



Myoline

Septembre / Octobre 2007

n° 92

Éditorial

En 2008, une journée commune fera le trait d'union entre deux congrès concernant les maladies neuromusculaires (MNM). En effet, Myologie 2008 (3^e Congrès International de Myologie) et le 5^e Congrès International de Rééducation se tiendront à Marseille, au Palais des congrès, respectivement du 26 au 30 mai et du 30 mai au 1^{er} juin. L'objectif de ce rapprochement est de favoriser la rencontre et les échanges entre les chercheurs, les cliniciens et les rééducateurs (médecins et paramédicaux). Au cours de cette journée commune du 30 mai, les scientifiques traiteront des stratégies thérapeutiques issues de la connaissance des gènes, puis les professionnels de la rééducation présenteront les échelles d'évaluation motrice utilisées dans les MNM telles la MFM (mesure de la fonction motrice), la MIF (mesure de l'indépendance fonctionnelle)... Pour chacun de ces outils d'évaluation seront abordés les avantages et les inconvénients en fonction de la pathologie considérée. Également au programme, l'évaluation de la qualité de vie des patients et les échelles adaptées. Le diagnostic et la prise en charge de la douleur et de la fatigue chez les patients MNM ainsi que les avancées orthopédiques et la fonction respiratoire seront d'autres thèmes du Congrès de Rééducation.

■ JCR.

Amyotrophie spinale infantile

Lancement d'un essai de tolérance et de pharmacocinétique

Fin septembre a démarré une étude clinique de phase 1b chez des patients atteints d'amyotrophie spinale infantile (ASI), âgés de 6 à 25 ans. Dans un premier temps, elle vise à évaluer la tolérance clinique ainsi que la pharmacocinétique du TRO19622, administré par voie orale, en dose unique et doses répétées de 125 mg. Cet essai multicentrique, réalisé en ouvert, est mené dans trois centres en France ⁽¹⁾.

Dix patients, dont le recrutement est en cours, doivent être inclus dans cette étude clinique de phase 1b selon des critères stricts : patients présentant une ASI de type Ib, II ou III, quelle que soit l'ancienneté de la maladie (mais début avant l'âge de 15 ans) et ayant un diagnostic confirmé génétiquement ; âgés de 6 ans à 25 ans. Les principaux critères d'exclusion sont : traitements concomitants avec tout autre produit à l'essai pour le traitement de l'ASI et médicaments qui pourraient interférer avec l'absorption du TRO19622 (ezetimibe, chélateurs des sels biliaires et fibrates) ; insuffisance hépatique confirmée ou fonction hépatique anormale (ALAT et/ou ASAT > 2N) ; insuffisance rénale (créatinine > 115 µmol/l) ; insuffisance cardiaque grave ou anomalie cliniquement significative à l'ECG ; pneumopathie en cours (signes cliniques d'un épisode aigu confirmé par radiographie pulmonaire) ; troubles de l'hémostase.

La visite de sélection a lieu dans les 28 jours précédant la date d'inclusion éventuelle. Lors de cette visite, l'information sur l'étude est donnée et le consentement éclairé signé. Un bilan clinique complet comprenant les mesures de la fonction motrice (MFM) et de l'indépendance fonctionnelle (MIF) et des examens complémentaires (ECG, capacité vitale forcée, radiographie des poumons, bilan sanguin) sont réalisés. Les patients répondant à tous les critères requis sont convoqués pour une visite d'inclusion et sont hospitalisés pendant une période de 48 heures.

Le TRO19622 est alors administré en une dose unique de 125 mg par voie orale. L'évaluation des paramètres de tolérance et de pharmacocinétique est réalisée avant la prise du produit et à différents temps (4, 8, 12, 24, 48, 96 et 216 heures après l'administration). Des visites à domicile sont effectuées par des infirmières aux 5^e et 10^e jours afin d'effectuer des prélèvements sanguins pour le dosage du TRO19622. Une consultation chez un cardiologue de ville est prévue afin de pratiquer un ECG de contrôle au 10^e jour.

