lignes directrices ont été adaptées afin de réaliser un processus de traduction dans une perspective de compréhension des instructions par les cliniciens qui auront à administrer l'outil.

Diffusion et utilisation des échelles

Une étape de mise en page des différentes versions françaises des outils a été réalisée dans le but de fournir au clinicien un outil pratique et facile d'utilisation en clinique et recherche. La HINE-2 dans sa forme française définitive est en *Figure 1*.
Ces différents outils seront disponibles prochainement en accès libre sur les sites de la SFERHE (Société Francophone d'Études et de Recherche sur les Handicaps de l'Enfance ; https://sferhe.org/) et de la base de données MFM (www.mfm-nmd.org/banque-de-donnees.aspx) afin de permettre une diffusion la plus large possible des versions françaises validées.

ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT MOTEUR : HINE - PARTIE 2

Nom du patient	Initiales du patient
_____ - _____	__ __ __

PARTIE 2 : DÉVELOPPEMENT DE LA FONCTION MOTRICE (ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT MOTEUR DE HINE)

	0	1	2	3	4	
Contrôle de la tête	ne peut pas maintenir sa tête droite	dodeline	tenue droite en permanence			Observé :
	(normal < 3 m.)	*(normal à 4 m.)*	*(normal à 5 m.)*			Rapporté à (âge) :
Position assise	ne parvient pas à maintenir la position assise	maintient la position assise avec un soutien externe (au niveau des hanches) 	maintient la position assise seul avec soutien 	maintient une position assise stable 	pivote 	Observé :
		(normal à 4 m.)	*(normal à 6 m.)*	*(normal à 7 m.)*	*(normal à 10 m.)*	Rapporté à (âge) :
Préhension volontaire	aucune préhension	utilise toute la main	index et pouce mais préhension immature	préhension en pince		Observé :
						Rapporté à (âge) :
Capacité à donner des coups de pied (couché sur le dos)	aucun coup de pied	coups de pieds horizontaux, les jambes ne se soulèvent pas	membres inférieurs décollés vers le haut (à la verticale) 	touche ses jambes 	touche ses orteils 	Observé :
			(normal à 3 m.)	*(normal à 4-5 m.)*	*(normal à 5-6 m.)*	Rapporté à (âge) :
Capacité à se retourner	ne se retourne pas	se retourne sur le côté	se retourne ventre-dos **ou** dos-ventre	se retourne dos-ventre **et** ventre-dos		Observé :
		(normal à 4 m.)	*(normal à 6 m.)*	*(normal à 7 m.)*		Rapporté à (âge) :
Capacité à ramper	ne lève pas la tête	en appui sur les coudes 	en appui sur les mains, bras tendus 	rampe à plat sur l'abdomen 	se déplace à quatre pattes 	Observé :
		(normal à 3 m.)	*(normal à 4-5 m.)*	*(normal à 8 m.)*	*(normal à 10 m.)*	Rapporté à (âge) :
Capacité à tenir debout	ne porte pas son poids sur les membres inférieurs	porte son poids sur les membres inférieurs	tient debout avec soutien	tient debout sans soutien		Observé :
		(normal à 4-5 m.)	*(normal à 8 m.)*	*(normal à 12 m.)*		Rapporté à (âge) :
Capacité à marcher		rebondit avec ses jambes (flexions-extensions répétées des jambes)	marche en prenant appui	marche		Observé :
		(normal à 6 m.)	*(normal à 11 m.)*	*(normal à 15 m.)*		Rapporté à (âge) :
					SCORE TOTAL	

Évaluateur : Nom en majuscules : _____ Signature : _____

Date de l'évaluation : ☐☐/☐☐/☐☐☐☐ (J J M M A A A A) **Heure de l'évaluation (HH:MM) :** ____:____ au format 24 heures (00:00 - 23:59)

Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network (PNCRN) - Hammersmith Infant Neurological Examination - Fiche de score

Un programme de formation et sensibilisation des différents professionnels (médecins, kinésithérapeutes, ergothérapeutes) des consultations MNM des centres de référence français est maintenant proposé avec une intervention des membres du comité scientifique dans le cadre de ces ateliers. Un support commun de formation et sensibilisation sera utilisé par les formateurs. Même si contrairement à la MFM, aucune formation n'est exigée par les différents concepteurs de ces outils, il nous a paru indispensable d'organiser ces sessions dans le but de favoriser la reproductibilité de ces outils. Les premières rencontres devraient avoir lieu à l'automne 2019.

Ces outils seront ensuite utilisés dans les différentes équipes permettant la réalisation d'études de validation des formes françaises permettant la validation finale de ces outils. ◊

French adaptation of motor function scales for patients with spinal muscular atrophy

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les laboratoires Biogen pour le soutien logistique et financier dans l'organisation des réunions et la conduite de l'étude.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent les conflits d'intérêts avec Biogen : CV ; CL ; AB ; GB ; MDM déclarent une activité de consultants pour Biogen et CP déclare un soutien financier de Biogen pour participation au congrès.

RÉFÉRENCES

1. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, *et al*. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017 ; 377, 1723-32.
2. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, *et al*. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 625-35.
3. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, *et al*. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset SMA. *Muscle Nerve* 2019 ; Jul 12. doi: 10.1002/mus.26633.
4. Haataja L, Mercuri E, Regev R, *et al*. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 153-61.
5. Glanzman AM, Mazzone ES, Young SD, *et al*. Evaluator training and reliability for SMA global nusinersen trials1. *J Neuromuscul Dis* 2018 ; 5 : 159-66.
6. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, *et al.* An expanded version of the hammersmith functional motor scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 693-7.
7. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, *et al.* Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve* 2017 ; 55 : 869-74.
8. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, *et al.* The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010 ; 41 : 500-10.
9. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, and MFM Collaborative Study Group. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 463-70.
10. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological exam. Part 2. Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018 ; 57 : 142-6.
11. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, *et al*. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2016 ; 54 : 836-42.
12. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, *et al*. The Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 155-61.
13. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C, and MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2013 ; 94 : 1555-61.
14. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, *et al*. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019 ; 92 : e2492-506.
15. Pane M, Palermo C, Messina S, *et al.* Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 582-5.
16. Pechmann A, Langer T, Schorling D, *et al.* Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2018 ; 5 : 135-43.
17. Pane M, Coratti G, Sansone VA, *et al.* Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: twelve-month real-world data. *Ann Neurol* 2019 ; 86 : 443-51.
18. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, *et al.* Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011 ; 21 : 406-12.
19. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P, and ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health* 2005 ; 8 : 94-104.

TIRÉS À PART

C. Pons



GRC Intermediate Filaments
Gordon Research Conference

Linking Cells, the Cytoskeleton and the Nucleus in Mechanobiology, Aging and Disease

June 7 - 12, 2020

Chairs
Jan Lammerding and Roy A. Quinlan

Vice Chairs
Elly M. Hol and Howard J. Worman

Contact Chairs

Mount Snow
89 Grand Summit Way
West Dover, VT, US

www.grc.org/intermediate-filaments-conference/2020/

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 29-35

La kinésithérapie libérale face à la dystrophie musculaire de Duchenne en Martinique

Simon Tournier[1], Maël Cantacuzene[2], José-Luis Barnay[3], Elisabeth Sarrazin[2]

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1-9/100 000. En Martinique, le diagnostic et le suivi des patients sont effectués au CeRCa (Centre de Référence Caribéen des maladies rares neurologiques et neuromusculaires), site constitutif du CRMR AOC (Centre de Référence des Maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe), situé au CHU de Martinique.

C'est une maladie d'origine génétique, secondaire à une mutation survenant dans un gène se situant sur le chromosome X et codant une protéine appelée dystrophine. Cette protéine est présente dans de nombreuses cellules du corps humain en proportions différentes. Dans les cellules musculaires, son absence entraîne une dégénérescence, puis une perte de la fonction musculaire. Les principales complications décrites sont orthopédiques, cardiaques, respiratoires, mais aussi cognitives et nutritionnelles. La prise en charge de ces patients est donc pluridisciplinaire. Il est maintenant admis, avec un haut niveau de preuve scientifique, que la combinaison suivante : arthrodèse vertébrale, assistance ventilatoire non-invasive, traitement cardio-protecteur par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et traitement par des corticoïdes, permet d'augmenter l'espérance de vie des patients.

La rééducation et la réadaptation sont bénéfiques pour les patients, permettant de conserver une plus grande autonomie et une meilleure qualité de vie. Mais à l'heure de la médecine basée sur les preuves et des essais thérapeutiques prometteurs apportant aux patients un espoir de guérison, un abandon des thérapies non médicamenteuses de prévention est parfois observé.

Face à ce constat, il nous a semblé important de préciser le rôle tenu par la kinésithérapie dans la prise en charge de cette pathologie actuellement, ses objectifs, ses modalités d'application quantitative et qualitative, ainsi que ses limites.

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une enquête des pratiques réalisées auprès de Masso-Kinésithérapeutes (MK) libéraux prenant en charge cette population de patients dans notre département, en 2017. L'objectif principal était de préciser la place de cette prise en charge. L'objectif secondaire était d'identifier les difficultés pouvant être rencontrées par ces professionnels de santé.



Vignette : © Wikipedia

[1]Service de Chirurgie Pédiatrique, CHU Pointe à Pitre, Route de Chauvel, BP 465, 97159 Pointe à Pitre, France.
[2]Centre de Référence des Maladies rares neuromusculaires, AOC, Hôpital Pierre Zobda, Quitman, niveau -1, BP 632, CHU Martinique, 97200 Fort de France, France.
[3]Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Mangot Vulcin, CHU Martinique, 97200 Fort de France, France.
Elisabeth.SARRAZIN@chu-martinique.fr

Matériel et méthodes

Population des Masso-Kinésithérapeutes (MK)

Huit MK ont été recrutés grâce aux informations transmises par les parents des garçons suivis au CERCA. Leurs caractéristiques sont présentées dans le *Tableau I*. Les critères d'inclusion étaient : exercice en milieu libéral, en Martinique, prenant en charge un patient DMD depuis au moins un mois.

Présentation des patients

La liste des patients ayant un diagnostic de DMD, vivant en Martinique à la date du 1er janvier 2017, a été obtenue à partir de la base de données de patients du CeRCa.

Neuf garçons ont été identifiés. Deux étaient frères et partageaient le même MK. L'âge moyen était de 12,1 ans (7-17). Pour quatre d'entre eux, il s'agissait de transmission maternelle, et pour les cinq autres, d'une mutation *de novo*. L'âge des premiers symptômes variait entre 1 et 6 ans, (moyenne de 3,4 ans). L'âge moyen de première consultation était de 6,5 ans, pour un de nos patients le diagnostic avait été fait en prénatal. L'âge moyen de perte de la marche était de 11,2 ans (*Tableau II*).

Caractéristiques Total : N = 8 MK	
Sexe [N (%)]	
Homme	5 (62,5)
Femme	3 (37,5)
Âge [Année (moyenne DS)]	36 (6)
Formation : MK ayant suivi un enseignement spécifique	0
Expérience	
Nombre de patients DMD suivi depuis l'obtention de leur diplôme [N (%)]	
– 1 patient	4 (50)
– 2 patients	4 (50)
Temps de suivi par patient :	
– mois (moyenne DS)	27 (32)

Tableau I. ***Caractéristiques générales de la population de Masso-Kinésithérapeutes interrogée.*** MK : Masso-Kinésithérapeute, DMD : Dystrophie musculaire de Duchenne.

Déroulement de l'enquête

Les modalités quantitatives et qualitatives d'application de la rééducation en kinésithérapie libérale, ainsi que les difficultés de cette prise en charge ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire. Il explorait les différentes techniques de rééducation proposées dans la prise en charge des maladies neuromusculaires selon la littérature [3, 6, 7, 10, 11]. Il était demandé de répondre à des questions fermées, à choix simples ou multiples, en fonction des pratiques réalisées au cours du mois précédent. Une question ouverte « autre(s) technique(s) de rééducation » permettait aux MK de s'exprimer librement. L'enquête s'est étendue sur une période de 3 mois, de janvier à mars 2017. Une déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) a été effectuée. Les questionnaires ont été distribués par un enquêteur lors d'un entretien avec chacun des MK dans leur cabinet. Le rôle de l'enquêteur était de présenter verbalement les objectifs de cette enquête en début d'entretien. Par la suite, il était demandé à l'enquêteur de simplement aider à la compréhension des questions, en cas de nécessité, puis de s'assurer de l'exhaustivité des réponses. La définition proposée par Bushby *et al*. en 2010 a été utilisée pour distinguer l'appartenance des garçons, au groupe marchant ou non marchant [8]. Le groupe auquel appartenait chaque patient a été laissé à l'appréciation du MK après lecture de cette définition en début de questionnaire.

Résultats

Modalités quantitatives d'application de la kinésithérapie

Le nombre de séances par semaine variait de 2 à 3, avec une moyenne de 2,5 séances par semaine. Une tendance existait en faveur d'une augmentation du rythme des séances à la perte de la marche, puisque pour la majorité des marchants le nombre de séances par semaine était de deux, et de trois pour les non marchants. La majorité des prises en charge durait de 30 à 45 minutes, avec une tendance à l'augmentation du temps de rééducation avec la perte de la marche, puisque deux marchants bénéficiant de

Caractéristiques Total : N = 9 patients	
Âge actuel (moyenne DS)	12,4 (3,9)
Statut ambulatoire	
Marchant	5
Non marchant	4
Aspect orthopédique	
– rétractions musculo-tendineuses	9
Membres supérieurs	7
Membres inférieurs	9
– Port d'attelles de posture	4
– Scoliose	3
– Port de corset	1
– Réalisation d'une AVP	1
Atteinte respiratoire	
– Syndrome restrictif	5
– Présence d'un SHAS	1
– Utilisation d'un relaxateur de pression à domicile	6
– Utilisation d'une VNI nocturne	1
Atteinte cardiaque	
– Cardiomyopathie	0
– IEC	7
– β-Bloquant	1
Atteinte cognitive	
– Présence d'une DI	3
– Présence de trouble du comportement	2
– Orientation ULIS, IMP ou IMPro	2
Traitement par Glucocorticoïdes	
Marchant	3
Traitement par ATALUREN®	
Marchant	3
Prise en charge rééducative	
Kinésithérapie	9
Orthophonie	4

Tableau II. ***Caractéristiques cliniques des patients avec diagnostic de DMD vivant en Martinique au 1er janvier 2017.*** CPT : Capacité pulmonaire totale, SAHS : Syndrome d'apnée/hypopnée du sommeil, FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche, AVP : Arthrodèse vertébrale postérieure, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, DI : Déficience intellectuelle, ULIS : Unité localisée pour l'inclusion scolaire, IMP : Institut Médico-Pédagogique, IMPro : Institut Médico-Professionnel.

séance de 20 à 30 minutes, et un non marchant de séance de plus de 45 minutes. Toutes les prises en charge étaient réalisées en cabinet libéral et en dehors du temps scolaire. Aucune prise en charge n'était réalisée à l'école, à domicile ou en balnéothérapie.

Modalités qualitatives d'application de la kinésithérapie

Aspect orthopédique

Un suivi des amplitudes articulaires était effectué par sept MK et de la force musculaire par tous. Un MK utilisait le score MMT (*Manual Muscular Testing*). Les capacités de déplacement étaient évaluées régulièrement par sept MK. Un MK utilisait l'échelle CMAS (*Childhood Muscular Assessment Score*). Les capacités de préhension étaient évaluées par six. La MFM (*Motor Function Measure*), une échelle de mesure quantitative des capacités motrices, était utilisée par deux. La douleur était évaluée régulièrement par une échelle adaptée à l'âge dans huit cas (*Tableau III*).

Des mobilisations passives et des étirements musculaires étaient réalisés par tous, ciblant les membres inférieurs pour tous les patients marchants et les quatre membres pour tous les non marchants. Des auto-exercices d'étirements à réaliser à domicile étaient enseignés à trois marchants. La verticalisation était proposée par trois MK. Les MK avaient un discours visant à améliorer l'observance de l'appareillage de posture et la réalisation de la verticalisation à domicile dans six cas.

Tous les patients sauf un, non marchant (le plus âgé), réalisaient un travail musculaire actif en endurance, par des jeux de balle le plus souvent. Un travail musculaire actif en force était proposé dans cinq cas, par utilisation de la résistance manuelle, de Pouliethérapie ou d'Elastoband. Les modes de contraction musculaire utilisés étaient : isométrique toujours, concentrique pour quatre et excentrique pour trois (*Tableau IV*). Il existait une tendance au travail musculaire actif des quatre membres chez les marchants et seulement des membres supérieurs chez les non marchants. Les MK avaient un discours visant à encourager la pratique d'une activité sportive régulière dans trois cas. Concernant le rachis, un assouplissement du rachis thoraco-lombaire par des mobilisations passives, étirements et postures des plans musculaires (y compris sous pelviens) était réalisé par sept MK. Des étirements des muscles cervicaux étaient pratiqués pour un patient non marchant. Un travail proprioceptif était proposé dans huit cas et un renforcement isométrique des spinaux dans deux cas (*Tableau V*).

Aspect respiratoire

Un suivi de la fonction respiratoire était réalisé par trois MK par la recherche d'encombrement à l'interrogatoire et à l'auscultation, ou bien par une mesure de l'ampliation thoracique.

Dans un objectif d'assouplissement de la cage thoracique, sept prises en charge comprenaient des mobilisations passives et des étirements. Aucun MK n'utilisait d'aide instrumentale (de type ballon ou relaxateur de pression) pour réaliser une hyperinsufflation mécanique. Ils suivaient l'utilisation du relaxateur de pression à domicile dans trois cas. Des exercices d'entretien des muscles inspiratoires et expiratoires étaient proposés par trois MK. Aucune prise en charge n'avait nécessité de technique de désencombrement par aide manuelle expiratoire et/ou aide instrumentale type *Cought Assist*. La technique inspiratoire de type respiration glossopharyngée (*Air starking*) n'était pas enseignée.

Aspect digestif

Aucun ne réalisait de massages abdominaux pour lutter contre la constipation. Des conseils hygièno-diététiques étaient apportés pour un patient non marchant.

Autres évaluations et techniques de rééducation

De la massothérapie à visée antalgique était utilisée dans trois cas. La physiothérapie n'était pas utilisée. L'état psychique a été évalué dans un cas. Trois MK ont souhaité préciser d'autres techniques utilisées. Ils travaillaient la régulation du tonus musculaire et les ajustements posturaux à chaque niveau d'évolution motrice (NEM). L'un d'entre eux, associait une stimulation des afférences visuelles (par Stimulation optocinétique) ou sensitive des membres inférieurs (par Vibrasens), et un travail du contrôle cognitif (par Réalité virtuelle).

Difficultés de prise en charge

Concernant les sources de difficultés rencontrées lors des prises en charge, la douleur a été signalée sept fois, survenant aux étirements musculaires, aux postures et à la verticalisation. Le manque de motivation de la part du patient a été rapporté six fois, des difficultés d'accessibilité au soin de rééducation une fois, le manque de formation huit fois et le manque de communication entre professionnels médicaux et paramédicaux huit fois.

Deux MK ont évoqué l'importance de la durée des séances et un MK les difficultés liées à l'atteinte cognitive (comportement, difficulté de compréhension) (*Figure 1*).