Au 15^e jour, les patients reviennent au centre pour une visite ambulatoire. La seconde période de l'étude, au cours de laquelle sont administrés quotidiennement, juste avant le repas de midi, 125 mg de TRO19622, se déroule du 16^e au 25^e jours. Des ECG de contrôle sont réalisées les 17^e et 19^e jours. Au 25^e jour, les patients sont de nouveau hospitalisés pour une période de 24 heures afin d'effectuer des prélèvements sanguins répétés pour le dosage du TRO19622 (0, 4, 8, 12, 24, 48, 96 et 216 heures après l'arrêt de l'administration à doses répétées). Aux 27^e et 29^e jours, des dosages sanguins sont pratiqués à domicile et des ECG de contrôle chez un cardiologue de ville.

La visite de fin d'étude a lieu le 34^e jour et comprend : examen clinique (poids, taille, fréquence cardiaque et pression artérielle), mesure de la capacité vitale forcée, MFM, bilan sanguin standard, analyse d'urine, dosage sanguin du TRO19622 et recueil des traitements concomitants et des éventuels événements indésirables. La quantité de sang prélevée dans cette étude est d'environ 135 ml⁽²⁾.

En fonction des résultats obtenus chez cette première cohorte, le TRO19622 sera administré, selon le même protocole, à la dose de 250 mg à une seconde cohorte, également de 10 patients.

■ DC, EB

(1) Hôpital Raymond Poincaré de Garches (Pr B. Estournet, investigateur principal), CHU de Marseille (Pr B. Chabrol), CHU de Lille (Dr J.M. Cuisset).

(2) Ce qui ne présente aucun risque s'il n'y a pas d'autres prélèvements importants effectués avant, pendant et après l'étude.

Sommaire

Amyotrophie spinale infantile : lancement d'un essai de tolérance et de pharmacocinétique	1
Myasthénie : qualité de vie mentale	2
FSH : une perte auditive banale	2
Compte rendu : 4 ^e Symposium International sur la FOP	2-3
Dysferlinopathies : haute fréquence de phénotypes atypiques	3
Flash Sciences	4

FSH : une perte auditive banale

Dans la forme, plus rare, à début infantile de la FSH, la surdité de perception est une manifestation clinique fréquente, alors que chez les patients atteints de la forme classique à début tardif, les investigations de l'atteinte auditive donnent des résultats controversés.

Selon les résultats d'une étude italienne récente, dans la forme classique de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH), la perte auditive n'est pas plus fréquente que dans la population générale.

Cette étude, multicentrique (trois centres neuromusculaires : Padoue, Turin, Vérone) visait à détecter la survenue d'anomalies de l'audition dans une série de patients atteints de la forme classique de FSH. Soixante-treize patients d'âge moyen 46,3 ans, ayant un diagnostic de FSH génétiquement confirmé, ont été recrutés. La maladie était familiale chez 58 d'entre eux et sporadique chez les 15 autres. Avant l'évaluation auditive, tous les patients ont été soumis à un questionnaire centré sur leur histoire clinique, en insistant sur la conscience d'une altération de l'audition et sur l'existence de facteurs de risque de surdité en dehors de la FSH. Ceux-ci incluaient, en particulier, l'exposition chronique au bruit ou à des produits ototoxiques, otites chroniques ou récurrentes, traumatisme de l'oreille et presbycusie liée à l'âge.