Discussion

Place de la kinésithérapie libérale dans la prise en charge de la DMD

Aucune des approches développées à ce jour ne peut garantir un effet curatif dans la DMD [12]. L'indication de la kinésithérapie est largement rappelée dans les recommandations sur le suivi des patients atteints de DMD. Peu d'études en explorent le taux d'utilisation et les bénéfices de cette thérapie. La preuve scientifique des effets bénéfiques sur laquelle se basent les recommandations est souvent d'un niveau faible, variable et non spécifique [3, 6].

En France, l'utilisation régulière de la kinésithérapie dans les pathologies neuromusculaires est assez courante et indépendante du stade d'évolution, comme le

	Suivi Amplitudes articulaires	Suivi Force musculaire	Suivi Capacités de déplacement	Suivi Capacités de préhen-sion	Score MMT	Echelle CMSA	MFM
MK n/N (%)	7/8 (78%)	8/8 (100%)	7/8 (78%)	6/8 (67%)	1/8	1/8	2/8

Tableau III. ***Aspect orthopédique - Suivi et évaluation.*** MK : Masso-Kinésithérapeute ; MMT : *Manual Muscular Testing* ; CMSA : *Childhood Muscular assessment Score* ; MFM : *Motor Function Measure*.

	Travail musculaire actif en endurance*	Travail musculaire actif en force**	Contraction musculaire isométrique	Contraction musculaire concentrique	Contraction musculaire excentrique
Patients n/N (%)	8/9 (89%)	5/9 (56%)	9/9 (100%)	4/9 (44%)	3/9 (33%)

Tableau IV. ***Aspect orthopédique – Prise en charge.*** À noter : il existait une tendance au travail musculaire actif des quatre membres chez les patients marchants, et seulement des membres supérieurs chez les non marchants. * Jeux de balle le plus souvent. ** Résistance manuelle, Pouliethérapie, Elastoband.

	Assouplissement rachis thoraco-lombaire (mobilisations passives, étirements, postures)	Etirements des muscles cervicaux	Travail proprioceptif	Renforcement isométrique des spinaux
Patients n/N (%)	7/9 (78%)	1*/9 (11%)	8/9 (89%)	2/9 (22%)

Tableau V. ***Aspect orthopédique -Rachis.*** * Patient non marchant.

montre l'enquête réalisée dans le Nord-Pas-de-Calais en 1999 auprès de 200 patients atteints de pathologies neuromusculaires, où 80 % en bénéficiaient. L'indication de la kinésithérapie est très variable selon les pays comme l'a montré l'étude réalisée cinq ans après la publication par Bushby *et al.* des recommandations de diagnostic et de suivi [13]. Dans notre étude, tous les patients suivis au CERCA bénéficiaient d'une prise en charge en rééducation, indépendamment du stade d'évolution. On peut supposer que la prise en charge totale du coût de ces soins par la sécurité sociale en France influence ce résultat, mais aussi son accessibilité géographique. Une enquête australienne de 2016, évaluant l'utilisation des thérapies non médicamenteuses au sein d'une population de DMD, précisait que l'accès aux soins de kinésithérapie dépendait fortement de la localisation géographique du domicile [14].

Modalités d'applications quantitatives

Concernant la durée et le nombre de séances par semaine, nos résultats correspondent aux recommandations établies dans les maladies neuro musculaires en 2001, puisque toutes les prises en charge avaient un rythme de deux à trois séances par semaine. La durée des séances était beaucoup plus variable dans notre enquête mais globalement adaptée aux recommandations, puisque peu de prises en charge respiratoires étaient nécessaires [6]. Les modalités quantitatives doivent être adaptées à l'âge, au caractère évolutif des troubles orthopédiques, aux autres prises en charge rééducatives ou aux activités de loisir [18]. Boulay *et al.* ont précisé que la kinésithérapie ne devait pas être mise en place trop tôt, sous peine de saturation de l'enfant et des parents, alors que son importance croît lors de l'avancée en âge [2]. En effet, nous avons remarqué une tendance à l'augmentation de la durée et du rythme des séances avec la perte de la marche.

Modalités d'applications qualitatives

• *Place du MK dans l'évaluation du patient*

Dans la majorité des prises en charge, les MK réalisaient une évaluation de l'appareil locomoteur, en termes de déficience, amplitudes articulaires et force musculaire, mais aussi en termes de capacités, de déplacement et de préhension. Cette évaluation des capacités fonctionnelles est importante, car dans la DMD, il n'y a pas toujours de corrélation franche entre l'évaluation du déficit moteur et les conséquences fonctionnelles [15]. Deux MK utilisaient la MFM. Cette échelle a particulièrement bien été étudiée dans la DMD. Son utilisation est validée pour le suivi des patients et permet notamment de prévoir la perte de la déambulation [5]. Cependant,

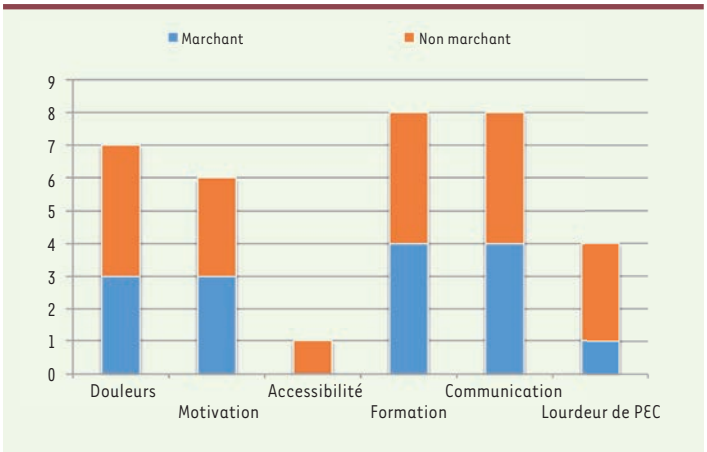


Figure 1. ***Représentation, en fonction du statut ambulatoire, des difficultés rencontrées en kinésithérapie libérale pour la prise en charge des patients atteints de DMD en Martinique.***

son temps de passation moyen est de 36 minutes et une formation est souhaitable pour son utilisation, voire impérative dans un contexte de recherche clinique, ce qui peut limiter son utilisation en kinésithérapie libérale [4].

• Place du MK dans la lutte contre les rétractions musculo-tendineuses et l'enraidissement articulaire

Dans notre enquête, les prises en charge étaient pour la majorité composées de mobilisation passive, étirements musculaires et postures des membres et du rachis, cela indépendamment du statut ambulatoire. Lutter contre la perte des amplitudes articulaires est la priorité de la prise en charge en kinésithérapie, car responsable d'importantes limitations fonctionnelles [1, 2, 3, 6]. Cependant, de nombreux auteurs s'accordent pour dire que la réalisation des étirements musculaires est préconisée au rythme particulièrement soutenu de quatre à six fois par semaine [2, 3]. Afin de répondre à cette intensité, Boulay *et al.* ont suggéré d'impliquer les patients et leurs parents en auto-rééducation [2]. Ils proposent que le kinésithérapeute enseigne des exercices d'étirements à réaliser à domicile, supervise et rectifie régulièrement les programmes selon l'évolution de la maladie. L'objectif étant d'optimiser l'efficacité de la prévention des rétractions. En France, comme le montrent les résultats de notre enquête, cette pratique est encore peu développée dans les pathologies neuromusculaires et peu appliquée à la population pédiatrique, mais elle le serait beaucoup plus en Amérique du Nord [2]. Avec la dégradation des aspects orthopédiques, fonctionnels et respiratoires, la prise en charge en kinésithérapie libérale des patients DMD est de plus en plus lourde et coûteuse en temps, comme précisé par deux des MK interrogés (*Figure 1*). Il semble donc primordial d'investir les aidants principaux dans la prise en charge. Bien que les études sur la verticalisation dans la DMD manquent de niveau de preuve scientifique, elles laissent suggérer une efficacité pour le traitement des rétractions musculo-tendineuses des membres inférieurs à condition qu'elle soit mise en place précocement et au quotidien, dans un contexte occupationnel [2, 3, 6]. Dans notre étude, celle-ci était peu utilisée comme moyen de posture par les MK, mais plutôt préconisée à domicile.

• Place du MK dans la lutte contre la perte de force musculaire et le déconditionnement à l'effort.

Une majorité des prises en charge utilisait un travail musculaire actif par des exercices en endurance et en force. La littérature à ce sujet est riche de travaux mais de niveaux de preuves très variables [6]. Son utilisation a longtemps été contre-indiquée dans les dystrophinopathies. Elle est maintenant très discutée. Dans ce contexte, en 2011 Bankolé *et al.* ont contre-indiqué ce mode de contractions dans les dystrophies musculaires, ainsi que les exercices statiques de forte intensité et/ou prolongés. Ils préconisaient d'adapter selon le niveau de force résiduelle, des entraînements mixtes aérobie et en force, orientés avec des exercices dynamiques concentriques, d'intensité modérée à faible, en séances courtes (20 à 40 minutes) mais fréquentes, espacées d'une journée de récupération [7]. Les exercices en endurance étaient particulièrement employés dans notre enquête, par réalisation d'exercices ludiques motivants pour l'enfant mais peu quantifiables. En 2015, Alemdarog˘lu *et al*. ont montré une amélioration significative des capacités fonctionnelles après un programme d'entrainement à l'effort en endurance sur cycloergométre, quantifié et progressif [16]. Trois des MK proposaient des contractions musculaires excentriques. Ce mode de contraction musculaire est connu pour son avantage métabolique (moindre consommation pour une intensité identique) et pour améliorer la résistance du myosquelette dans la prévention des lésions musculaires. Cependant, il est largement controversé dans les dystrophinopathies. Pourtant, des études récentes réalisées chez des modèles murins de dystrophinopathie (souris *mdx*) ont montré un bénéfice sur le gain de force. Chez l'humain, une étude réalisée chez des myopathes, dont neuf DMD, a évalué le retentissement clinique (douleur, force) à court terme de ce type d'exercice et concluait à une réponse similaire à celle d'un groupe sain [17]. À ce jour, aucun essai contrôlé randomisé n'a été réalisé pour évaluer les effets à long terme sur le muscle dystrophique. Dans notre enquête, certains MK encourageaient la pratique d'une activité physique. Celle-ci doit être intégrée à la vie quotidienne, le MK pouvant amorcer puis adapter l'activité [7]. Les bénéfices attendus, aussi bien physiologiques que psychologiques, sont maintenant largement reconnus, quelles que soient les capacités motrices. Un certain nombre d'activités sportives pouvant être pratiquées, à condition d'être suivies régulièrement et de respecter

les capacités cardiaques et respiratoires, ainsi que l'apparition de la fatigue et de douleurs.

• *Place du MK dans la lutte contre les causes de l'insuffisance respiratoire*
L'âge moyen de notre population est globalement jeune, ce qui peut expliquer l'absence d'utilisation de technique de désencombrement. Notre étude a donc apporté peu d'éléments sur le rôle des MK dans cette prise en charge. Il est pourtant majeur à un stade avancé [9, 10, 11]. En revanche, afin de lutter contre un syndrome restrictif, un assouplissement de la cage thoracique (mobilisations passives et étirements) était régulièrement réalisé. L'hyper-insufflation était globalement plutôt réalisée à domicile par relaxateur de pression et certains MK effectuaient un suivi de son utilisation. Le MK intervient dans la gestion des réglages, mais aussi dans la formation et l'accompagnement des aidants à l'utilisation des différents matériaux [11]. Les exercices d'entretien des muscles respiratoires étaient peu utilisés dans notre enquête. Pourtant, il a été montré que l'entrainement musculaire inspiratoire à basse intensité chez les garçons DMD avait un effet bénéfique, dose-dépendant sur l'endurance des muscles respiratoires [18].

• *Place du MK dans l'amélioration de l'équilibre*
Les patients DMD chutent fréquemment à un moment de leur évolution se situant bien avant la perte définitive de la marche [19]. Aucune des techniques de rééducations employées par les MK de notre étude n'a fait ses preuves dans la littérature. Toutefois, un travail proprioceptif du rachis était largement proposé. Cet aspect de la rééducation semble important à continuer de travailler une fois la perte de la marche afin d'améliorer l'équilibre assis.

Limites de l'étude

Tous les MK contactés ont accepté de participer à l'enquête. Le nombre de questionnaires analysés était donc maximal mais faible au vu de notre petite population, ce qui limite la validité externe de cette étude. Toutefois, il est important de préciser que la DMD est une maladie rare, dont la prévalence en Martinique est estimée à 9 cas pour 100 000 habitants (valeur attendue-fourchette haute) [21]. Plusieurs limites sont identifiées dans cette enquête de pratiques. La principale est liée au mode de recueil des données, puisque basé sur un questionnaire avec un écart possible entre la déclaration des MK et la réalité des pratiques. Un biais d'acquiescement a pu fausser les résultats vers un excès de réponses positives. De plus, la présence de l'enquêteur lors du questionnaire, dont l'objectif était d'améliorer la participation et apporter, si besoin, des explications a pu majorer ce biais. L'important taux de participation permet une description exhaustive et détaillée de cette prise en charge. Il était demandé aux MK de remplir le questionnaire en fonction de leur pratique au cours du mois précédent. La distinction du statut ambulatoire a été laissée à l'appréciation des MK. L'utilisation de la définition proposée par Bushby *et al*., dans cet objectif, semblait être adaptée puisqu'aucun des MK n'a exprimé de difficulté pour distinguer l'appartenance stricte à un groupe. Trois MK ont souhaité préciser l'utilisation d'autres techniques dans l'objectif d'améliorer l'équilibre. Nous pensons que ce résultat permet de conclure à une bonne construction de notre questionnaire pour des études ultérieures à condition d'inclure ces éléments.

Projets et perspectives

Dans notre étude, la plainte douloureuse lors des séances en kinésithérapie était particulièrement fréquente, signalée comme source de difficulté de prise en charge pour les MK. La douleur peut avoir un fort impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage. Elle est probablement de causes multiples, mais « douleur et rééducation » semble être intimement liées, et passent souvent au second plan après les objectifs de rééducation [6]. Douvillez *et al*. en 2005, dans une étude évaluant la douleur chez 22 patients atteints de DMD, ont montré que presque tous présentaient des douleurs en rééducation et lors des mobilisations [20]. Il est préconisé d'évaluer régulièrement la douleur, avec une échelle adaptée à l'âge et un interrogatoire détaillé, ce qui était régulièrement réalisé dans notre enquête. Pour les soulager, les recommandations sont les suivantes : modification des protocoles de rééducation générateurs de douleur (fractionnement, adaptation), utilisation de certaines techniques de rééducation et recours aux antalgiques de palier 1 à 2 avant toute séance potentiellement douloureuse [6]. Pour les patients du CERCA, il était conseillé, lors des consultations de suivi, de donner du Paracétamol 30 à 45 minutes avant les séances. L'usage de la massothérapie, physiothérapie et balnéothérapie chaude, bien qu'étant indiqué à but antalgique, était finalement peu pratiqué dans notre étude.
Dans une situation géographique comme la nôtre où les conditions climatiques sont propices, il serait intéressant de faciliter l'accès à des séances en mer, comme pour d'autres pathologies sur notre territoire.
Les résultats de l'enquête mettent en évidence un manque de formation spécifique sur la prise en charge de cette maladie rare, celle-ci pouvant être source de difficultés pour les MK. Cependant, la moitié des MK avait déjà eu l'occasion de prendre en charge au moins un autre patient DMD. Le temps de suivi moyen était de 27 mois. Ceci nuance leur manque de formation, étant donné leur expérience professionnelle des modalités de prise en charge et une connaissance de leur patient. La mise en place d'enseignement post-universitaire (EPU), dont le sujet porterait sur cette pathologie, pourrait répondre à cette demande et serait en adéquation avec les missions d'un centre de référence. La réunion régulière de l'ensemble de ces professionnels libéraux permettrait aussi d'identifier ce réseau informel. Les difficultés d'adhésion au long terme à la rééducation sont connues [6]. C'est une véritable difficulté de prise en charge, car l'importance de la rééducation croît avec l'âge [2]. Plus de la moitié des MK rapportait un manque de motivation lors de notre enquête. Le rapport à la rééducation est lié au psychisme du patient. Ainsi, il est recommandé de favoriser l'expression du

malade quel que soit son âge [6]. Pour les patients du CERCA et leurs entourages, il est régulièrement rappelé la possibilité de rencontrer le psychologue du centre. L'apprentissage des auto-étirements par le kinésithérapeute semble être un bon élément pédagogique pour l'adhésion de l'enfant à sa prise en charge [2]. Nous pensons que la mise en place d'un cahier d'auto-rééducation ou d'hétéro-rééducation par les parents, comme cela est fait dans d'autres pathologies neurologiques, pourrait être intéressante. L'importance de la communication entre professionnels médicaux et paramédicaux a largement été rappelée dans les recommandations internationales de 2010 [8]. La mise en place de synthèse annuelle par le centre de référence pourrait être une solution pour répondre au manque de communication exprimé par presque tous les MK. Ce type de démarche est en adéquation avec les conclusions de l'évaluation du plan national maladie rares n° 2 de mai 2016, où le besoin de coordination entre les professionnels médicaux et les professionnels paramédicaux était identifié.

Du fait de la petite taille et du jeune âge de notre échantillon, notre enquête a été peu informative sur certains aspects de la prise en charge, notamment respiratoire. Il serait intéressant d'adresser notre questionnaire à une plus large population de MK libéraux, par exemple dans d'autres départements. Cela nous permettrait d'affiner nos conclusions sur l'importance du rôle tenu par ces thérapeutes et de comparer à l'échelle nationale les variations des pratiques.

Conclusion

Malgré les thérapeutiques médicamenteuses et les promesses de la thérapie génique, la kinésithérapie libérale garde une place importante dans la prise en charge des patients DMD, quel que soit leur statut ambulatoire, pour améliorer la qualité de vie fonctionnelle. Cette enquête des pratiques nous a permis d'énumérer les bénéfices d'une prise en charge en kinésithérapie à savoir une bonne connaissance du statut clinique du patient, la lutte contre les rétractions musculo-tendineuses, l'enraidissement articulaire, la perte de force musculaire, le déconditionnement à l'effort, et les causes de l'insuffisance respiratoire. Elle vise également à l'amélioration de l'équilibre et au soulagement des douleurs. Le rôle du MK reste essentiel dans le suivi et le soin du patient, préventif et thérapeutique, au quotidien et au long cours, proche et adapté aux déficiences, mais le bénéfice apporté par la prise en charge kinésithérapique dépend des connaissances du professionnel, de l'accessibilité à certains soins, de la motivation des patients et de la communication entre professionnels de santé. Cette étude a permis de réaliser un état des lieux des pratiques en kinésithérapie en Martinique, mais surtout des difficultés de prise en charge. Dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins, il a été proposé une réflexion autour des solutions qui pourraient être apportées aux difficultés exprimées par les MK interrogés. Lors du 2e congrès caribéen sur les maladies rares (JCMO) en novembre 2018, une journée entièrement dédiée aux paramédicaux sur la prise en charge orthopédique et respiratoire dans les pathologies neuromusculaires a été organisée permettant d'échanger sur cette thématique. ◊

Practice of liberal physiotherapist profession in the management of patients with Duchenne muscular dystrophy in Martinique

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Desguerre I, Laugel V. Diagnostic et histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Duchenne. *Arch Pediatr* 2015 ; 22 : 12S24-30.
2. Boulay C, Finidori G. Aspects fonctionnels et orthopédiques des dystrophinopathies. *Arch Pediatr* 2015 ; 22 : 12S42-50.
3. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. Part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 177-89.
4. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, *et al.* A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 463-70.
5. Vuillerot C, Girardot F, Payan C, *et al.* Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the motor function measure. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52 : 60-5.
6. Perret J, Gautheron V. *Conférence de consensus : modalités, indications, limites de la rééducation dans les pathologies neuromusculaires non acquises*. Paris : ANAES, 2001, 356 p.
7. Bankolé LC, Féasson L. Travail musculaire actif et réentraînement à l'effort dans les myopathies. *Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation* 2011 ; 31 : 151-6.
8. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010 ; 9 (1): 77-93.
9. Ambrosi X, Lamothe L, Heming N, *et al.* Aspects respiratoires et réanimatoires des dystrophies musculaires. *Arch Pediatr* 2015 ; 22 : 12S51-7.
10. Martin E, Renouil M, Lombard C, *et al.* Maladies neuromusculaires chez l'enfant et l'adolescent : dépistage, évaluations ciblées, priorités, traitements rééducatifs et chirurgicaux. *Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation* 2015 [26-475-A-10]. Doi: 10.1016/S1283-0887(15)65878-9.
11. Auger C, Schapiro E, Galmiche H, *et al.* Avis sur le remboursement de techniques instrumentales d'aide à la toux et à la mobilisation thoracique. Une évaluation de la Haute autorité de santé (HAS). *Rev Mal Respir* 2016 ; 33 : 853-64.
12. Amthor H. Principes des approches thérapeutiques des DMD. *Arch Pediatr* 2015 ; 22 (suppl 1) : 12S63-8.
13. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, *et al.* Compliance to care guidelines for Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 2 : 63-72.
14. de Valle KL, Davidson ZE, Kennedy RA, *et al.* Physical activity and the use of standard and complementary therapies in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *J Pediatr Rehabil Med* 2016 ; 9 : 55-63.
15. Scott E, Mawson SJ. Measurement in Duchenne muscular dystrophy: considerations in the development of a neuromuscular assessment tool. *Dev Med Child Neurol* 2006 ; 48 : 540-4.
16. Alemdaroglu I, Karaduman A, Yilmaz OT, *et al.* Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation. *Muscle Nerve* 2015 ; 51 : 697-705.
17. Kilmer DD, Aitkens SG, Wright NC, *et al.* Response to high-intensity eccentric muscle contractions in persons with myopathic disease. *Muscle Nerve* 2001 ; 24 : 1181-7.
18. Topin N, Matecki S, Le Bris S, *et al.* Dose-dependent effect of individualized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002 ; 12 : 576-83.
19. Alkan H, Mutlu A, Firat T, *et al.* Effects of functional level on balance in children with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2017 ; 21 : 635-8.
20. Douvillez B, Braillon P, Hodgkinson I, *et al.* Douleur, ostéopénie et composition corporelle chez 22 patients atteints de dystrophie musculaire progressive de Duchenne. Étude descriptive. In : *Annales de réadaptation et de médecine physique*. Paris : Elsevier Masson, 2005 : 616-22.
21. Sarrazin E, Valard-Giguet AG, Leturcq F, Bellance R. La dystrophie musculaire de Duchenne en Martinique. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 (hs2) : 45-8.

TIRÉS À PART

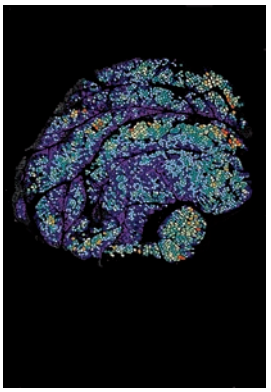
E. Sarrazin

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 36-8

Méthode automatisée d'analyse d'images appliquée à la dermatomyosite

Baptiste Periou[1-3], Yasmine Baba Amer[1,2], François Jérôme Authier[1-3]

> L'analyse histologique du tissu musculaire est un élément déterminant pour le diagnostic et la compréhension physiopathologique des myopathies. Le développement d'outils numériques et informatiques permet des analyses d'images quantifiées à grande échelle applicable aux biopsies musculaires.
L'analyse d'images automatisée permet de déterminer la taille de l'ensemble des myofibres sur un échantillon de muscle et d'évaluer l'atrophie myocytaire. Le codage couleur selon la taille permet de visualiser directement la topographie de l'atrophie myocytaire. Cette approche morphométrique appliquée à la dermatomyosite permettra une meilleure stratification des patients. <



[1]Inserm, IMRB U955-E10, 94000 Créteil, France.
[2]Faculté de Médecine, Université Paris Est Créteil, 94000 Créteil, France.
[3]APHP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Département de Pathologie, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, 94000 Créteil, France.
authier@u-pec.fr

La dermatomyosite est une myopathie inflammatoire idiopathique de l'enfant et de l'adulte, se caractérisant cliniquement par l'association de lésions cutanées caractéristiques, telles que des papules de Gottron (doigts, genoux, épaules) et des érythèmes violacés (visage et zone d'extensions), et d'une atteinte musculaire proximale et symétrique, progressive, chez des patients préalablement sains. Le diagnostic est confirmé au plan histologique par la présence de lésions myocytaires caractéristiques (atrophie périfasciculaire, microinfarctus et vacuoles de myosinolyse), d'une microangiopathie endomysiale et d'anomalies immunopathologiques incluant la ré-expression myocytaire du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 ubiquitaire avec renforcement périfasciculaire, l'absence d'expression myocytaire de CMH-2, et des signes d'activation du complément avec formation de complexe d'attaque membranaire au niveau des capillaires endomysiaux (*Figure 1*).
La biopsie musculaire a été utilisée jusqu'à présent dans un but avant tout diagnostique. L'analyse diagnostique repose sur une évaluation qualitative des anomalies histologiques dépendant très largement de l'expérience du pathologiste. Dans le domaine de la myologie, les techniques de quanti-

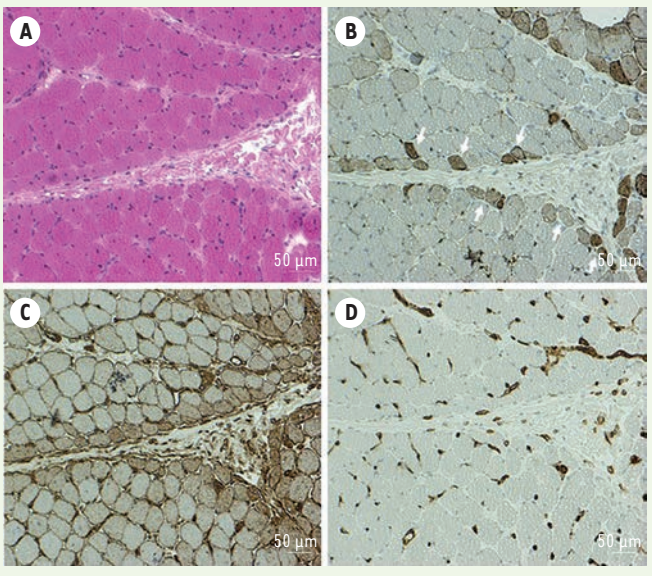


Figure 1. ***Dermatomyosite : Biopsie musculaire. (A)*** Atrophie périfasciculaire et collagénolyse septale (H&E). Immunohistochimie ***(B-D) : (B)*** Expression myocytaire anormale de la NCAM au niveau des myofibres périfasciculaire (flèches) ; ***(C)*** Réexpression myocytaire diffuse du CMH1 (HLA-ABC) avec renforcement périfasciculaire ; ***(D)*** Immunomarquage de PECAM montrant une microangiopathie endomysiale avec perte focale en capillaires et béances luminales. ***A-D :*** Coupes congelées (7 µm) ; ***B-D :*** Immunopéroxydase, ***B :*** CD56/NCAM (NCL-CD56-1B6, 1/100), ***C*** : HLA-ABC (W6/32, 1/4 000), et ***D :*** CD31/PECAM (JC70A, 1/100).

Vignette (© Reyes-Fernandez P, *et al.* Skelet Muscle 2019 May 27 ; 9 [1] : 15).

m/s hors série n° 2, vol. 35, novembre 2019
DOI : 10.1051/medsci/2019239

fication des paramètres histologiques ont été développées pour des projets de recherche, sans envisager réellement d'application dans le contexte du soin courant. Plusieurs études ont pourtant montré que la quantification des lésions histologiques pouvait avoir une valeur pronostique prédictive applicable en pratique de routine [1, 2]. Aujourd'hui, le développement d'outils de numérisation des images histologiques accessibles dans la majorité des grands centres hospitaliers, l'existence de programmes d'analyse d'image faciles à utiliser et d'approches de type *deep learning* pour l'analyse automatisée ultra-rapide des images, ont constitué une évolution radicale dans le domaine de l'anatomie pathologique et permettent d'envisager une application des techniques de morphométrie automatisée à l'analyse de routine. L'analyse d'image automatisée est particulièrement adaptée à la quantification de processus élémentaires lésionnels comme l'atrophie ou la fibrose. Les progrès de l'intelligence artificielle dans le domaine de l'analyse d'images laissent entrevoir la possibilité d'un diagnostic qualitatif automatisé permettant un pré-tri des cas par l'ordinateur.

Quantification de l'atrophie périfasciculaire par la Macro IMRB

L'analyse d'images manuelle ou semi-automatisée a comme principal inconvénient de requérir un temps opérateur considérable et par conséquent ne peut s'envisager que pour l'analyse d'un champ restreint. Les résultats sont quant à eux toujours susceptibles d'être biaisés d'un expérimentateur à l'autre. À l'inverse, les méthodes automatisées permettent d'obtenir une homogénéité des résultats sur des champs importants en très peu de temps (en moyenne 180 secondes d'analyse avec la macro IMRB pour calculer la surface, le périmètre, le diamètre et la circularité d'environ 3 000 myocytes). Afin d'augmenter la diffusion du partage scientifique, notre macro a été développée pour être utilisée sous la plateforme en *open access* Fiji® [3].

La macro est entièrement automatisée et ne nécessite pas d'interventions durant l'analyse. L'image analysée va subir différentes étapes qui permettront de retirer le bruit de fond et les artéfacts présents et d'augmenter les contrastes pour faire ressortir les structures marquées (*Figure 2*). Cette analyse repose sur la détection des membranes myocytaires (double marquage dystrophine/spectrine) et l'identification des fibres de type II par le marquage de l'isoforme

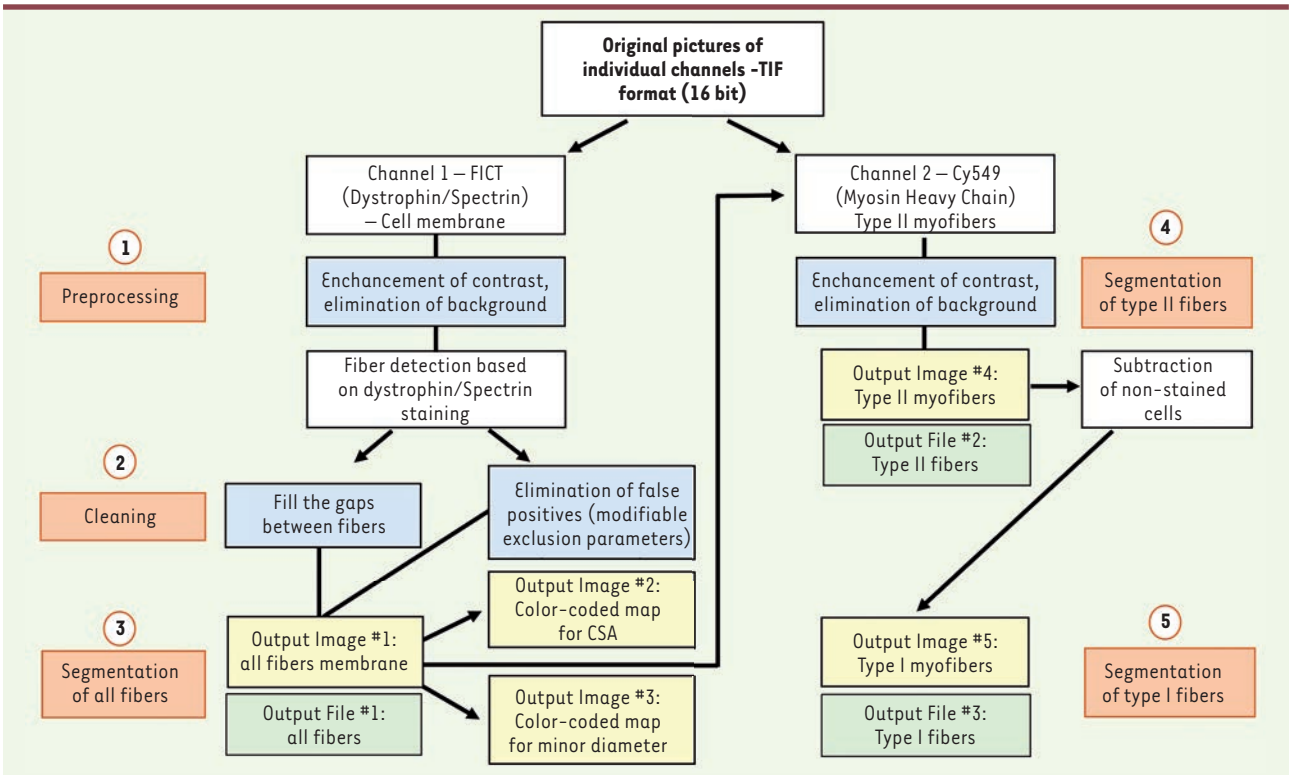


Figure 2. ***Fonctionnement de l'analyse automatisée de sections de biopsies musculaires marquées par immunofluorescence à l'aide de notre macro développée sur la plateforme Fiji.*** ***(1)*** La première étape consiste à améliorer l'image en éliminant le bruit de fond et en augmentant le contraste. ***(2)*** La macro va ensuite combler les écarts entre les fibres et proposer à l'utilisateur une liste de paramètres d'exclusion modifiables pour améliorer la détection des fibres et diminuer le nombre d'artefacts. ***(3)*** Chaque membrane myocytaire est identifiée grâce au marquage dystrophine/spectrine. ***(4)*** Parmi les fibres détectées, celles positives pour MyHC sont segmentées et identifiées en tant que myofibres de type II. ***(5)*** Les myofibres de type I non marquées sont ensuite calculées par différence. Les paramètres morphologiques sont calculés et les résultats sont enregistrés sous la forme d'un fichier excel (.xls). La macro sauvegarde un fichier code couleur pour la distribution des fibres selon la surface et le petit diamètre des myofibres (d'après Reyes-Fernandez *et al.*, 2019).

spécifiques de MyHC. Par défaut, les fibres non marquées sont identifiées comme des fibres de type I.

Une fois l'analyse terminée, la macro permet de produire plusieurs fichiers, un code couleur pour chaque section en fonction de la surface des fibres ou de leurs petits diamètres (du plus petit au plus grand), le codage est le suivant :

• Surface des fibres musculaires : violet ≤ 1 000 µm2 ; bleu nuit 1 000-1 500 µm2 ; bleu cyan 1 501-2 000 µm2 ; bleu cyan foncé 2 001-2 500 µm2 ; vert 2 501-3 000 µm2 ; jaune 3 001-3 500 µm2 ; orange 3 501-4 000 µm2 ; et rouge > 4 000 µm2.

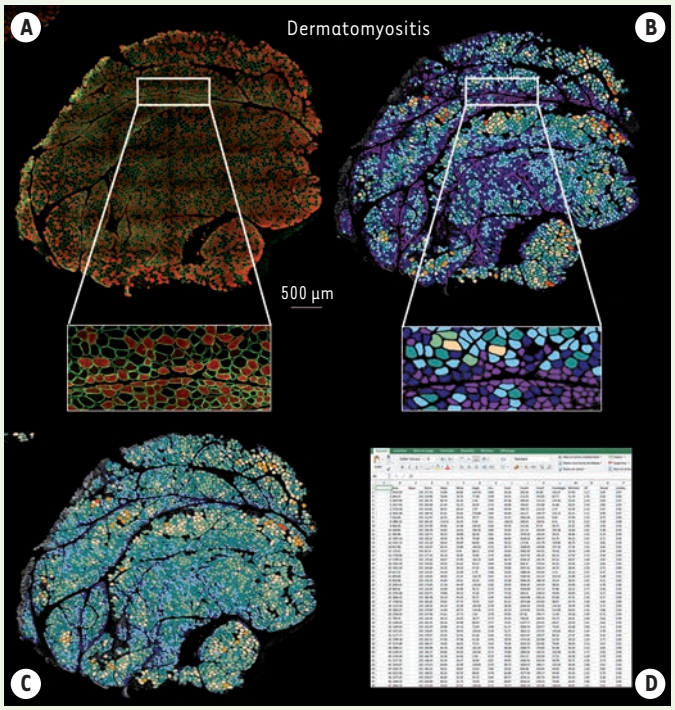


Figure 3. ***Code couleur utilisé pour visualiser les modifications morphométriques du muscle. (A)*** Immunomarquage du sarcolemme (dystrophine/spectrine ; vert) et de l'isoforme des chaines lourdes de myosine spécifique des fibres de type II (MyHCII ; rouge). ***(B)*** Code couleur fonction de la surface de section transversale des fibres musculaires : violet ≤ 1 000 µm2 ; bleu nuit 1 000-1 500 µm2 ; bleu cyan 1 501-2 000 µm2 ; bleu cyan foncé 2 001-2 500 µm2 ; vert 2 501-3 000 µm2 ; jaune 3 001-3 500 µm2 ; orange 3 501-4 000 µm2 ; et rouge > 4 000 µm2. ***(C)*** Petit diamètre : violet ≤ 10 µm ; bleu nuit 11-20 µm ; bleu cyan 21-30 µm ; bleu cyan foncé 31-40 µm ; vert 41-50 µm ; jaune 51-60 µm ; orange 61-70 µm ; et rouge > 70 µm. ***(D)*** Fichier excel généré par la macro à la fin de l'analyse avec tous les paramètres analysés (d'après Reyes-Fernandez *et al.*, 2019).

• Petit diamètre : violet ≤10 µm ; bleu nuit 11-20 µm ; bleu cyan 21-30 µm ; bleu cyan foncé 31- 40 µm ; vert 41-50 µm ; jaune 51-60 µm ; orange 61-70 µm ; et rouge > 70 µm.

Le programme génère les résultats sous forme de tableaux excel (.xls) pour l'ensemble des fibres, les fibres de types II et les fibres de type I comprenant chacun (surface, périmètre, petit et grand diamètre, circularité) (*Figure 3*).

La dermatomyosite présente un caractère morphométrique caractéristique et propre à sa catégorie. En effet, elle présente une atrophie périfasciculaire pas toujours évidente sur les colorations standards, mais en revanche bien visible avec les codes couleurs sur les images artificielles générées par la macro. De manière analogue, la micro MuscleJ [4] permet une quantification du lit capillaire endomysial et donc de donner une évaluation quantitative de la microangiopathie. Les axes de recherche actuels visent à identifier les paramètres prédictifs de l'évolution de la maladie, en vue d'une stratification pronostique des patients à partir des données de l'histologie musculaire. ◊

Automated image-analysis method applied to dermatomyositis

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Desguerre I, Christov C, Mayer M, *et al*. image-analysis method for the quantification of fiber morphometry and fiber type population in human skeletal muscle. *Skelet Muscle* 2019 ; 9 : 15.
2. Aouizerate J, De Antonio M, Bader-Meunier B, *et al*. Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2018 ; 57 : 873-9.
3. Reyes-Fernandez PC, Periou B, Decrouy X, *et al*. Automated image-analysis method for the quantification of fiber morphometry and fiber type population in human skeletal muscle. *Skelet Muscle* 2019 ; 9 : 15.
4. Mayeuf-Louchart A, Hardy D, Thorel Q, *et al*. MuscleJ: a high-content analysis method to study skeletal muscle with a new Fiji tool. *Skelet Muscle* 2018 ; 8 : 25.