Quarante-neuf patients, ne présentant pas de tels facteurs de risques, ont été inclus dans l'étude : 31 hommes et 18 femmes d'âge moyen 37,8 ans (de 17 à 60 ans). Tous présentaient un phénotype de FSH classique avec une atteinte musculaire de légère à très sévère. Un groupe de 55 personnes, comparable par l'âge (37,1 ans soit de 20 à 59 ans) et le sexe (32 hommes et 23 femmes) aux patients sélectionnés, constituait la population de contrôle. L'audition a été évaluée par audiométrie tonale (ou automatique), technique basée sur l'utilisation des tonalités pures. Bien qu'aucun des patients n'ait eu conscience d'une perte d'audition, quatre présentaient des anomalies audiométriques unilatérales ou bilatérales en regard des normes standard. De la même façon, aucun des 55 contrôles n'avait conscience d'une perte d'audition, alors que six d'entre eux avaient une diminution auditive selon les normes standard. Ainsi, il n'existe pas de différence significative entre la survenue d'une perte auditive chez les patients atteints de FSH et chez les sujets contrôles. Par ailleurs, que ce soit en fonction du sexe, de l'âge de début ou de la sévérité de la maladie ou encore de la taille du fragment d'ADN 4q35, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les seuils d'audibilité chez les patients FSH.

Trevisan Carlo P. et coll.,
Audiology Neurology, 2007, 13 : 1-6

Myasthénie : qualité de vie mentale

Conclusion d'une étude menée par des cliniciens suédois et italiens chez 48 patients atteints de myasthénie : la forme clinique sévère de la myasthénie auto-immune (classification MGFA) n'altère pas de façon majeure la qualité de vie mentale globale des patients atteints de myasthénie, si ce n'est en cas de signes bulbaires.

La qualité de vie mentale est altérée uniquement chez les patients atteints de myasthénie avec signes bulbaires (classe IIB). Dysarthrie et dysphagie ont plus précisément un impact délétère sur la vie sociale. C'est également le cas du ptosis (classe I) pour la fonction sociale, mais aussi pour la vitalité. En revanche, la diplopie n'a aucun impact. L'atteinte musculaire généralisée (IIIA), ainsi que l'atteinte musculaire des membres et du cou n'influent pas sur les scores de fonctionnement social et de santé mentale globale.

Tels sont les résultats d'une étude menée chez 48 patients atteints de myasthénie auto-immune, recrutés dans le département de Neurologie d'un hôpital universitaire en Suède. Le diagnostic a été fait d'après les critères cliniques standards. Les trois hommes et les 45 femmes avaient un âge moyen de 54 ans (écart-type 12 ans). La durée moyenne de la maladie était de 22,2 ans (écart-type 14,7 ans). La diplopie, le ptosis, la faiblesse des muscles du visage, les troubles d'élocution et de déglutition, l'implication des muscles de la nuque et des membres ont été évalués selon l'échelle d'Osserman. Quatre groupes différents selon la classification clinique MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) ont été identifiés :

11 patients en classe I (uniquement faiblesse des muscles oculaires), 18 en classe IIA (légère faiblesse musculaire généralisée à prédominance axiale), huit en classe IIB (légère faiblesse musculaire généralisée, avec prédominance bulbaire), deux en classe IIIA (faiblesse musculaire généralisée modérée à prédominance axiale), six en rémission clinique et trois en rémission pharmacologique.

Lors de l'examen clinique, chaque patient a rempli le questionnaire MGQ (*Myasthenia Gravis Questionnaire*) spécifique à la myasthénie. La gravité de la maladie a été évaluée par l'étendue du territoire atteint selon le score MGQ. Le score global, allant de 0 (atteinte maximale) à 50 (absence d'atteinte) correspond à la moyenne des scores des 25 items, répartis en domaine généralisé, domaine bulbaire et domaine oculaire.

La qualité de vie a été analysée à l'aide de la version simplifiée du questionnaire de santé (SF-36) à 36 items. Celui-ci évalue le statut fonctionnel, physique et mental lié à la santé générale. Le domaine mental comporte : le fonctionnement social ou l'interférence de l'état de santé sur les activités sociales (visites chez des amis le mois passé, santé mentale globale, humeur générale incluant dépression, anxiété et bien-être psychologique durant le dernier mois), l'aspect émotionnel (impact de la maladie sur les activités journalières telles que le travail, les tâches ménagères ou la scolarisation), la vitalité comportant énergie et fatigue. Un faible score indique en général une détresse psychologique et une grande incapacité au point de vue social et du travail.