TIRÉS À PART

J. Authier

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

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

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

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 39-42

16es JSFM : Prix Master 2018

Étude physiopathologique de la myopathie de Bethlem à l'aide d'un modèle de poisson zèbre

Romane Idoux[1], Sandrine Bretaud[2], Christine Berthier[1], Vincent Jacquemond[1], Florence Ruggiero[2], Bruno Allard[1]

> La myopathie de Bethlem (BM) est une maladie caractérisée par des rétractions et une faiblesse musculaires. Cette pathologie résulte de mutations dans un des gènes codant l'une des trois chaînes α du collagène VI (COLVI), un composant de la matrice extracellulaire musculaire squelettique. Aujourd'hui, une question non résolue est de comprendre comment l'altération de COLVI présent à l'extérieur des cellules musculaires conduit à des modifications fonctionnelles dans les fibres musculaires. Le modèle poisson zèbre *col6a1*$^{\Delta ex14}$ est actuellement un modèle animal unique de la BM puisqu'il est le seul à reproduire spécifiquement l'une des mutations la plus fréquemment retrouvée chez les patients. Chez les patients et le poisson *col6a1*$^{\Delta ex14}$, la structure du réticulum sarcoplasmique est altérée, suggérant une perturbation de l'homéostasie calcique musculaire et/ou des canaux ioniques qui, en contrôlant cette homéostasie, jouent un rôle crucial dans la fonction et la pathogenèse musculaire. Notre projet vise ainsi à étudier à l'aide de techniques électrophysiologiques et de mesure de Ca^{2+} les propriétés des canaux ioniques et la régulation du Ca^{2+} intracellulaire au repos et en activité dans la fibre musculaire du poisson *col6a1*$^{\Delta ex14}$. Nos recherches devraient contribuer à mieux comprendre comment la perturbation de la matrice influe sur la fonction musculaire et conduire à terme à identifier des cibles thérapeutiques pour traiter cette maladie actuellement incurable. Enfin, du fait de la rareté des études fonctionnelles sur la cellule musculaire de poisson zèbre, ce projet permettra de constituer une base de données de référence sur les propriétés électrophysiologiques de ce modèle. <



Vignette © Wikipedia

[1] Institut NeuroMyoGène, Université Lyon 1, Université de Lyon, UMR CNRS 5310, Inserm U1217, Lyon, France.
[2] Institut de Génomique et Fonctionnelle de Lyon, ENS de Lyon, UMR CNRS 5242, INRA USC1370, Université Lyon 1, Lyon, France.
romane.idoux@etu.univ-lyon1.fr

Contexte et hypothèse

La myopathie de Bethlem est une myopathie rétractile avec une faiblesse musculaire d'intensité variable et de topographie principalement proximale. Les rétractions sont très souvent au premier plan et précèdent fréquemment le déficit musculaire. Transmise sur le mode autosomique dominant ou récessif, la myopathie de Bethlem est désormais classée parmi les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD D5 et R22 selon le mode d'hérédité) [1]. Les symptômes s'aggravent au cours de la vie avec une perte musculaire proximale progressive, un risque accru d'insuffisance respiratoire et une mobilité réduite [2, 3]. Cette myopathie résulte de mutations dans un des gènes codant l'une des trois chaînes α du collagène VI (COLVI), un composant de la myomatrice [4]. Dans le muscle squelettique, COLVI est produit par les fibroblastes et une question non résolue est de comprendre comment l'altération de COLVI présent à l'extérieur des cellules musculaires conduit à des modifications fonctionnelles dans les fibres musculaires.

Pour tenter de répondre à cette question, plusieurs modèles de la myopathie ont déjà été générés telles qu'un modèle de souris dont le gène codant la chaîne α1 du COLVI a été invalidé ou des modèles de poisson zèbre dont l'expression de différentes chaînes α du COLVI a été transitoirement éteinte par injection de morpholinos. Parmi

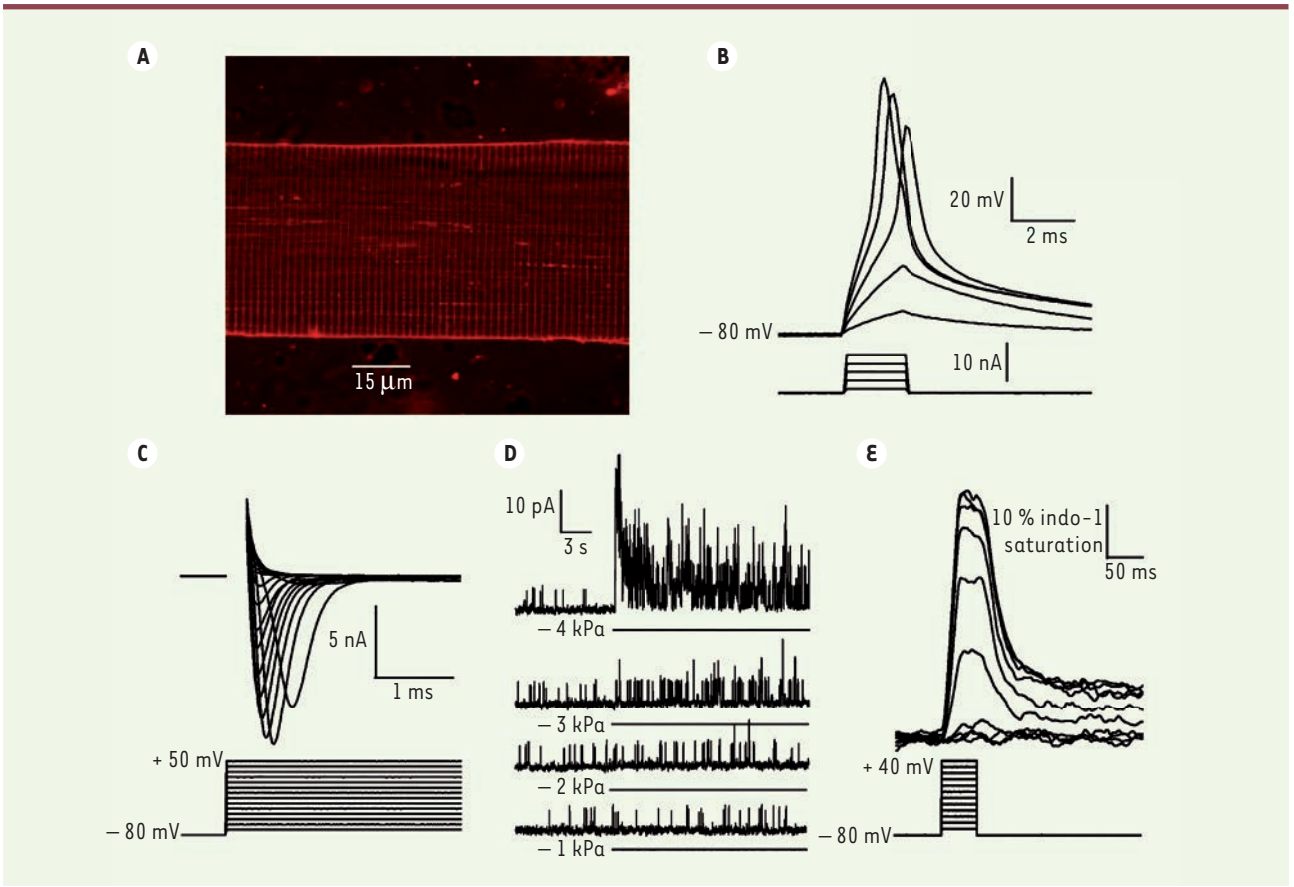


Figure 1. ***Illustration des différents signaux électrophysiologiques et de mesure de Ca^{2+} enregistrés sur la fibre musculaire isolée de poisson zèbre sauvage.*** ***A.*** Image confocale en fluorescence d'une section de fibre musculaire de poisson âgé d'un an dont les membranes plasmiques de surface et tubulaire ont été marquées au di-8-ANEPPS. ***B.*** Potentiels d'action enregistrés en réponse à l'application de courants dépolarisants d'amplitudes croissantes sur une fibre de poisson de 2 mois en condition de courant imposé. ***C.*** Courants sodiques voltage-dépendants enregistrés en réponse à l'application de dépolarisations d'amplitudes croissantes sur une fibre de larve âgée de 7 jours en condition de potentiel imposé. ***D.*** Enregistrements de courants potassiques unitaires activés par des étirements membranaires induits par l'application de dépressions d'intensités croissantes dans la pipette de patch sur une cellule de poisson âgé d'un an en configuration cellule-attachée à un potentiel de maintien de 0 mV. ***E.*** Enregistrements de signaux calciques induits par des dépolarisations d'amplitudes croissantes sur une fibre de poisson âgé d'un an chargée avec l'indicateur calcique indo-1.

ces modèles, de nombreuses anomalies du muscle ont été reportées, telles qu'en particulier la réduction de force musculaire, l'altération du réticulum sarcoplasmique (RS), une transmission neuromusculaire déficiente et une dysfonction mitochondriale [5-8].Cependant, les modèles souris ne reproduisent pas les mutations retrouvées chez les patients BM et, dans le modèle poisson, l'extinction de l'expression des gènes par l'injection de morpholinos est transitoire alors que la BM est une pathologie qui s'aggrave avec l'âge. Afin de contourner ces limites, l'équipe de Florence Ruggiero (IGFL, Lyon) avec laquelle nous collaborons, a contribué à générer une lignée de poisson zèbre portant la mutation la plus fréquemment retrouvée chez les patients BM. Cette mutation provoque un saut d'exon 14 dans l'ARNm codant la chaîne α1 de COLVI (poisson *col6a1*$^{\Delta ex14}$) [9]. Les analyses ultrastructurales chez le poisson *col6a1*$^{\Delta ex14}$ ont révélé une désorganisation des myofibrilles, des altérations de la structure du RS et des mitochondries et un mauvais alignement des sarcomères, qui correspondent dans leur majorité aux caractéristiques de la BM.

Ce projet de thèse fait partie d'un programme de recherche dont l'objectif est d'utiliser le modèle de poisson zèbre *col6a1*$^{\Delta ex14}$ afin de déterminer quels sont les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la BM. Notre hypothèse de travail est que le COLVI muté perturbe l'excitabilité et/ou l'homéostasie calcique musculaire. Cette hypothèse est basée sur le fait que (1) dans le modèle poisson *col6a1*$^{\Delta ex14}$ la structure du réticulum sarcoplasmique (RS), qui joue un rôle central dans l'homéostasie calcique, est altérée, (2) les composants de la matrice ont été montrés réguler les canaux ioniques, (3) l'homéostasie calcique est sous le contrôle des canaux ioniques et joue un rôle crucial dans la fonction et la pathogenèse musculaire [10, 11].

Méthodologie et résultats attendus

Sachant que la BM est une maladie progressive, les expériences sont réalisées à partir de fibres musculaires isolées de poisson zèbre sauvages ou *col6a1*$^{\Delta ex14-/-}$ à différents stades de développement, 7-10 jours, 1 mois, 4 mois et 1 an. Les cellules musculaires du tronc sont isolées par traitement enzymatique et la technique de patch clamp jusqu'à un mois, puis de silicone clamp sur les animaux de quatre mois ou d'un an, est appliquée sur les fibres de type rapide afin d'enregistrer les courants ioniques en condition de potentiel imposé, en configuration cellule entière ou canal isolé, ou les variations de potentiel en condition de courant imposé. En parallèle, l'indicateur calcique indo-1 est dialysé à l'intérieur des cellules afin de mesurer les variations de Ca^{2+} intracellulaire.

Etant donné que très peu d'études électrophysiologiques ont été réalisées sur la cellule musculaire de poisson zèbre, le but sera dans un premier temps de caractériser les propriétés des canaux ioniques dans les fibres musculaires de poissons sauvages durant l'activité, au repos et en condition de stress mécanique. Plus précisément, les potentiels d'action, les courants résultant de l'ouverture des canaux sodiques et potassiques voltage-dépendants, les courants s'écoulant à travers le sarcolemme au repos et l'activité de canaux susceptibles de présenter une mécano-sensibilité seront enregistrés. Les courants générés par le changement de configuration du récepteur des dihydropyridines présent dans la membrane tubulaire musculaire et en charge du contrôle de l'ouverture des canaux calciques du RS seront aussi mesurés. Les figures 1B, C et D présentent des exemples de tracés électrophysiologiques obtenus sur des fibres isolées de poissons sauvages. Dans un deuxième temps, l'ensemble de ces paramètres seront comparés dans les fibres de poissons mutants à différents âges.

De récentes expériences immunohistochimiques réalisées par nos collaborateurs ont révélé chez le poisson *col6a1*$^{\Delta ex14}$ une diminution de l'expression des canaux impliqués dans la libération de Ca^{2+} par le RS, appelés récepteurs de la ryanodine de type 1 (RyR1). Ce résultat consolide notre hypothèse sur le fait que la régulation du calcium intracellulaire serait altérée chez le poisson mutant. À l'issue d'une première étape qui consistera à mesurer le Ca^{2+} cytosolique au repos, la libération de Ca^{2+} du RS induite par la dépolarisation et l'activité des pompes Ca^{2+}-ATPase du RS responsables de la relaxation musculaire chez le poisson sauvage, le projet de thèse visera à déterminer si ces paramètres sont modifiés chez le poisson *col6a1*$^{\Delta ex14}$. La *Figure 1E* illustre les variations de Ca^{2+} intracellulaire induites par des dépolarisations d'amplitudes croissantes sur des fibres isolées de poissons sauvages.

La BM conduit au long terme à la perte de tissu musculaire. L'hypothèse actuellement la plus défendue suggère qu'un influx de Ca^{2+} exacerbé résultant en l'accumulation de Ca^{2+} cytosolique induit les processus dystrophiques [10]. Ainsi, l'entrée de Ca^{2+} spontanée dans la cellule musculaire au repos ou provoquée par la vidange calcique du RS telle qu'elle est décrite dans les muscles de mammifères sera mesurée à l'aide de la technique à très haute résolution d'extinction de la fluorescence par le Mn^{2+} en condition de potentiel imposé et comparée chez le poisson mutant à différents âges.

Devant la rareté des études fonctionnelles menées jusqu'à présent sur la cellule musculaire de poisson zèbre, ce projet de thèse permettra d'une part de constituer une base de données de référence sur les propriétés électrophysiologiques et les mécanismes de régulation du Ca^{2+} dans ce modèle. D'autre part, ce projet devrait aussi contribuer à déterminer si dans la BM l'altération d'une protéine appartenant à la matrice extracellulaire musculaire est responsable (i) d'une réduction de l'excitabilité de la cellule musculaire ou de la libération de Ca^{2+} induite par la dépolarisation, (ii) d'une surcharge calcique cytosolique, pouvant rendre compte respectivement de la faiblesse musculaire et des phénomènes dystrophiques qui caractérisent la maladie. Enfin, en déterminant quelles fonctions musculaires sont altérées dans la maladie, ce projet pourrait conduire à terme à identifier des cibles thérapeutiques pour traiter cette pathologie actuellement incurable.

SUMMARY

Unraveling the pathophysiology of Bethlem Myopathy using a unique zebrafish model for the disease

Bethlem myopathy (BM) is a neuromuscular disease characterized by joint contractures and muscle weakness. BM is caused by mutations in one of the genes encoding one of the three α-chains of collagen VI (COLVI), a component of the skeletal muscle extracellular matrix. Nowadays, an unresolved question is to understand how alteration of COLVI located outside the muscle cells leads to functional modifications in muscle fibers. The zebrafish model *col6a1*$^{\Delta ex14}$ is currently the unique animal model of the disease since it is the only model to reproduce a mutation that is the most frequently found in BM patients. In patient and *col6a1*$^{\Delta ex14}$ zebrafish muscles, the structure of the sarcoplasmic reticulum has been found to be altered, thus suggesting dysfunction in intracellular Ca^{2+} handling and/or in ion channels that are known to control Ca^{2+} homeostasis and to play pivotal roles in muscle function and pathogenesis. Therefore, our project aims at exploring the properties of ion channels and intracellular Ca^{2+} regulation using electrophysiological approaches and intracellular Ca^{2+} measurement at rest and during activity in isolated muscle fibers from *col6a1*$^{\Delta ex14}$ zebrafish. On one hand, this project should contribute to decipher how alteration in an extracellular matrix component transduces pathogenic signals within muscle fiber and should possibly lead to iden-

tify therapeutic targets for this currently incurable disease. On the other hand, because functional studies on zebrafish muscle cells are scarce, this project will provide a sound database on the electrophysiological properties of this cell model. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Straub V, Murphy A, Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification. Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 702-10.
2. Lamandé SR, Bateman JF. Collagen VI disorders: insights on form and function in the extracellular matrix and beyond. *Matrix Biol* 2018 ; 72 : 348-67.
3. Allamand V, Briñas L, Bonne G, *et al*. ColVI myopathies: where do we stand, where do we go? *Skelet Muscle* 2011 ; 1 : 30.
4. Bönneman CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 379-90.
5. Bonaldo P, Braghetta P, Bressan GM, *et al*. Collagen VI deficiency induces early onset myopathy in the mouse: an animal model for Bethlem myopathy. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 2135-40.
6. Irwin WA, Bergamin N, Sabatelli P, *et al*. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nat Genet* 2003 ; 35 : 367-71. doi:10.1038/ng1270
7. Cescon M, Gregorio I, Eiber N, *et al*. Collagen VI is required for the structural and functional integrity of the neuromuscular junction. *Acta Neuropathol* 2018 ; 136 : 483-99.
8. Telfer WR, Busta AS, Bonnemann CG, *et al*. Zebrafish models of collagen VI related myopathies. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 2433-44.
9. Radev Z, Hermel JM, Elipot Y, *et al*. A TALEN-exon skipping design for a Bethlem myopathy model in zebrafish. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0133986.
10. Burr AR, Molkentin JD Genetic evidence in the mouse solidifies the calcium hypothesis of myofiber death in muscular dystrophy. *Cell Death Differ* 2015 ; 22 : 1402-12.
11. Allard B From excitation to intracellular Ca^{2+} movements in skeletal muscle: basic aspects and related clinical disorders. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 394-401.