■ CR, TNB, MF

Rostedt A. et coll., Eur J of Neurol, 2006; 13 : 191-193

Compte Rendu 4^e SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LA FOP

Le 4^e Symposium International sur la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP), intitulé « Ensemble, Nous Pouvons Bouger des Montagnes », s'est tenu à Orlando (USA) du 16 au 19 août 2007. Dédié à la découverte du gène en 2006, il a réuni environ 350 participants : patients avec famille et amis, médecins et scientifiques.

Une trentaine de cliniciens et de chercheurs internationaux participaient à ce 4^e Symposium International sur la FOP. Les données cliniques et génétiques actuelles ont été abordées par le Dr Frederick Kaplan et son équipe (Ecole de Médecine de l'Université de Pennsylvanie, USA), lors des sessions scientifiques.

UN « SECOND SQUELETTE »

La prévalence de la FOP est de 1 sur 2 millions. Les cas sporadiques sont largement les plus nombreux. Une transmission autosomique dominante a été rapportée dans une famille (père et 3 enfants atteints). Les enfants atteints de FOP apparaissent sains à la naissance à l'exception de malformations congénitales des gros orteils ressemblant à des « oignons » (inflammations) congénitales. Tôt dans l'enfance (2 à 3 ans), des tuméfactions douloureuses, souvent faussement prises pour des tumeurs se développent sur le cou, le dos et les épaules et se transforment en os. La maladie progresse le long du tronc et des membres. Elle atteint muscles, tendons et ligaments et remplace les tissus sains par de l'os. Ceci conduit à une diminution significative des mouvements puis à un blocage progressif et très invalidant des articulations. Essayer d'enlever les formations osseuses ectopiques mène à une poussée explosive de nouvel os due au traumatisme lié au geste chirurgical. Tout traumatisme aussi léger soit-il



Dysferlinopathies : haute fréquence de phénotypes atypiques

Les dysferlinopathies sont un groupe de maladies cliniquement hétérogène allant de formes asymptomatiques à des déficiences fonctionnelles sévères. En plus des deux principaux phénotypes qui sont la classique myopathie de Miyoshi et la dystrophie musculaire des ceintures type 2B (LGMD 2B), il existe un phénotype mixte « proximodistal » caractérisé par une atteinte musculaire à la fois proximale et distale des membres inférieurs. La fréquence de ce dernier apparaît non négligeable.

Les dysferlinopathies sont des dystrophies musculaires d'hérédité autosomique récessive, causées par un déficit en protéine dysferline, lié à des mutations du gène *DYSF*. Deux phénotypes distincts sont connus : une myopathie distale de type Miyoshi et une dystrophie musculaire des ceintures de type 2B ou LGMD 2B. Le gène *DYSF* est un grand gène constitué de 55 exons.

Les données cliniques, biologiques et histopathologiques, de 40 patients ayant un déficit en dysferline, ont été étudiées rétrospectivement dans deux centres français (Institut de Myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière et Département des Maladies Neuromusculaires, Marseille). Le diagnostic de dysferlinopathie a été établi sur l'absence ou la diminution importante de dysferline musculaire et confirmé le *screening* mutationnel du gène *DYSF*. L'âge des 40 patients (21 hommes et 19 femmes), issus de 35 familles, allait de 21 à 68 ans. Les origines ethniques et géographiques étaient diverses mais majoritairement européennes (23 patients de 21 familles) et nord africaines (15 patients de 12 familles).

Un phénotype « proximodistal »

Deux principaux phénotypes de dysferlinopathie ont été bien individualisés : myopa-

thie distale de type Miyoshi et dystrophie musculaire des ceintures de type 2B (LGMD 2B). Ces deux phénotypes n'ont été retrouvés que chez la moitié des patients (20 sur 40). Des phénotypes inhabituels ont été observés. Ils incluent, chez 14 patients (35%), un phénotype mixte, dénommé « proximodistal », associant d'emblée une atteinte musculaire distale et proximale des membres inférieurs. Quatre patients (10%) présentaient un gonflement douloureux distal sans faiblesse ou atrophie musculaire localisée à un ou aux deux mollets, ce phénotype est classé comme « pseudométabolique ». Deux patients asymptomatiques (5%) avaient une hyperCKémie isolée (une augmentation du taux de créatine kinase sérique) de découverte fortuite.

Un diagnostic différentiel

Des signes inflammatoires, sur les prélèvements obtenus par biopsie musculaire, peuvent être observés dans les trois phénotypes de dysferlinopathies (myopathie distale de Miyoshi, LGMD 2B et phénotype « proximodistal »). La présence de ces signes inflammatoires sur la biopsie musculaire conduit fréquemment à poser le diagnostic erroné de polymyosite⁽¹⁾. En effet, chez 10 patients (25%), un diagnostic de polymyosite

a été initialement (avant analyses de la dysferline) énoncé à tort. Ce type d'erreur diagnostique apparaît plus fréquent dans le groupe « proximodistal » (6 sur 14 patients) que dans les groupes « myopathie de Miyoshi » (1 sur 10) et « LGMD 2B » (1 sur 10). Ceci suggère un lien éventuel entre le phénotype « proximodistal », les signes inflammatoires et la sévérité.

Une évolution sévère possible

La maladie peut s'aggraver rapidement. En effet, la progression de la maladie tend à être plus rapide dans le groupe « proximodistal » que dans les groupes « myopathie de Miyoshi » et « LGMD 2B », ainsi que dans les cas de diagnostic erroné de polymyosite. Parmi les 8 patients présentant une progression rapide, 4 étaient atteints d'un phénotype « proximodistal », un diagnostic erroné de polymyosite avait été porté chez 3 autres, le dernier patient associant les deux.

Cette étude fournit un nouvel aspect du spectre phénotypique des dysferlinopathies, notamment en ce qui concerne le mode de début et la sévérité ainsi que la fréquence élevée du phénotype mixte « proximodistal ».

(1) Les CD8 permettent de faire le diagnostic différentiel K. Nguyen and coll., Arch. Neurol., 2007, 64(8) : 1176-82

tel que coups, contusions, vaccinations, injections pour soins dentaires accélère le processus de la maladie. Il en va de même de la biopsie qui entraîne une inflammation tissulaire. Chez le patient FOP, un traumatisme musculaire provoque une destruction du tissu musculaire suivie d'une reconstruction osseuse selon le processus normal dont la première étape est la formation de cartilage (ostéogénèse endochondrale). L'os ectopique est parfaitement normal dans sa structure mais anormal au niveau temporel et spatial.

La FOP est extrêmement variable et imprévisible. Chez certains, la progression est rapide alors que chez d'autres, elle évolue graduellement. La forme classique de la FOP (98%) se caractérise par une malformation des gros orteils, une ossification progressive hétérotopique et un schéma anatomique de progression. Il existe des formes atypiques et des variantes (2%).

UNE MÊME MUTATION

Identifié en 2006, le gène *ACVR1* (*Activin Receptor type 1A*) appelé aussi *ALK2* (*activin-*

like kinase 2), dont la mutation 617G>A (substitution d'un seul nucléotide) est responsable de la FOP, est localisé sur le chromosome 2. Il code un des récepteurs des protéines osseuses morphogénétiques (BMP ou *Bone Morphogenetic Protein*). Les récepteurs BMP sont des commutateurs protéiniques qui aident à déterminer le devenir des cellules souches dans lesquelles ils sont exprimés. La protéine ACVR1 est constituée de 509 acides aminés. Dans la FOP, l'acide aminé « arginine » est remplacé par l'acide aminé « histidine » en position 206 chez toutes les personnes atteintes. En effet, les personnes présentant une forme classique de FOP portent toutes la même mutation du gène *ACVR1*.