TIRÉS À PART

R. Idoux



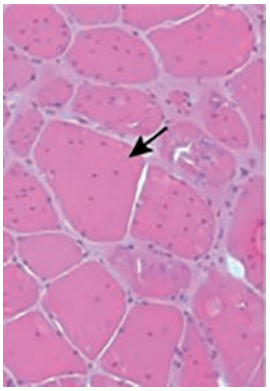
médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 43-4

16es JSFM : Prix communication orale 2018

La myopathie liée à *PYROXD1* : Caractérisation clinique, histologique, et génétique

Xavière Lornage[1], Norma B. Romero[2], Jocelyn Laporte[1], Johann Böhm[1]

> Des mutations récessives dans le gène *PYROXD1* ont été récemment décrites chez des patients présentant un tableau de myopathie congénitale ou de dystrophie musculaire des ceintures [1-4]. PYROXD1 (*PYRidine nucleotide-disulfide OXidoreductase Domain-containing protein 1*) est une protéine exprimée de manière ubiquitaire que l'on retrouve dans le cytosol et les noyaux des fibres musculaires squelettiques. La fonction précise de PYROXD1 est peu connue et des analyses de complémentation dans la levure suggèrent qu'il s'agit d'une oxido-réductase capable de prévenir les effets du stress oxydatif [3]. La diminution de l'expression de PYROXD1 est létale lors du développement chez la drosophile, et elle altère la prolifération, la migration, et la différentiation des myoblastes murins.
Cet article vise à résumer brièvement les caractéristiques cliniques, histologiques, et génétiques de la myopathie liée à *PYROXD1* afin d'éclairer le mécanisme pathophysiologique de la maladie et d'analyser la corrélation entre génotype et phénotype. <



[1]IGBMC, Inserm U1258, CNRS UMR7104, Illkirch, France.
[2]Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, Inserm UMRS974, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
lornagex@igbmc.fr

La clinique - un début précoce ou à l'âge adulte

Au total, 12 familles avec mutation dans le gène *PYROXD1* sont décrites à ce jour [1-4]. La majorité des patients présente des symptômes de la maladie à la naissance ou dans l'enfance tandis que d'autres montrent les premiers signes cliniques à l'âge adulte. La faiblesse musculaire est progressive et concerne principalement les muscles axiaux, les muscles proximaux des membres supérieurs et inférieurs, et les muscles faciaux.
Une voix nasonnée, absente chez les patients adultes, est notée dans la plupart des cas précoces. Une scoliose importante est diagnostiquée chez tous les cas néonataux. Environ la moitié des patients, dont tous les cas adultes, présente une atteinte respiratoire avec réduction de la capacité vitale. D'autres signes cliniques comprennent essentiellement un palais ogival, un ptosis, une hyperlaxité, des rétractions, et une colonne raide.

L'histologie – des noyaux internalisés et des cores

Les biopsies des patients *PYRODX1* révèlent des anomalies histopathologiques similaires dont une variabilité de taille des fibres et une fibrose. La présence de groupes de fibres musculaires avec de nombreux noyaux internalisés et des lésions de type 'core' est retrouvée chez tous les patients et est évocatrice de la maladie [2-4] (*Figure 1*). Les analyses en microscopie électronique et en immunofluorescence révèlent la présence de bâtonnets et une importante désorganisation des fibres musculaires avec accumulation de protéines myofibrillaires dont la desmine, la myotiline et l'alpha-B cristalline [3-4].

La génétique - corrélation entre génotype et phénotype

Les mutations du gène *PYROXD1* ont été identifiées par séquençage d'exome, panel de gènes, et/ou Sanger. Il s'agissait de mutations faux-sens, d'épissage, et une insertion exonique de quatre nucléotides. La mutation la plus fréquente, un faux-sens c.464A>G (p.Asn155Ser), est retrouvée dans dix familles, soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote avec une deuxième mutation en trans [1-4]. De manière générale, les porteurs de mutations faux-sens homozygotes ou hétérozygotes composites (p.Asn155Ser ; p.Tyr354Cys) présentent un déficit touchant principalement les muscles des ceintures débutant dans l'enfance ou à

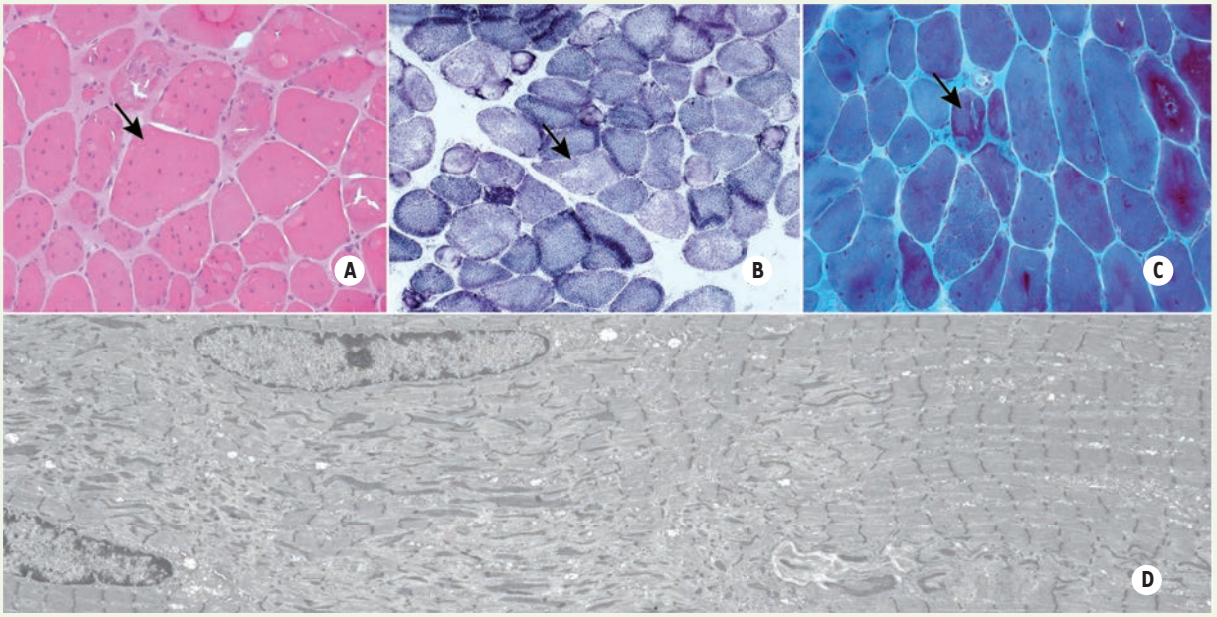


Figure 1. ***Colorations à l'hématoxyline et à l'éosine [A], succinate déshydrogénase (SDH) [B], au trichrome de Gomori (mGT) [C] et microscopie électronique [D] d'une biopsie musculaire d'un patient PYROXD1.*** L'histopathologie est caractérisée par de nombreux noyaux internalisés, des zones dépourvues d'activité oxydative (cores), des accumulations violettes en mGT correspondant à des bâtonnets (flèches).

l'âge adulte. En revanche, les patients porteurs d'une mutation d'épissage (c.285+1G>A ; c.414+1G > A ; c.415-976A > G) ont des symptômes plus sévères et plus complexes avec scoliose, voix nasonnée, hyperlaxité, rétractions et colonne raide apparaissant dès la naissance ou l'enfance. Il a été démontré que les mutations d'épissage de *PYROXD1* perturbent la production d'ARN ou de protéines stables [3-4]. L'analyse des données cliniques et génétiques des 12 patients étudiés montre que les mutations conduisant à une diminution du niveau de PYROXD1 entraînent un phénotype précoce et plus sévère.

La physiopathologie - l'augmentation du stress oxydatif en cause ?

Chez la levure, l'absence de l'orthologue de PYROXD1 augmente la sensibilité au stress oxydatif [3]. Ce dernier est un facteur favorisant la formation de cores dans les fibres musculaires et peut restreindre/impacter la respiration mitochondriale [1,5]. Ces résultats suggèrent que l'altération de la fonction et de la structure musculaire des patients *PYROXD1* est une conséquence directe d'un stress oxydatif prononcé. L'augmentation des marqueurs de stress HSP70 et glutathione réductase dans le muscle des patients est d'ailleurs en faveur de cette hypothèse [4].

Conclusion

La myopathie liée à *PYROXD1* est une maladie neuromusculaire cliniquement hétérogène dont l'âge de début est étroitement lié au type de mutation. Les quelques expériences fonctionnelles suggèrent que l'augmentation du stress oxydatif contribue très probablement au phénotype musculaire. Les biopsies des patients se distinguent par des groupements de fibres avec cores et plusieurs noyaux internalisés, ainsi que des accumulations de protéines myofibrillaires. Cette signature histologique particulière servira à orienter le diagnostic moléculaire des personnes atteintes de myopathie.

PYROXD1-related myopathy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

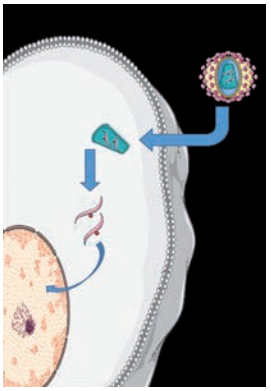
1. Saha M, Reddy HM, Salih MA, *et al*. Impact of PYROXD1 deficiency on cellular respiration and correlations with genetic analyses of limb-girdle muscular dystrophy in Saudi Arabia and Sudan. *Physiol Genomics* 2018 ; 50 : 929-39.
2. Sainio MT, Valipakka S, Rinaldi B, *et al.* Recessive PYROXD1 mutations cause adult-onset limb-girdle-type muscular dystrophy. *J Neurol* 2019 ; 266 : 353-60.
3. O'Grady GL, Best HA, Sztal TE, *et al.* Variants in the oxidoreductase PYROXD1 cause early-onset myopathy with internalized nuclei and myofibrillar disorganization. *Am J Hum Genet* 2016 ; 99 : 1086-105.
4. Lornage X, Schartner V, Balbueno I, *et al.* Clinical, histological, and genetic characterization of PYROXD1-related myopathy. *Acta Neuropathol Commun* 2019 ; 7 : 138.
5. Paolini C, Quarta M, Wei-LaPierre L, *et al*. Oxidative stress, mitochondrial damage, and cores in muscle from calsequestrin-1 knockout mice. *Skelet Muscle* 2015 ; 5 : 10.

TIRÉS À PART
X. Lornage

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 45-6

Valérie Allamand

Une mutation du gène *TNPO3* impliquée dans la LGMD D2 confère une protection à l'infection par le VIH-1



© V. Allamand

Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Université, Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
valerie.allamand@inserm.fr

Résumé

La dystrophie musculaire des ceintures autosomique dominante de type D2 (ou LGMD 1F d'après l'ancienne nomenclature) est causée par une mutation hétérozygote (délétion d'un nucléotide dans le codon de terminaison de la traduction) dans le gène *TNPO3* codant le facteur d'import nucléaire Transportine 3 [1]. Cette mutation entraîne un allongement de la protéine de 15 acides aminés au niveau carboxy-terminal, ce qui produit la co-expression de la protéine sauvage (TNPO3_wt) et de celle mutée (TNPO3_mut) dont la fonction est inconnue. TNPO3 a été impliquée dans le transport nucléaire de protéines riches en résidus sérine et arginine, tels que des facteurs d'épissage. Elle jouerait aussi un rôle dans l'infection au VIH-1 en interagissant avec l'intégrase et la capside des particules virales. Dans cette étude, les auteurs ont analysé les effets de la protéine mutée sur l'infection au VIH-1 en infectant *ex vivo* des cellules sanguines (PBMCs) de patients atteints de LGMD D2. L'infection au VIH-1 était significativement altérée dans ces cellules et l'intégration virale diminuée d'un facteur 16. L'absence d'effet sur la reverse transcription virale et la présence des cercles épisomiques suggèrent que c'est l'intégration du génome viral qui est altérée. Cette étude est le second exemple d'un défaut génétique (après celui du gène du récepteur de chimiokine CCR5Δ32) conférant une résistance à l'infection par le VIH-1.

Commentaires

De prime abord, le lien entre une dystrophie musculaire des ceintures et l'infection à VIH peut ne pas sembler évident. L'intérêt de cette étude, comme celles sur le variant CCR5del32 avant elle [2, 3], est de rapprocher ces deux thématiques de santé humaine puisque la protéine impliquée dans la forme LGMD D2 [4] est une protéine nucléaire intervenant dans l'épissage des ARN messagers et faisant aussi partie des co-facteurs indispensables à l'infection par le VIH-1, tout comme le CCR5 d'ailleurs. Le lien exact entre la TNPO3 et le VIH-1 reste mal connu et pourrait être direct ou indirect. Cette étude démontre, en utilisant comme modèle des lymphocytes de patients porteurs de la mutation c.2771del dans l'exon 22 du gène *TNPO3* initialement décrite en 2013 [5, 6], une délocalisation du facteur d'épissage CPSF6 (du noyau au cytoplasme), un co-facteur important de l'infection au VIH-1 interagissant avec la capside virale. De même, la mutation modifie la localisation sub-cellulaire de la TNPO3, qui se retrouve en péri-nucléaire plutôt qu'au noyau. La résistance à l'infection au VIH-1 conférée par la mutation *TNPO3* semble bien liée à un défaut d'intégration et de réplication du génome viral, même si son mécanisme précis reste à élucider. Il s'agirait donc d'une piste intéressante pour mieux comprendre ces étapes cruciales de l'infection, indépendamment de la souche virale.

Par ailleurs, de nouvelles mutations du gène *TNPO3* ont été rapportées ces derniers mois, toutes très proches de celle étudiée dans le travail présenté ici : c.2757delC (p.Arg920Glyfs*20) et c.2767delC (p.Arg923Aspfs*17) dans l'exon 22 [7-9]. À nouveau, ces mutations touchent le domaine C-terminal de la protéine et devraient conduire à la synthèse d'une protéine plus longue. Cette région semble donc un « hot-spot » de mutation et ces études élargissent aussi le spectre phénotypique des LGMD D2 liées à la TNPO3. ◊

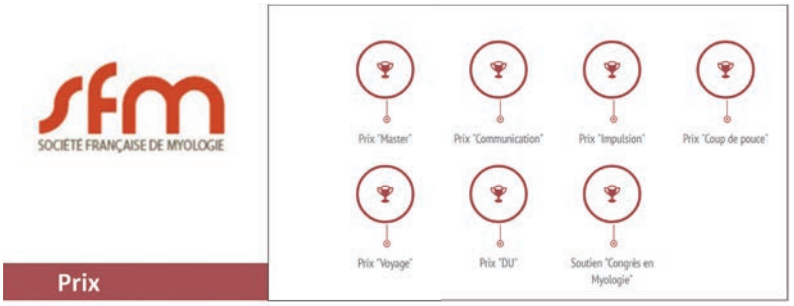
The *TNPO3* mutation that causes LGMD1F induces protection against HIV-1 infection

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Rodríguez-Mora S, De Wit F, García-Perez J, *et al*. The mutation of Transportin 3 gene that causes limb girdle muscular dystrophy 1F induces protection against HIV-1 infection. *PLoS Pathog* 2019 ; 15 : e1007958.
2. Samson M, Libert F, Doranz BJ, *et al*. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996 ; 382 : 722-6.
3. Liu R, Paxton WA, Choe S, *et al*. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996 ; 86 : 367-77.
4. Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies-Nomenclature and reformed classification, Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. Neuromuscul Disord 2018 ; 28 : 702-10.
5. Melià MJ, Kubota A, Ortolano S, et al. Limb-girdle muscular dystrophy 1F is caused by a microdeletion in the transportin 3 gene. Brain 2013 ; 136 : 1508-17.
6. Torella A, Fanin M, Mutarelli M, *et al*. Next-generation sequencing identifies transportin 3 as the causative gene for LGMD1F. *PLoS One* 2013 ; 8 : e63536.
7. Angelini C, Marozzo R, Pinzan E, *et al*. A new family with transportinopathy: increased clinical heterogeneity. *Ther Adv Neurol Disord* 2019 ; 12 : 1-7.
8. Vihola A, Palmio J, Danielsson O, *et al*. Novel mutation in *TNPO3* causes congenital limb-girdle myopathy with slow progression. *Neurol Genet* 2019 ; 5 : e337.
9. Pál E, Zima J, Hadzsiev K, *et al*. A novel pathogenic variant in TNPO3 in a Hungarian family with limb-girdle muscular dystrophy 1F. *Eur J Med Genet* 2019 ; 62 : 103662.



Afin de renforcer sa mission de promouvoir la recherche en myologie, la SFM distribue cette année un large éventail de prix destinés aux jeunes cliniciens et chercheurs.

Comme chaque année, le Prix Master récompensera un étudiant pour la qualité de son master 2 et contribuera au financement de sa thèse.

Les travaux des **jeunes chercheurs et médecins** seront valorisés lors des JSFM par la remise de prix dans les catégories "Communications Orales" et "Posters".

De nouveaux prix et les modalités de candidature sont à découvrir sur le site :

https://www.sfmyologie.org/prix/

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

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

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

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 47-8

Dominique Mornet

La xénogreffe : un outil performant !

Protocole pour mieux suivre l'évolution d'une dystrophie musculaire



Ancien DR2CNRS, PhyMedExp, Université de Montpellier, Inserm, CNRS, Montpellier 34295 Cedex 5, France.
domimornet@gmail.com

Résumé

Cette revue [1] résume de manière précise les protocoles à utiliser pour programmer une thérapie permettant de limiter l'évolution de divers types de dystrophies musculaires humaines. Pour cela, la revue souligne qu'il est particulièrement efficace de réaliser des xénogreffes. On aura ainsi accès à un îlot de muscle squelettique humain pathologique dont on pourra suivre le processus de réparation et de régénération dans un environnement musculaire. En règle générale, le protocole à suivre pour pratiquer une xénogreffe implique l'utilisation d'une souris hôte immunodéficiente dont le muscle est altéré dans un premier temps de manière à créer chez cet animal une niche pour la greffe de cellules humaines dystrophiques. Les méthodes de prélésions musculaires incluent les rayonnements ionisants (RX), les perturbations mécaniques (gel-dégel), et l'utilisation d'agents pharmacologiques myotoxiques (cardiotoxine). Le type de cellule humaine à intégrer au muscle murin lésé peut concerner aussi bien des myoblastes, des cellules satellites, des cellules souches pluripotentes induites, des mésangioblastes, ou des cellules immortalisées précurseurs du muscle ou d'autres lignées cellulaires multipotentes et la méthode d'administration sera intramusculaire de manière locale ou de manière systémique. De plus, des interventions pour favoriser le développement musculaire sont obtenues par l'exercice poussé, par la stimulation électrique, par injection de petites molécules synthétiques, de facteurs de croissance, de la myostatine et de divers inhibiteurs du TGF-β. Dans cette revue figure un vaste éventail de techniques disponibles pour aider les chercheurs dans la conception de futures expériences visant à créer des xénogreffes musculaires robustes chez les hôtes rongeurs. En résumé, il apparait que le champ des investigations concernant les xénogreffes est à encourager, non seulement en utilisant des méthodes bien établies, mais aussi en testant de nouvelles approches qui peuvent être applicables à diverses questions sur la biologie et la physiopathologie musculaire.

Commentaire

Le but de cette revue est de présenter un protocole général pour permettre d'observer, mais aussi de traiter des cellules musculaires humaines pathologiques (cas des dystrophies DMD ou FSHD) dans un environnement musculaire sain. Cela implique une sélection de souches hôtes de souris immunodéficiences capables de recevoir une greffe de cellules musculaires humaines dystrophiques, puis sur de telles candidates, de proposer les stratégies pour provoquer des blessures musculaires de manière à créer un environnement cellulaire susceptible de recevoir une greffe. Ensuite l'ensemble des cellules sélectionnables pour potentiellement réaliser une telle greffe, et les diverses stimulations qui furent tentées jusqu'à maintenant pour augmenter l'efficacité de la greffe. On parle alors de xénogreffes de muscles humains chez la souris qui fournissent ainsi un outil important et original pour l'étude de la physiologie et de la physiopathologie du muscle humain, ainsi que des tissus uniques sur lesquels tester la spécificité et efficacité des médicaments destinés à traiter des maladies humaines en général et des pathologies du muscle en particulier. Idéalement, les xénogreffes doivent représenter de nombreuses myofibres d'origine humaine parfaitement intégrées et stables au sein d'une zone définie du muscle hôte, et qui peuvent être ensuite isolées et étudiées sans contamination significative par le tissu hôte murin. Actuellement, des approches utilisant les iPSCs semblent prometteuses comme cellules modèles des dystrophies DMD ou FSHD [2] sur

Vignette © Pixabay

lesquelles effectuer diverses approches thérapeutiques. Cependant, il semble important de souligner, comme l'indiquent les auteurs de cette revue [1] que la xénogreffe est un outil de choix pour démontrer que la surexpression de DUX4, l'agent pathogène dans la FSHD, provoque de nombreux changements génétiques dans le muscle murin qui ne sont pas visibles dans un muscle FSHD humain. Ce dernier constat met en avant un intérêt majeur pour la xénogreffe comme un outil performant pour l'étude intégrée de diverses dystrophies musculaires.

Xenograft: a powerful tool! Protocol to better follow the evolution of muscular dystrophy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Mueller AL, Bloch RJ. Skeletal muscle cell transplantation: models and methods. *J Muscle Res Cell Motil* 2019 Aug 7 (sous presse).
2. Ortiz-Vitali JL, Darabi R. iPSCs as a platform for disease modeling, drug screening, and personalized therapy in muscular dystrophies. *Cells* 2019 Jan 3 ; 8(1). pii: E20.

Translational Research Summer School 2020!

We are delighted to announce that we are already beginning to make plans for our third Translational Research Summer School which will be held in July 2020 in Leiden, Netherlands.

European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases
Network Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD)

Building on the past two summer schools, both of which received excellent feedback, our residential course will furnish attendees such as researchers and clinicians with a well-rounded knowledge of the translational pathway. Attendees will also benefit from the very latest knowledge available in the neuromuscular community as this course is delivered by key stakeholder in the field.

Areas that were previously covered include…

- Neuromuscular diseases and current care and management practices
- Bench to bedside research
- Challenges for rare disease therapy development and networking solutions
- Tools of the trade for preclinical research.
- An introduction to TACT (TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics) and a TACT mock review session
- Introduction to clinical trials
- How the regulatory system works
- The Industry perspective on drug development for rare diseases
- Outcome measures used in clinical trials
- TREAT-NMD tools for clinical trials
- Biomarkers
- PROM development
- Post-marketing

To ensure a high-quality learning environment class sizes are kept deliberately small. With this in mind, we recommend applying promptly to ensure the maximum chance of successfully securing a place at our next Summer School.

We look forward seeing some of you in Leiden!

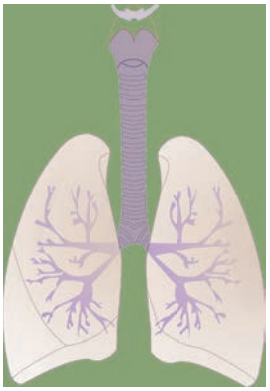
ern-euro-nmd.eu
@euro_nmd

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 49

Christian Réveillère[1-3]

Qualité de vie

Un prédicteur de mortalité dans l'insuffisance respiratoire sévère



Vignette (Crédit Wikipedia)

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

Résumé

Le but de cette étude [1] est de rechercher un éventuel lien entre la qualité de vie liée à la santé (QDVs) et la mortalité au sein d'une population de patients atteints d'insuffisance respiratoire sévère (IRS), ventilés quotidiennement de 5 h à 24 h (*Long-term mechanical ventilation* (LTMV) par ventilation invasive (VI) ou non invasive (VNI). Ces patients sont issus du registre norvégien LTMV. Sur 193 patients éligibles, 127 (65 %) acceptèrent de participer et 112 protocoles furent exploitables. Ces patients étaient atteints soit de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (29 %), de maladie neuromusculaire (MNM) (43 %), de syndrome obésité-hypoventilation (21 %), de maladie de la paroi thoracique (7 %). L'étude est prospective, sous forme de suivi de cohortes observationnelles sur 80 mois (2008-2014). Sur les 112 patients participants en 2008, 52 (46 %) étaient décédés en août 2014. Le taux de mortalité était le plus élevé chez les patients atteints de BPCO (75 %), suivis des patients atteints de MNM (46 %), syndrome d'hypoventilation de l'obésité (31 %) et maladie de la paroi thoracique (25 %). Après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation, le type de diagnostic, la comorbidité, l'ancienneté et le type de ventilation (VI/VNI) et sa durée quotidienne, il s'avère que plus le score de QDVs est élevé, plus le risque de mortalité est faible. Plus précisément se sont avérés protecteurs les scores élevés dans les domaines de QDVs suivants : fonctionnement physique, bien-être psychologique et fonctionnement social.

Commentaire

Deux types d'enseignement peuvent être tirés de cette étude. L'un concerne l'interprétation que l'on peut donner à son résultat principal : lien inverse entre la QDVs et la mortalité et l'autre en quoi la méthode adoptée, et notamment l'outil d'évaluation de QDVs, peut-être utile pour la pratique. Que la mortalité soit plus faible en situation de bien-être psychologique, participation sociale et fonctionnement physique accepté par les patients en dépit de leurs incapacités montre toute l'importance de repérer ce qui peut entraver un tel état : anxiété liée à la maladie en général et à l'égard de la gêne respiratoire en particulier, souffrance dépressive, fatigue, douleur, isolement social, non acceptation, passivité et glissement vers diverses complications... À l'inverse la situation de bien-être concerne certainement des patients actifs qui se prennent en charge et s'inscrivent facilement dans un programme d'éducation thérapeutique et projet de vie. Par ailleurs l'étude montre tout l'intérêt de l'utilisation clinique et régulière de l'outil d'évaluation utilisé : le questionnaire SRI (*Severe Respiratory Insufficiency*), outil spécifique de 49 items, libre de droit, construit par Windisch *et al*. [2], validé en langue anglaise ([3] et française [4], d'où sa forte présence dans la littérature internationale. Cet outil comporte sept domaines, outre les trois domaines cités : plaintes respiratoires, sommeil et symptômes associés, relations sociales, anxiété.

Quality of life: a predictor of mortality in severe respiratory failure

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Markussen H, Lehmann S, Nilsen RM, Natvig GK. Health-related quality of life as predictor for mortality in patients treated. *BMC Pulm Med* 2019 ; 19 : 13.
2. Windisch W, Freidel K, Schucher B, *et al*. The severe respiratory insufficiency (SRI) questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56 : 752-9.
3. Ghosh D, Rzehak P, Elliott MW, Windisch W. Validation of the English severe respiratory insufficiency questionnaire. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 408-15.
4. Cuvelier A, Lamia B, Molano LC, Muir JF, Windisch W. Groupe assistance ventilatoire (GAV) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). The French translation and cultural adaptation of the SRI questionnaire. A questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic respiratory failure and domiciliary ventilation. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 705-13.

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 50

Lu pour Vous

Clinique

Françoise Chapon

Score prédictif du risque de tachyarythmie ventriculaire dans les mutations du gène *LMNA*



CHU de Caen-Normandie, France. Centre de Compétences des Maladies neuromusculaires, Caen France.
francoise.chapon@unicaen.fr

Résumé

La manifestation clinique la plus fréquente des laminopathies (liées à une mutation dans le gène *LMNA*) est la cardiomyopathie dilatée arythmogène avec risque de mort subite (MS) par survenue de tachyarythmie ventriculaire (TAV). Le traitement préventif en est la mise en place d'un défibrillateur implantable (DI). La détection des sujets à risque est ainsi indispensable.

L'objectif de cette étude [1] était d'évaluer plus précisément le risque de MS par TAV afin de définir au mieux les indications du DI.

L'étude a porté sur une base de données de 839 patients, 660 du registre national français pour constituer l'échantillon d'analyse (ramené à 444 après application des critères d'inclusion et d'exclusion) et 179 provenant de cinq centres étrangers de cardiomyopathies pour former l'échantillon de validation, l'étude concernant pour les deux échantillons des patients âgés de plus de 16 ans à la première évaluation cardiaque entre janvier 2000 et juin 2017.

La méthodologie a été celle de l'établissement d'un modèle prédictif de risque de TAV fatale ou presque fatale définie ainsi 1/MS, 2/traitement approprié par ID, 3/ autres manifestations d'une TAV instable. Huit variables prédictives ont été retenues : âge, sexe masculin, mutations autres que faux-sens, bloc AV 1er degré, bloc AV supérieur à 1er degré, arythmie auriculaire, tachycardie ventriculaire non soutenue, fraction d'éjection du ventricule gauche. Le modèle mathématique utilisé est le modèle de régression multivariée de Fine-Gray (validation interne sur l'échantillon d'analyse par « bootstraping » sur 100 itérations) suivi d'une validation externe en utilisant l'échantillon de validation. Pour cette dernière, deux indicateurs ont été utilisés dans chacun des deux échantillons : l'index de confiance (*C-index*) et l'étendue d'étalonnage (*calibration scope*).

Enfin, les auteurs ont comparé leur modèle de prédiction de risque sur cinq ans avec celui d'une évaluation suivant les recommandations de référence actuellement appliquées. Les résultats indiquent que ce nouveau score de prédiction aurait ainsi permis en comparaison du score des recommandations établies antérieurement une meilleure évaluation des risques en évitant 1/une mort subite pour certains patients et 2/une implantation non nécessaire d'un défibrillateur pour d'autres patients.

© Pixabay.

Commentaire

Étude importante qui vient préciser les critères d'évaluation des risques de mort subite chez des patients âgés de plus de 16 ans atteints de laminopathies. En effet, les recommandations de *l'American College of Cardiology* et de *l'American Heart Association Heart Rhythm Society* ainsi que de *l'European Society of Cardiology* s'accordent sur l'indication d'implantation d'un défibrillateur chez les patients présentant deux ou plus facteurs de risque parmi les quatre suivants : sexe masculin, mutation non faux-sens, tachycardie ventriculaire non soutenue, fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 45 %. Les auteurs ont évalué davantage de critères et utilisé une méthode analytique très fiable pour valider leurs propos. Le reclassement des patients selon leurs critères a mis en évidence une meilleure prédiction du risque. Il faut souligner l'importance des cohortes analysées grâce au caractère international de l'étude. ◊

Risk prediction score for ventricular tachyarrhythmias in *LMNA* mutations

LIENS D'INTÉRÊT

F. Chapon fait partie des 109 co-auteurs du papier présenté.

RÉFÉRENCES

1. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, *et al.* Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019 ; 140 : 293-302.

m/s hors série n° 2, vol. 35, novembre 2019
DOI : 10.1051/medsci/2019179

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 51-4

Le réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires rares (EURO-NMD)

De sa constitution à ses premiers pas

Teresinha Evangelista[1,2]

> Il est bien établi que le nombre réduit de patients atteints d'une maladie rare (MR), la dispersion géographique de ceux-ci ainsi que le nombre réduit d'experts constituent des obstacles au diagnostic, à l'accès aux soins, à la recherche et au perfectionnement de l'expertise médicale. Pour surmonter ces obstacles, il est nécessaire de mettre en contact les experts du domaine et de mutualiser les ressources via des réseaux. Les réseaux européens de référence (ERNs), réseaux de professionnels de santé dispensant des soins hautement spécialisés, sont une initiative de la Commission Européenne (CE) visant à surmonter les problèmes liés aux MR et à améliorer l'accès au diagnostic, au traitement et aux soins pour les patients à travers l'Union Européenne. <

[1]Coordinatrice de l'EURO-NMD.
[2]Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
t.evangelista@institut-myologie.org

Création des réseaux européens de référence

La gestation des ERNs a été longue. Elle a nécessité plus de 10 ans. Ceci a débuté avec le groupe de travail sur les maladies rares [*Rare Diseases Task Force* (RDTF)] créé en 2004-2009. En 2005, le RDTF a publié les premières recommandations faisant référence aux ERNs : *Overview of Current Centres of Reference on rare diseases in the EU* (www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1198). Les travaux se sont poursuivis avec le « Comité d'experts » (2010-2013) puis le « Groupe d'experts » (à partir de 2014) sur les maladies rares de l'Union Européenne. La publication en mars 2011 de la directive européenne sur l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontières (*Cross-border healthcare directive*) a constitué une étape importante en vue de la création des ERNs [1]. Cette directive clarifiait les règles d'accès aux soins de santé dans un pays de l'UE différent du pays d'origine du patient et aussi les règles de remboursement des actes médicaux. En 2014, la Commission Européenne (CE) a publié les décrets d'application servant de cadre à la création des ERN [2, 3]. Selon ces derniers, les ERN sont *des « réseaux virtuels de prestataires de soins de santé hautement spécialisés en Europe qui visent à faciliter la discussion sur des maladies et affections complexes ou rares nécessitant un traitement hautement spécialisé, ainsi que des connaissances et des ressources concentrées »*. En mars 2017, 24 ERNs thématiques (*Tableau I*) ont officiellement été mis en place à Vilnius, dont l'ERN EURO-NMD, le réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires rares (MNM).

EURO-NMD, l'histoire

Les travaux en vue de l'établissement de l'ERN EURO-NMD ont débuté en 2013 avec l'organisation d'un workshop ENMC intitulé « Réseaux de référence européennes: recommandations et critères dans le domaine neuromusculaire » [4]. Parmi les décisions, il a été établi qu'EURO-NMD devrait être un réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires rares couvrant les maladies du motoneurone, celles du nerf périphérique, de la jonction neuromusculaire, du muscle et de la mitochondrie, le tout, aussi bien pour les cas pédiatriques qu'adultes (*Figure 1*). La structure de l'EURO-NMD a été affinée lors d'un deuxième atelier organisé à Newcastle en 2016, intitulé « *Workshop for the preparation of the Rare Neuromuscular Diseases ERN* ». Quatre groupes transversaux dédiés au diagnostic ainsi que des groupes de travail consacrés à la recherche, à l'éthique, à l'éducation et un comité consultatif de patients ont été inclus en plus des cinq groupes de travail sur les différents sous-groupes de maladies.

ERN	Thematic Area	Coordinator	Country
ERN BOND	Bone disorders	Dr Luca Sangiori	Italy
ERN CRANIO	Craniofacial anomalies and ear, nose and throat disorders	Prof Irene Mathijssen	The Netherlands
Endo-ERN	Endocrine conditions	Prof Alberto M. Pereira	The Netherlands
ERN EpiCARE	Epilepsies	Prof Helen Cross	UK
ERKNet	Kidney diseases	Prof Franz Schaefer	Germany
ERN-RND	Neurological diseases	Dr Holm Graessner	Germany
ERNICA	Inherited and congenital anomalies	Prof Rene Wijnen	The Netherlands
ERN LUNG	Respiratory diseases	Prof Thomas O.F. Wagner	Germany
ERN Skin	ERN on skin disorders	Prof Christine Bodemer	France
ERN EURACAN	Adult cancers (solid tumours)	Prof Jean-Yves Blay	France
ERN EuroBloodNet	Haematological diseases	Prof Pierre Fenaux	France
ERN eUROGEN	Urogenital diseases and conditions	Prof Christopher Chapple	UK
ERN EURO-NMD	ERN on rare neuromuscular diseases	Dr Teresinha Evangelista	UK > France
ERN EYE	ERN on eye diseases	Prof Hélène Dollfus	France
ERN GENTURIS	ERN on genetic tumour risk syndromes	Prof Nicoline Hoogerbrugge	The Netherlands
ERN GUARD-HEART	ERN on diseases of the heart.	Prof Arthur Wilde	The Netherlands
ERN ITHACA	ERN on congenital malformations and rare intellectual disability	Prof Jill Clayton-Smith	UK
MetabERN	ERN on hereditary metabolic disorders.	Prof Maurizio Scarpa	Germany
ERN PaedCan	ERN on paediatric cancer (haemato-oncology) ;	Prof Ruth Ladenstein	Austria
ERN RARE-LIVER	ERN on hepatological diseases.	Prof David Jones	UK
ERN ReCONNET	ERN on connective tissue and musculoskeletal diseases	Prof Marta Mosca	Italy
ERN RITA	ERN on immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases	Prof Andrew Cant	UK
ERN TRANSPLANT-CHILD	ERN on Transplantation in Children	Dr Paloma Jara Vega	Spain
VASCERN	ERN on Rare Multisystemic Vascular Diseases ;	Prof Guillaume Jondeau	France

Tableau I. ***Les 24 ERNs.***

La première année d'activité – ce qui a été réalisé, ce qui manque

Les MNM touchent collectivement environ 500 000 citoyens de l'UE et entraînent des coûts importants pour les familles et les systèmes de santé. L'EURO-NMD regroupe 61 établissements de santé impliqués dans les MNM et répartis dans 14 états membres, ainsi que de nombreuses organisations de patients très actives. L'EURO-NMD repose sur trois piliers principaux : le soin, l'éducation et la recherche. Différents groupes de travail (*Figure 2*) visent la mise au point, l'harmonisation et la mise en place des meilleures pratiques cliniques et diagnostiques, améliorant ainsi la qualité et l'équité des soins dans les États membres tout en luttant contre l'errance diagnostique.

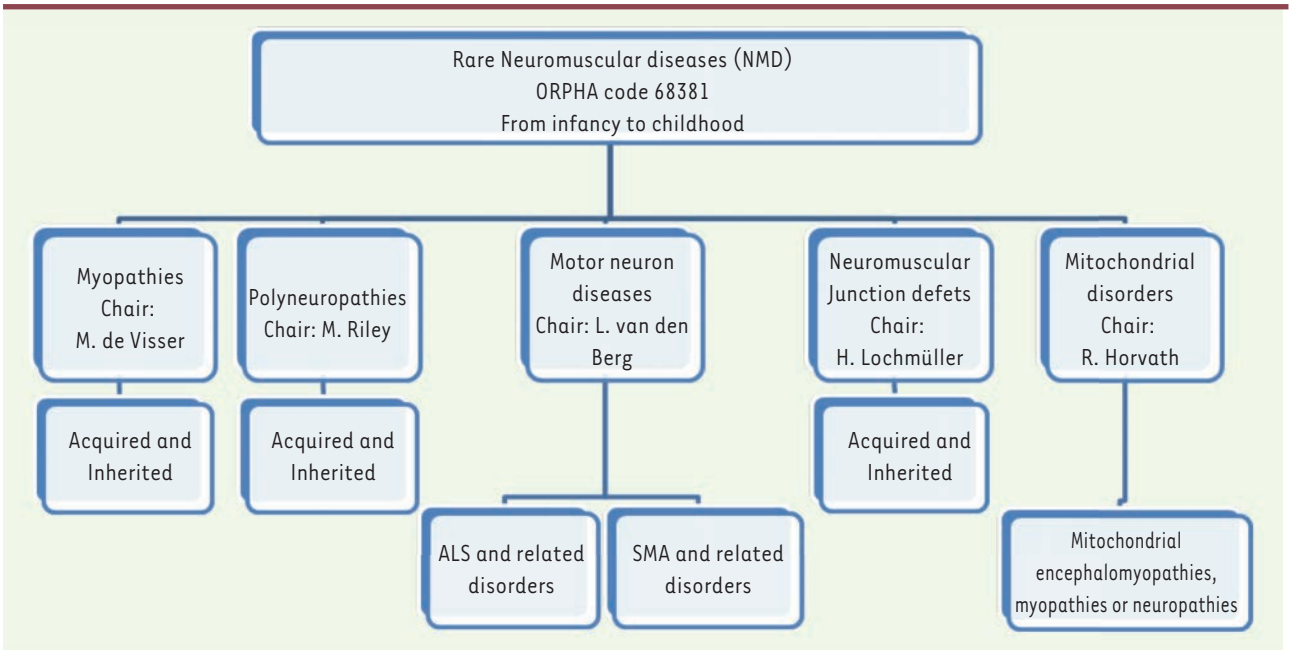


Figure 2. ***Maladies rares couvertes par l'ERN EURO-NMD.***

L'EURO-NMD a trois ans d'existence. Malgré quelques turbulences liées aux incertitudes du Brexit, nous avons atteint certains de nos principaux objectifs. La coordination de l'ERN est désormais basée en France, à l'Institut de Myologie de Paris.