La protéine ACVR1 est un important commutateur de signalisation des BMP dans les cellules cartilagineuses des os en croissance mais aussi dans les cellules du muscle squelettique. La transformation des cellules musculaires en cellules osseuses serait liée à une sur-régulation de l'expression de BMP4 et à la sous-régulation de l'expression des

antagonistes de BMP. ACVR1 est liée à FKBP12, une protéine inhibitrice qui prévient la suractivité de ACVR1 et entraîne le blocage de la signalisation des BMP. Une hypothèse est que si les interactions entre ces protéines sont altérées, le blocage est levé. Au demeurant, la façon dont la mutation du gène *ACVR1* perturbe spécifiquement la signalisation des BMP dans la FOP reste encore inconnue.

SOLUTIONS ÉVOQUÉES

Il n'existe pas encore de modèle animal reproduisant la mutation 617G>A, mais le développement d'une souris modèle est en cours.

Quatre principes sont évoqués pour interrompre le processus de la maladie : supprimer l'inflammation, interrompre la signalisation, agir sur l'environnement tissulaire conduisant à une ostéogénèse hétérotopique, cibler les cellules ostéoprogénitrices.

■ Je m'abonne GRATUITEMENT à Myoline pour 1 an :

Nom

Prénom

Profession/Spécialité

Adresse et code postal

La loi informatique et liberté du 06/01/78, vous permet d'exercer les droits d'accès, de rectification et de radiation prévus aux articles 26, 34 et 36 en vous adressant à l'AFM - BP 59 - 91002 EVRY Cedex.

Myoline

AFM - BP59 - 91002 Evry Cedex

Directeur de la publication : Laurence TIENNOT-HERMENT

Directeur de la rédaction : Tuy Nga BRIGNOL

Rédacteur en chef : Edwige BIARD

Maquette : a2i graphic

Ont collaboré à ce numéro :

Dominique Charrier - Christian Réveillère

Martine Frischmann - Jean Claude Riou

Impression : Taag - 01 69 25 40 40

Dépôt légal : Octobre 2007

I.S.S.N. : 1169-5498

FlashSciences

Premier gène identifié

Une équipe de chercheurs français de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg a identifié un gène responsable de la forme autosomique récessive de la myopathie congénitale centronucléaire. Pour ce faire, il a été recherché chez les personnes atteintes de cette forme récessive, des mutations dans des gènes candidats (codant des protéines ayant une fonction similaire à la myotubularine et à la dynamine 2). Des mutations dans le gène *BIN1*, codant l'amphiphysine 2, ont été identifiées dans 3 familles atteintes. L'amphiphysine 2 participerait à l'architecture interne de la cellule ainsi qu'au trafic intracellulaire. Les mutations de *BIN1* entraînent des anomalies dans le remodelage des membranes. Une des mutations répertoriées empêche la liaison entre les protéines amphiphysine 2 et dynamine 2.

Nicot et coll., *Nat Genet*, 2007, [Epub ahead of print]

Hypotonie néonatale et MNM

L'équipe du centre de référence neuromusculaire labellisé de Strasbourg a étudié les dossiers de 144 enfants vus en pédiatrie entre 1999 et 2005. Chez 120 patients, une cause a

été identifiée. Les atteintes du système nerveux central sont les plus fréquentes (82%) : lésions cérébrales liées à une hypoxie ou une hémorragie, aberrations chromosomiques ou atteintes syndromiques. Une étiologie périphérique est retrouvée dans 10% des cas. Une amyotrophie spinale ou une dystrophie myotonique de Steinert sont respectivement en cause dans 6% et 4% des cas.

Laugel et coll., *Eur J Pediatr*, 2007, [Epub ahead of print]

Efficacité à confirmer

Le rituximab, un anticorps monoclonal récemment développé et destiné à diminuer le nombre de lymphocytes B circulants, a été testé avec succès dans la dermatomyosite. Les résultats d'une étude pilote, réalisée par une équipe californienne, tempèrent les conclusions encourageantes des premières études. Cet essai a été conduit, en ouvert, chez 8 patients et basé sur deux séries de perfusions de rituximab. A 6 mois, l'effet de celui-ci s'est avéré modeste, tant au niveau clinique (force musculaire, signes cutanés) que biologiques (CPK sériques). Seuls 3 des 8 patients ont eu une rémission clinique partielle. Le traitement a néanmoins été bien toléré.