L'EURO-NMD a rassemblé et analysé les informations existantes sur les MNM et a dressé une carte des compétences existantes en Europe. Ces travaux sont documentés sur son site web mis en place en juin 2017 (https://ern-euro-nmd.eu/). Dans le cadre de ses objectifs, EURO-NMD a établi des interactions étroites avec d'autres ERN, tels que l'ERN pour les maladies neurologiques rares (ERN RND) et des interactions privilégiées avec les sociétés savantes, en particulier l'Académie Européenne de Neurologie et la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique. Ces partenariats évitent la duplication d'efforts dans des domaines tels que la formation et l'élaboration de recommandations. Ils renforcent la capacité de fournir de meilleurs soins à nos patients et, parallèlement, sensibilisent cliniciens et tous autres acteurs pouvant être intéressés par les activités de l'ERN.

L'une des principales missions du coordonnateur et de son secrétariat est de créer un ERN performant. Pour cela, nous collaborons et interagissons avec les 61 centres appartenant à l'ERN et avec le comité consultatif des patients *(PAB, for Patient Advisory Board)*. Différents groupes de travail ont été formés et ont défini leurs objectifs : rassembler, approuver et élaborer des recommandations et des procédures ; déployer des activités de formation et participer à des projets de recherche. L'une des principales réalisations concernant les activités pédagogiques a été l'organisation en juillet 2018 et juillet 2019 de la première et deuxième école consacrée à la recherche translationnelle dans les maladies neuromusculaires (*Neuromuscular Translational School*). Cette école d'été a été créée pour les chercheurs et cliniciens intéressés par la recherche translationnelle et se fait en partenariat avec l'Alliance TREAT-NMD (http/www.Treat-nmdEut/) en attendant que pareillement à l'école d'été organisée à Paris par l'Institut de myologie, « *Myology summer school* », elle devienne un événement unique dans le domaine neuromusculaire. Par ailleurs, et toujours au niveau de l'éducation, l'EURO-NMD a commencé à organiser une série de webinaires thématiques destinés à diffuser les connaissances sur les maladies rares neuromusculaires auprès des cliniciens et des patients.

L'EURO-NMD est partenaire de deux projets financés par le programme Horizon 2020 de l'Union Européenne à savoir *Share4 Rare* et *Solve-RD*. Le projet *Share4 Rare* vise à développer une plateforme informatique d'intelligence collective pour les patients et leurs familles, tandis que *Solve-RD* est un projet visant à diagnostiquer les patients atteints de maladies rares avec des techniques génétiques les plus récentes. L'EURO-NMD est également l'un des bénéficiaires du programme conjoint européen sur les maladies rares « *Rare Disease European Joint Programme Cofound* (EJP) ».

Le parcours de soins du patient est particulièrement important au sein de l'Euro-NMD. Il s'agit du temps qui s'écoule entre le moment où le patient est dirigé vers l'ERN et l'émission d'un compte rendu de sortie. Les patients sont référés vers l'ERN par leur médecin traitant et un panel d'experts est organisé pour évaluer le cas clinique (consultation électronique). Pour les consultations en ligne, les ERNs disposent d'une plateforme Web sécurisée, le système de gestion clinique des patients (CPMS), fourni par la CE. Le CPMS permet aux médecins à l'intérieur et à l'extérieur du réseau ERN d'inscrire des patients afin d'ob-

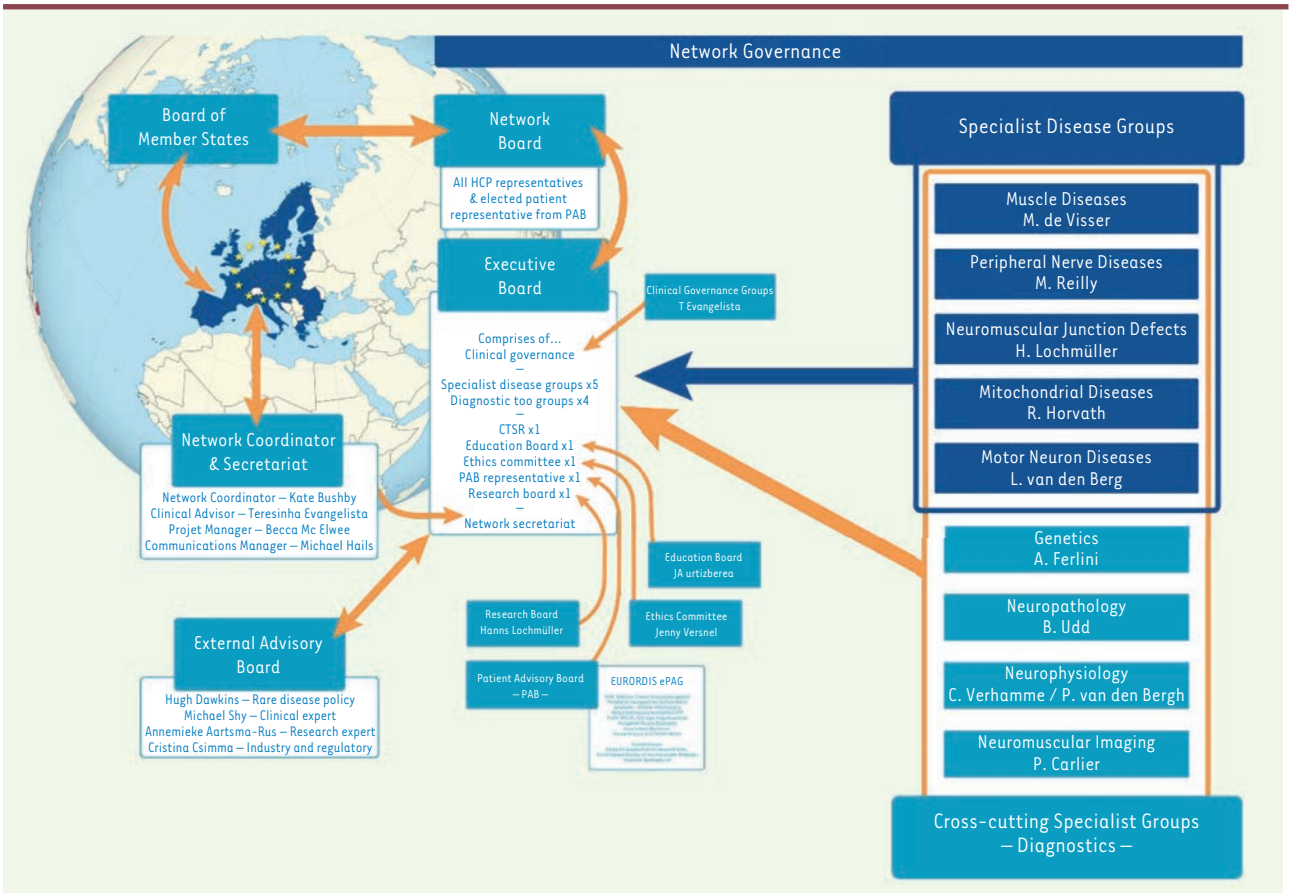


Figure 2. ***Gouvernance de l'ERN EURO-NMD.***

tenir, de la part d'experts européens hautement spécialisés des conseils en matière de diagnostic, de soins et de thérapies innovantes. Malheureusement, l'utilisation du CPMS s'est heurtée à des obstacles juridiques notamment en matière de responsabilité médicale. Nous avons demandé à la CE que ce cadre juridique soit mieux défini. Une grande partie de notre travail a été consacrée à l'interaction avec la CE par le biais du « groupe de coordinateurs des ERNs » ; le « comité consultatif informatique » et le « groupe de travail sur les soins de santé transfrontaliers et de continuité des activités ». Depuis sa création, l'EURO-NMD fait partie du conseil consultatif en informatique. Nous avons beaucoup aidé avec notre expertise en fournissant des conseils pour le développement des différentes plateformes informatiques liées aux ERN (*ERN Collaborative Platform* et le CPMS). Grâce à notre interaction avec la CE, nous avons aussi contribué à l'élaboration de documents essentiels au fonctionnement des ERNs tels que les formulaires de consentement. Nous avons apporté des contributions dans des domaines tels que la définition de l'ensemble des données à collecter pour les consultations électroniques ; les méthodologies pour produire ou approuver les lignes directrices ou l'appel à l'adhésion de nouveaux membres et la reconnaissance des ERN dans les systèmes de santé nationaux.

Nous avons encore un long chemin à parcourir, à commencer par une clarification politique et juridique du rôle des centres britanniques une fois que le Royaume-Uni aura quitté l'UE. ◊

European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases (EURO-NMD). The history behind its constitution and the first steps

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. OJ L 88, 4.4.2011, p. 45-65.
2. 2014/286/EU: Commission Delegated Decision of 10 March 2014 setting out criteria and conditions that European Reference Networks and healthcare providers wishing to join a European Reference Network must fulfil Text with EEA relevance. OJ L 147, 17.5.2014, p. 71-78.
3. 2014/287/EU: Commission Implementing Decision of 10 March 2014 setting out criteria for establishing and evaluating European Reference Networks and their Members and for facilitating the exchange of information and expertise on establishing and evaluating such Networks Text with EEA relevance. OJ L 147, 17.5.2014, p. 79-87.
4. Evangelista T, van Engelen B, Bushby K. 200th ENMC International Workshop "European reference networks: recommendations and criteria in the neuromuscular field", 18-20 October 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 537-45.

TIRÉS À PART

T. Evangelista

médecine/sciences 2019 ; 35 (hors série n° 2) : 55-9

Le colloque annuel de la FSHD Society s'invite à Marseille

Frédérique Magdinier[1*], Karine Nguyen[1,2], Shahram Attarian[1,3,4]

> Les 19 et 20 juin 2019, la conférence internationale sur la recherche dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) a eu lieu à Marseille. La rencontre rassemblant 180 participants, médecins, scientifiques et patients était organisée au Palais du Pharo à Marseille. Ce site historique emblématique surplombant le Vieux Port et faisant face à Notre Dame de la Garde a été construit dans la seconde moitié du XIXe siècle par Napoléon III pour son épouse, l'impératrice Eugénie. <



[1]Aix Marseille Univ, Inserm, MMG, Marseille Medical Genetics, Marseille, France.
[2]Département de génétique Médicale, Hôpital de la Timone, Marseille, France.
[3]Centre de référence pour les maladies neuromusculaires et la SLA, Hôpital de la Timone, Marseille, France.
[4]Filnemus, Filière Neuromusculaire.
frederique.magdinier@univ-amu.fr

Depuis 1994, la conférence annuelle organisée par l'association américaine FSH Society a toujours été un moment privilégié pour la communauté des chercheurs et cliniciens travaillant sur la FSHD. Les échanges qui s'y déroulent ont largement contribué à faire avancer la recherche dans cette maladie et permis l'émergence de découvertes fondamentales, tant sur les bases génétiques de la FSHD, les mécanismes moléculaires associés, que sur le développement et le partage de modèles cellulaires et animaux, l'identification de cibles thérapeutiques, et plus récemment, vers le développement d'essais cliniques.

La conférence annuelle FSHD s'est donc tenue exceptionnellement en Europe. Un choix destiné à souligner la contribution majeure de nombreux centres européens de recherche dans la compréhension de cette maladie. Le comité scientifique s'est efforcé de proposer un programme alliant recherche fondamentale et recherche clinique. Ceci afin de renforcer leurs liens mutuels, indispensables dans la perspective de développement de thérapies ciblées. Ces thérapies nécessitent plus que jamais une recherche intégrée partant du patient, une connaissance complète des caractéristiques cliniques de la FSHD, de l'histoire naturelle de la maladie, de sa progression et des corrélations génotype-phénotype pour une meilleure prise en charge.

Le congrès a réuni plus de 180 participants venus des cinq continents. Cinquante-deux présentations orales et plus de trente-cinq communications affichées ont été réparties en dix sessions scientifiques. Ces deux journées consacrées à la recherche ont été précédées par la première réunion internationale des associations de patients atteints de FSHD. Cette réunion qui a été résumée par Mark Stone, le directeur général de la *FSH Society* à l'ouverture du congrès, a été l'occasion de réunir les représentants de patients de onze nations différentes, dont six pays européens mais aussi du Brésil, de Chine, des États-Unis, d'Israël et du Japon, l'ensemble totalisant treize associations de patients.

L'introduction du congrès a été marquée par le témoignage de deux patients français atteints de myopathie FSH, Pierre Laurian et Marie Martine Fleck. Grâce à une courte vidéo de Pierre Laurian, disponible en ligne, les participants ont pu se plonger au cœur de la vie d'un patient qui livre avec simplicité les difficultés de son quotidien. Les deux intervenants ont ensuite pris la parole à tour de rôle pour livrer à l'assemblée ce que représente le fait de vivre avec une FSHD et la façon dont ils luttent contre leur maladie.

Deux séances plénières ont ouvert la première et la deuxième journée des sessions scientifiques. Lors de la première conférence, le Pr Michel Fardeau a remémoré les travaux pionniers de Landouzy et Dejerine qui ont décrit en 1884 le premier cas « d'atrophie musculaire progressive de l'enfant », comme une affection du système musculaire débutant généralement au cours de l'enfance par une atteinte des muscles de la face, sans altération du système nerveux, et qui doit être dissociée de l'atrophie musculaire progressive myélopathique de l'adulte, travaux publiés en 1885 dans « Revue de médecine » sous le titre de « myopathie atrophique progressive ; myopathie sans neuropathie

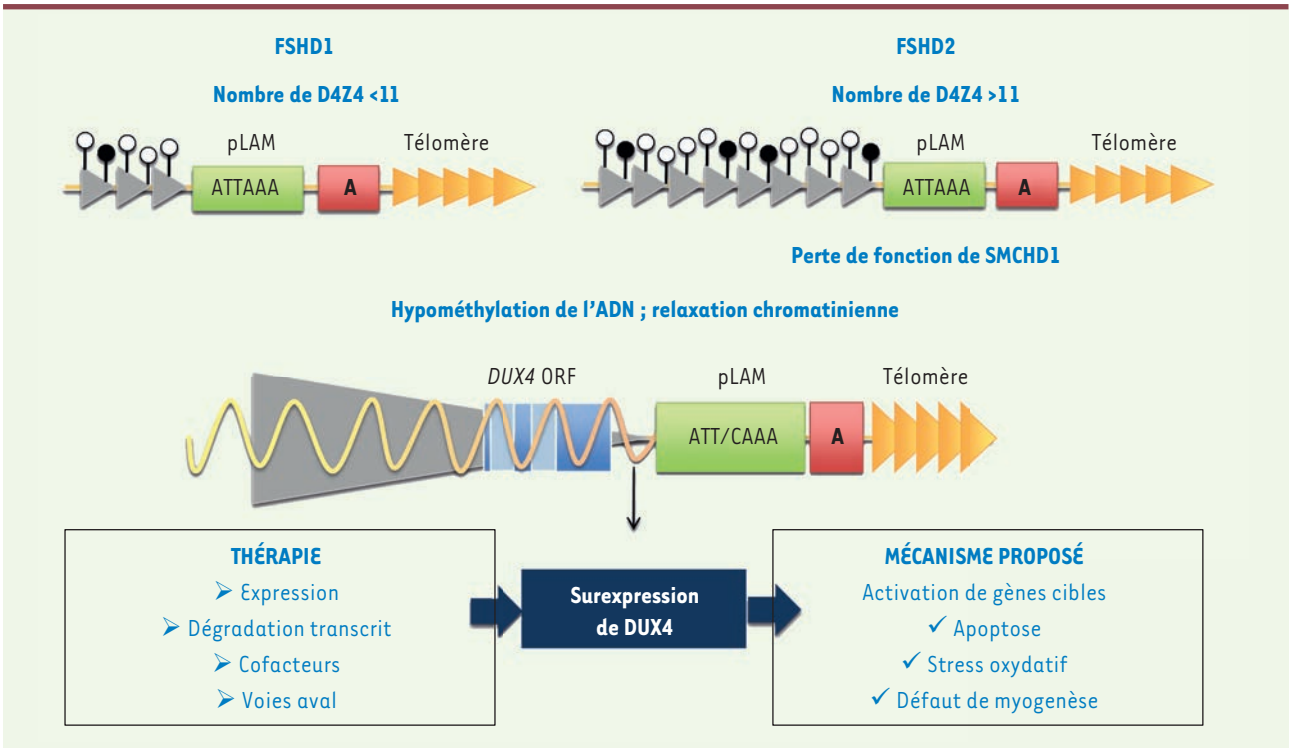


Figure 1. ***Représentation schématique du locus subtélomérique 4q35.*** Les répétitions D4Z4 (représentées par des flèches grises) sont situées à une distance d'environ 20 kb du télomère, à l'extrémité du bras long du chromosome 4q (flèches jaunes). Dans la population générale, le nombre de ces répétitions est supérieur à 10 et varie de 11 à environ 100. Chez les patients atteints de FSHD1, le nombre de D4Z4 est réduit en dessous d'un seuil de 11 unités. Ce raccourcissement se produit principalement sur les haplotypes de type A, qui sont caractérisés par la présence d'une séquence de 260 bp appelée pLAM contenant un site de polyadénylation. Dans la FSHD2, le nombre de répétitions D4Z4 est supérieur à 11 copies et environ 80 % de ces patients portent une mutation du régulateur chromatinien *SMCHD1*. La FSHD est caractérisée par une diminution de la méthylation des répétitions D4Z4. Le modèle actuel prévalent pour expliquer la pathogenèse associe cette baisse de méthylation à une relaxation de la chromatine et une surexpression du facteur de transcription DUX4 codé par la dernière répétition. Les conséquences biologiques de surexpression de DUX4 sont indiquées de même que les perspectives thérapeutiques visant à corriger cette expression ectopique et le phénotype musculaire.

débutant d'ordinaire dans l'enfance, par la face » (Landouzy et Dejerine, 1885). L'intervention du Pr Fardeau a été suivie par une présentation du Pr Nicolas Lévy (département de Génétique Médicale du CHU de la Timone) qui a présenté l'état des connaissances concernant la génétique de la FSH, de l'identification du locus 4q35 au début des années 1990 jusqu'à l'identification plus récente du gène *SMCHD1* et à de nombreux variants du locus 4q35 découverts en particulier grâce à la technique du peignage moléculaire.

Le deuxième jour, Brad Cairns (*Utah Medical School*), a présenté les travaux novateurs de son équipe sur le rôle physiologique du gène *DUX4* comme « activateur du programme d'expression des gènes du zygote ». Cette étape très précoce du développement est nécessaire au déclenchement du programme génétique qui transforme un zygote composé de quatre cellules en embryon au cours des étapes très précoces de l'embryogenèse. De la même façon, M. Percharde (*MRC, Imperial College,* Londres) a décrit au cours de la session consacrée au rôle de DUX4, le rôle physiologique de ce facteur de transcription chez la souris (*Dux*) au cours des étapes initiales de l'embryogenèse, au stade 2 cellules chez la souris où Dux active l'expression des rétrotransposons de type Line et la production d'ARNs capables de s'associer à KAP1 et à la nucléoline pour supprimer l'expression de *Dux*.