Chung et coll., *Arch Dermatol*, 2007, 143(6) : 763-7

Pour Info

Myopathie distale : la nébuline en cause

Une équipe finlandaise a décrit une nouvelle forme de myopathie distale : forme autosomique récessive (la plupart des formes de myopathie distale sont dominantes) due à des mutations homozygotes dans le gène de la nébuline. Deux mutations différentes ont été identifiées chez 7 patients issus de 4 familles distinctes. La nébuline est une protéine géante du sarcomère dont des mutations hétérozygotes composites étaient impliquées dans la myopathie congénitale à bâtonnets (némaline myopathie). Tous les patients finlandais étudiés présentaient un pied bot ayant débuté dans l'enfance ou à l'âge adulte. Les muscles releveurs du pieds, extenseurs des doigts et fléchisseurs du cou étaient préférentiellement atteints. Ce tableau diffère de celui observé chez les personnes atteintes de némaline myopathie. De plus, à l'examen histologique, il n'est pas retrouvé de structure en forme de bâtonnets dans les muscles des patients.

Wallgren-Petersson et coll., *Brain*, 2007, 130(Pt 6) : 1465-76.

Fukutine : spectre clinique élargi

Une équipe japonaise a répertorié 6 patients issus de 4 familles différentes présentant une cardiomyopathie dilatée, sans atteinte musculaire squelettique patente ou avec une atteinte très légère des ceintures et une intelligence normale. Tous avaient une mutation dans le gène de la fukutine. Jusqu'alors, les mutations de la fukutine étaient exclusivement liées à la dystrophie musculaire congénitale de type Fukuyama associant un déficit musculaire sévère et précoce, une épilepsie et des malformations cérébrales avec retard mental. Classiquement, il n'y a pas d'atteinte cardiaque.

Murakami et coll., *Ann. Neurol.*, 2006, 60(5) : 597-602.

Etude pilote décevante

Dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH), a été émise l'hypothèse qu'une mauvaise régulation du calcium entraînerait la surproduction d'ANT-1 (protéine régulée par le calcium et localisée dans la mitochondrie) et déclencherait des mécanismes de mort cellulaire. Une équipe américaine a mené un essai pilote chez 19 patients atteints de FSH (diagnostic confirmé en biologie moléculaire), âgés de 21 à 60 ans et ayant conservé la marche, afin d'étudier l'efficacité du diltiazem (inhibiteur calcique). L'administration du diltiazem a été effectuée, sans randomisation, pendant 24 semaines. Les résultats ont montré que le diltiazem n'avait aucun effet bénéfique sur la force, la fonction et la masse musculaires.

Elsheikh & coll., *Neurology*, 2007, 68(17) : 1428-9

Essai pilote concluant

Les résultats d'un premier essai, mené en ouvert, dans deux centres (en Israël à Jerusalem et en Angleterre à Manchester), visant à tester l'effet de l'EN101 (Monarsen®) chez 16 patients atteints de myasthénie se sont avérés très encourageants. Cette molécule (bloquant, au niveau des ARN, la production d'acétylcholinestérase) a été administrée en substitution aux anticholinestérasiques classiques. L'administration, par voie orale, en une prise quotidienne de 500 µg/kg, pendant 1 mois, a entraîné une amélioration clinique substantielle (mesurée par l'évolution du score myasthénique) sans effet secondaire important (sécheresse buccale et oculaire signalée en début de traitement).

Argov et coll., *Neurology*, 2007, 69(7) : 699-700



Association Française contre les Myopathies

Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59

91002 Evry cedex

Téléphone : 01 69 47 28 28

Télécopie : 01 60 77 12 16

www.afm-france.org

Siège social : AFM - Institut de Myologie

47-83, boulevard de l'Hôpital

75651 Paris cedex 12