Phénotype clinique, corrélations génotype-phénotype et épigénétique

Au cours de la première session dédiée aux aspects cliniques de la maladie, les spécificités du phénotype clinique de la FSHD infantile, l'histoire naturelle de la maladie dans ce sous-groupe de patients, dont 14 % surviennent *de novo*, les atteintes systémiques et leurs implications dans l'inclusion de ces patients dans des essais cliniques ont été présentés (N. Voermans, Radhoud UMC). J. Ijspeert du même centre a montré à l'aide de vidéos comment différentier les patients atteints d'une dyskinésie scapulaire d'origine musculaire d'une atteinte neurologique. S. Sacconi (Université Côte d'Azur) a décrit une augmentation de la fréquence

de certaines pathologies cutanées dans la FSHD, avec cependant aucune corrélation entre ces atteintes et la sévérité de l'atteinte musculaire. C. Hangül (*Akdeniz University*) a évalué l'effet des œstrogènes et autres hormones sur les atteintes faciales grâce à un scan 3D du visage et corrélé les niveaux d'atteinte faciale à la sévérité du phénotype et au statut hormonal avec une corrélation significative pour 38 patients. Egalement et afin de tester l'effet des hormones dans cette pathologie, F. Moretti (Rome) a présenté la capacité de régénération de péricytes humains implantés chez la souris et confirmé l'effet protecteur des œstrogènes qu'elle avait décrit *in vitro*, vis à vis de la toxicité induite par la surexpression de *DUX4*.

Les difficultés à établir une corrélation génotype-phénotype ont été soulevées lors de plusieurs présentations. M. Kupiers (*Leiden University Medical Center*) a illustré la difficulté à corréler les différents haplotypes définis comme permissifs avec la maladie. C. Bettio (Université de Modène) a également illustré ce point sur la base d'une analyse de 1 703 patients grâce à la classification CCEF (*Comprehensive Clinical Evaluation Form*) et a montré la grande variabilité phénotypique entre patients avec 45 % des patients ne présentant pas d'atteinte faciale. Comme souligné ensuite par G. Ricci (Université de Modène) et L. Ruggiero (Université Federico II), cette classification, qui doit être validée dans des études longitudinales, peut aider à comprendre la complexité génétique et épigénétique de cette maladie et la variabilité de son histoire naturelle [1].

Faisant suite aux recommandations du congrès de l'ENMC qui s'est tenu fin 2016 [2], K. Mul (Radboud UMC) a dressé un état des lieux des bases de données et des 13 registres nationaux déjà recensés pour la FSH. L'exposé de tous ces travaux souligne la nécessité de prendre en compte l'ensemble des éléments en notre possession pour établir des corrélations génotype-phénotype dans cette pathologie. De plus, l'harmonisation des données recueillis dans les registres devrait permettre à terme une meilleure exploitation des données cliniques et moléculaires, en particulier dans la perspective d'essais cliniques.

De longue date, les changements épigénétiques ont été associés à la FSH (*Figure 1*). L'analyse de la méthylation d'une large cohorte de patients atteints de FSHD1 montre une corrélation entre le nombre de répétitions D4Z4 et la méthylation de la séquence de polyadénylation située en aval du dernier D4Z4 (G. Deidda, *Institute of Cell Biology and Neurobiology*). Dans une étude portant sur 59 individus de neuf familles répartis sur trois générations, P. Lunt (*Bristol University*) a discuté la possibilité d'une empreinte parentale dans la FSH, avec une survenue plus précoce et une hypométhylation plus marquée lorsque l'anomalie génétique est héritée de la mère. Des mutations de *SMCHD1* ont été associées à la FSHD de type 2 mais aussi à un autre syndrome sans similitude avec la FSHD, le syndrome arhinie-microphtalmie de Bosma (BAMS). Dans ces deux pathologies, une hypométhylation de D4Z4 a été mise en évidence. RJLF. Lemmers (*Leiden University Medical Center*) a discuté la nécessité de corréler la présence d'une mutation de *SMCHD1* à un changement de méthylation de D4Z4 pour la validation fonctionnelle de ces mutants [3]. M. Blewitt (*The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research*) a présenté la structure cristallographique de la protéine SMCHD1 et identifié différents résidus critiques pour l'association de la protéine à l'ADN ou à la chromatine, dont certains mutés chez les patients FSHD2. De plus, parmi les processus épigénétiques associés à la FSHD, J.D. Robin (département de Génétique de Marseille) a montré que l'organisation tridimensionnelle de l'allèle pathogène est altéré dans les cellules de patients FSHD1 et FSHD2 porteurs de mutations de *SMCHD1* indiquant un lien entre modification épigénétique du locus et formation de boucles chromatiniennes à ce locus [4].

Le phénotype musculaire de la FSHD

Plusieurs études ont illustré les travaux menés grâce à la résonance magnétique nucléaire (RMN). S.J. Tapscott (*Fred Hutchinson Cancer Research Center*) a présenté une étude récente basée sur l'utilisation de biopsies à l'aiguille guidées par RMN et une analyse histologique et transcriptomique des tissus prélevés [5]. Cette technique qui permet un suivi longitudinal des patients montre une réponse inflammatoire, des modifications de la matrice extracellulaire et une augmentation des immunoglobulines. Dans une étude pilote chez 22 patients, B. van Engelen (Radhoud UMC, Leiden) a montré une bonne corrélation entre évaluation clinique, section musculaire et sévérité de la maladie. Chez 25 patients, E. Salort-Campana (CHU de la Timone) a présenté une méthode d'évaluation de l'infiltration adipeuse qui corrèle avec la sévérité de la maladie. Sur la base de ses travaux, elle a présenté une méthode de segmentation semi-automatisée permettant une meilleure évaluation des atteintes musculaires. Dans une 3e étude de 30 patients chinois portant sur l'évaluation de huit régions du corps, W. Zhu (*Fudan University*) a montré une bonne corrélation entre mesures en RMN et l'évaluation de la sévérité.

L'ensemble de ces travaux positionne favorablement la RMN comme un outil visant à déterminer de nouveaux biomarqueurs de la FSHD, pour la caractérisation, le suivi des patients et à terme l'évaluation du bénéfice de thérapies ou en particulier comme l'a illustré M. Montforte (*Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS*) dans les phases actives de progression de la maladie, avant la perte musculaire.

De plus, certaines études fonctionnelles ont révélé que la mesure de force de flexion du genou était un outil de suivi performant, en accord avec des études antérieures suggérant une atteinte précoce des muscles ischio-jambiers dans la FSHD. J. Han (*University of California Irvine*) a décrit un nouvel outil d'évaluation fonctionnelle des membres supérieurs, permettant de mesurer l'évolution de la faiblesse des membres supérieurs en

fonction de l'amplitude du mouvement des épaules [6]. Cette même équipe a décrit un test fonctionnel mesurant le temps nécessaire au passage de la position en décubitus dorsal à la position assise, utile au suivi des patients. K. Mul a décrit l'élaboration d'une échelle de mesure de 159 mesures d'activité et évalué cette échelle chez 47 individus cliniquement sains et les données cliniques d'environ 500 patients de trois pays (Pays-Bas, France et Royaume-Uni) dans la perspective d'étendre cette échelle à d'autres pays. Ces travaux soulignent la nécessité d'élaboration de tests fonctionnels fiables pour évaluer l'évolution des patients FSHD.

Expression de DUX4, modèles cellulaires et animaux

Deux sessions ont été consacrées aux travaux dédiés à l'étude des mécanismes de la maladie et plus particulièrement au rôle de DUX4 considéré comme acteur majeur de la survenue de la pathologie. L. Hayward (*University of Massachusetts Medical School*) a présenté une modélisation *in vitro* de la myogenèse à partir de cellules souches pluripotentes induites de patients présentant une survenue précoce ou tardive de la maladie qui montre une activation des cibles de *DUX4* dans les étapes précoces de la différenciation.

En cherchant à évaluer l'impact du stress oxydatif et génotoxique dans la FSHD, M. Sasaki Honda (*Kyoto University*) a montré une influence de ceux-ci sur l'expression de *DUX4*. Également, A. Karpukhina (*Lomonosov Moscow State University*, Russie) a montré que l'induction de *DUX4* dans la lignée MB136-iDUX4 de myoblastes humains, se traduit par une augmentation du stress oxydatif et altère le processus de myogenèse. En accord avec ces résultats sur le stress oxydatif, A. de Simone (*University of Massachusetts Medical School*) a montré que DUX4 induit une délocalisation des mitochondries selon un mécanisme dépendant de l'acide hyaluronique. De plus, réduire l'expression de *DUX4* permet de réduire le stress oxydatif et les défauts membranaires des cellules FSHD (Y.W. Chen, *Children's National Hospital*).

M. Panamorova (*King's College*, Londres) a présenté ses résultats sur la diminution d'un nouveau facteur de transcription et montré que la réexpression de ce facteur était capable de restaurer la prolifération et la différentiation de myoblastes FSHD. A. Greco (Radhoud UMC, Leiden) a montré une augmentation des marqueurs d'inflammation TNFα dans la FSHD, susceptibles de signer une réponse inflammatoire de l'atteinte musculaire. N. Saad (*Nationwide Children's Hospital, Columbus*) a identifié un micro-ARN capable d'inhiber *DUX4* et de limiter les effets délétères de son expression *in vitro*, sur des cellules mais aussi *in vivo*, dans un modèle murins d'induction de *DUX4*.

Plusieurs autres modèles animaux de surexpression de *DUX4* ont aussi été présentés. P. Jones (Université de Reno) a décrit le phénotype musculaire d'un modèle d'induction d'expression de *DUX4* et l'accumulation de défauts dépendant de cette surexpression. Les travaux présentés par J. Chamberlain (*Washington University*) utilisant un modèle d'expression de *DUX4* placé sous dépendance de son propre promoteur montre un phénotype musculaire caractérisé par la présence de fibres angulaires et ramifiées et un profil d'expression similaire à celui décrit par l'équipe de P. Jones. En étudiant les étapes précédant l'apparition d'un phénotype musculaire après transduction de *DUX4* dans des cellules musculaires grâce à un vecteur AAV, P. Gregorevic (*University of Melbourne*) a montré une baisse de l'activité contractile dans la FSHD, à partir d'organoïdes musculaires.

Développement thérapeutique et essais cliniques

La mise au point de thérapies dans la FSHD progresse et différents essais cliniques en cours et à venir ont été présentés. La plupart de ces essais ciblent l'expression de *DUX4*, son niveau de transcrit, ses cofacteurs et voies en aval, ou encore la croissance et la fonction musculaire (*Figure 1*).

O. Wallace (*Fulcrum Therapeutics*) a montré que les inhibiteurs de la p38 MAP kinase suppriment l'expression de *DUX4* et empêchent l'apoptose dans les myotubes FSHD. *Fulcrum Therapeutics* prévoit de réorienter le losmapimod, un inhibiteur p38alpha/beta vers des essais cliniques de phase II pour la FSHD d'ici la fin de l'année. R. Bloch (*Maryland University*) a présenté les résultats de greffes de cellules humaines dans un modèle murin et la production de muscles humanisés innervés [7]. Dans ce modèle comme dans le modèle présenté par F. Sverdrup (Université de Saint Louis), le phénotype musculaire et l'inflammation associés à la surexpression de *DUX4* peuvent être régulés par inhibition de la voie p38 [8]. J. De Maeyer (*Facio Therapies*) a présenté les résultats de criblage de molécules qui mesurent simultanément l'expression de *DUX4* et plusieurs paramètres phénotypiques dans les cellules musculaires primaires. Ce criblage a permis d'identifier les voies p38 et CK1 comme voies susceptibles de supprimer l'expression de *DUX4*.

L. Wallace (*Nationwide Children's Hospital, Columbus*) a présenté une approche de thérapie anti-*DUX4* à base d'ARNs interférents tandis que R. Maruyama (Université d'Alberta), a fait état de la capacité des gapmers modifiés à réduire sélectivement et efficacement les niveaux de transcrits *DUX4* dans les myotubes FSHD et le modèle souris FLEX-DUX4.

D. Gabellini (*IRCCS San Raffaele Scientific Institute*, Milan) a décrit un nouveau processus de régulation de D4Z4 dépendant d'un long ARN non codant, DBE-T et décrit la possibilité de moduler pharmacologiquement cette voie de régulation. De même, CD. Sarsons de la société Resverlogix a décrit une nouvelle classe de modulateurs épigénétiques (BETi) capables de moduler les processus épigénétiques conduisant à l'expression de *DUX4* tandis que M. Kyba (*University of Minnesota*) a rapporté que l'expression de *DUX4* entraînait une augmentation massive de l'histone acétylée H3 et a

montré qu'un nouvel inhibiteur de l'acétyltransférase p300/CBP inhibait l'expression de *DUX4* dans les myoblastes FSHD.
J. Statland (*University of Kansas Medical School*) a enfin présenté des données sur l'augmentation de la dose dans le cadre d'une étude de phase 2 en cours sur l'ACE-083, un inhibiteur de la myostatine et autres régulateurs négatifs de la croissance musculaire qui montrent une augmentation du volume musculaire et une diminution de la fraction graisseuse musculaire.

Conclusion

Dans leur grande majorité, les travaux présentés lors de ce colloque illustrent la nécessité d'une caractérisation complète des patients dans leur diversité phénotypique, la nécessité d'identifier des biomarqueurs sensibles pour le suivi longitudinal des patients et l'efficacité des essais cliniques à venir mais aussi la nécessité de se reposer sur des registres harmonisés à l'échelle internationale afin de préparer ces essais cliniques. ◊

Marseille welcomes the FSHD Society International Research Conference

REMERCIEMENTS

Le meeting a pu être organisé grâce au soutien financier de Acceleron Pharma, AFM-Telethon, Bulien Family and Friends, Chris Carrino Foundation for FSHD, Filnemus, Friends of FSH Research, FSHD Society, Fulcrum Therapeutics, Genomic Vision, Muscular Dystrophy Association USA, Muscular Dystrophy UK, the U.S. National Institutes of Health, Wellstone Center for FSHD Research, and the University of Nevada Reno School of Medicine.

Nous remercions également le laboratoire Marseille Medical Genetics (MMG, U1251) ; l'Inserm ; l'institut GIPTIS (Genetics Institute for Patients, Therapies, Innovation and Science) ; le Département de génétique Médicale et le Centre de Référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, Hôpital de la Timone, Marseille.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Ricci G, Cammish P, Siciliano G, *et al.* Phenotype may predict the clinical course of facioscapolohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2019 ; 59 : 711-3.
2. Mul K, Kinoshita J, Dawkins H, *et al.* 225th ENMC international workshop: a global FSHD registry framework, 18-20 November 2016, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2017 ; 27 : 782-90.
3. Lemmers R, van der Stoep N, Vliet PJV, *et al.* SMCHD1 mutation spectrum for facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2 (FSHD2) and Bosma arhinia microphthalmia syndrome (BAMS) reveals disease-specific localisation of variants in the ATPase domain. *J Med Genet* 2019 ; 56 : 693-700.
4. Gaillard MC, Broucqsault N, Morere J, *et al.* Analysis of the 4q35 chromatin organization reveals distinct long-range interactions in patients affected with facio-scapulo-humeral dystrophy. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 10327.
5. Wang LH, Friedman SD, Shaw D, *et al.* MRI-informed muscle biopsies correlate MRI with pathology and DUX4 target gene expression in FSHD. *Hum Mol Genet* 2019 ; 28 : 476-86.
6. Hatch MN, Kim K, Kurillo G, *et al.* Longitudinal study of upper extremity reachable workspace in fascioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2019 ; 29 : 503-13.
7. Mueller AL, O'Neill A, Jones TI, *et al.* Muscle xenografts reproduce key molecular features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Exp Neurol* 2019 ; 320 : 113011.
8. Oliva J, Galasinski S, Richey A, *et al.* Clinically advanced p38 inhibitors suppress DUX4 expression in cellular and animal models of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 2019 ; 370 : 219-30.

TIRÉS À PART
F. Magdinier

Membres du comité scientifique
June Kinoshita, Lexington, USA & Jamshid Arjomand, San Diego, USA, FSH Society
Dr. Frédérique Magdinier, MMG, Marseille ; Pr. George Padberg, Radboud UMC , Nijmegen, Pays Bas

Sessions scientifiques et modérateurs des sessions
Session 1 : The FSHD clinical phenotype. George W. Padberg, Nijmegen, Pays Bas & Peter Lunt, Bristol, Royaume Uni
Session 2 : Genetics and molecular findings for genotype-phenotype correlations and genetic diagnostics. Rossella Tupler, Modena, Italie & Meena Upadhyaya, Cardiff, Royaume Uni
Session 3 : Molecular mechanisms, DUX4, downstream targets, other players. Peter Zammit, London, Royaume Uni & Michael Kyba, Minneapolis, USA
Session 4 : Molecular mechanisms and animal models. Alexandra Belayew, Mons, Belgique & Scott Q. Harper, Columbus, USA
Session 5 : DNA methylation and epigenetics. Marnie Blewitt, Melbourne, Australie & Frédérique Magdinier, Marseille, France
Session 6 : Muscle pathology and imaging. Giorgio Tasca, Rome, Italie & Rabi Tawil, Rochester, USA
Session 7 : Natural History. Sabrina Sacconi, Nice, France & Karlien Mul Nijmegen, Pays Bas.
Session 8 : Registries. Sabrina Sacconi, Nice, France
Session 9 : Therapeutic intervention. Stephen J. Tapscott, Seattle, USA & Fran Sverdrup, St. Louis, USA
Session 10 : Clinical evaluation, outcome measures and clinical trial readiness. Jeffrey Statland, Kansas City, USA & Baziel van Engelen Nijmegen, Pays Bas.

Agenda

2019

Journées Annuelles de la Filière FILNEMUS
3-4 décembre 2019 (Paris, France) — www.filnemus.fr

Téléthon
6-7 décembre 2019 (partout en France) — www.afm-telethon.fr

6th TREAT-NMD International Conference
9-11 décembre 2019 (Leiden, Pays-Bas) — https://treat-nmd-conference.org

2020

Congrès SFNP (Société Française de Neuropédiatrie)
15-17 janvier 2020 (Toulouse, France) — www.sfnp-congres.com

10e Assises de Génétique Humaine et Médicale
21-24 janvier 2020 (Tours, France) — http://assises-genetique.org/fr

Congrès SMA Europe
5-7 février 2020 (Paris, France) — www.sma-europe.eu

Jain Foundation Meeting (dysferlinopathies)
11-14 mars 2020 (Orlando, Floride) — www.jain-foundation.org

Congrès asiatique AOMC (Asian Oceanian Myology Center)
12-14 mars 2020 (Pusan, Corée du Sud) — www.aomc2020.com

Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF)
7-10 avril 2020 (Lyon, France) — www.jnlf.fr

6e Congrès de l'Académie Européenne de Neurologie (EAN)
23-26 mai 2020 (Paris, France) — www.ean.org/paris2020

Congrès du nerf périphérique (Peripheral Nerve Society)
27-30 juin 2020 (Miami, États-Unis) — www.pnsociety.com

Congrès ICNMD (International Congress on Neuromuscular Diseases)
10-14 juillet 2020 (Valence, Espagne) — https://icnmd.org/

Congrès annuel WMS (World Muscle Society)
30 septembre – 4 octobre 2020 (Halifax, Canada) — www.wms2020.com