



# Myoline

Avril/Mai 2003

N° 66

## Éditorial

Globalisant les soins hospitaliers et les soins ambulatoires, les réseaux de santé apparaissent, aujourd'hui, être une solution permettant d'assurer une continuité de la prise en charge des patients neuro-musculaires.

Concrétiser un réseau de santé passe par la structuration réelle de l'offre de soins. Dans cet objectif visant à améliorer la qualité des soins délivrés aux patients neuromusculaires, l'AFM (département des Actions Médicales, Paramédicales et Psychologiques) met en place une expérimentation basée sur les futurs centres de référence<sup>(1)</sup>. Dans quatre régions, pendant dix-huit mois, un coordinateur paramédical aura une double mission : faciliter l'organisation et la circulation de l'information au sein de la consultation ; veiller au suivi médical à l'extérieur de l'hôpital, en partenariat avec les acteurs de proximité. La volonté de l'AFM est qu'à la fin de cette expérimentation, les pouvoirs publics prennent le relais et étendent l'action qu'elle a expérimentée.

La reconnaissance des centres de référence, coordonnés par un professionnel paramédical, est un préalable indispensable à un réseau de santé. L'enjeu majeur et audacieux est la structuration de la prise en charge de proximité des patients en étroite collaboration avec ces centres.

■ DTN

(1) Myoline, 2002, 63 : 1

## Dystrophies musculaires : faisabilité

### d'une thérapie cellulaire autologue

La thérapie cellulaire par greffe de myoblastes est une des pistes thérapeutiques envisagées pour certaines maladies neuromusculaires. Depuis septembre 2002, un essai clinique visant à évaluer la faisabilité d'une telle approche est mené, dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH), par le Pr Claude Desnuelle au CHU de Nice. Les conclusions de cet essai, financé par l'AFM, pourraient être rendues en 2004.

La greffe de myoblastes autologues chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde (essai du Pr Menasché) a montré que ces cellules de réserve localisées dans le muscle squelettique strié étaient capables, une fois réimplantées dans le muscle cardiaque du malade, de fusionner pour reformer des fibres musculaires. Cet essai a également permis d'optimiser une technique de culture permettant une production de myoblastes (de qualité et en quantité suffisante) à partir d'un petit prélèvement musculaire.

#### Greffe de myoblastes dans les MNM

Les résultats de l'essai du Pr Menasché et des essais de transplantation de myoblastes issus de donneurs (menés depuis les années 1990) permettent d'envisager la transposition de cette approche de thérapie cellulaire autologue aux maladies neuromusculaires (MNM). Il faut d'abord en vérifier la faisabilité dans les MNM d'origine génétique caractérisées par la présence de territoires musculaires fonctionnellement épargnés et pour lesquelles aucun gène n'est réellement identifié. L'objectif à terme est de corriger la faiblesse musculaire (du moins en partie) des muscles déficitaires en y réimplantant des myoblastes prélevés dans des muscles non atteints phénotypiquement. Un essai de faisabilité d'une greffe de myoblastes

autologues, chez des patients atteints de FSH (maladie répondant au critère d'atteinte musculaire focalisée), a été initié par le Pr Desnuelle<sup>(1)</sup>. Il s'agit de vérifier les possibilités de production de myoblastes issus de patients FSH, leurs capacités à conserver leurs caractéristiques musculaires (phénotypiques et fonctionnelles). En effet, toutes les cellules des patients FSH, y compris les myoblastes, présentent l'anomalie génétique caractéristique de la maladie ce qui n'est pas le cas des patients avec insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde.

#### Essai clinique dans la FSH

Chez les patients FSH (5 à 10 au maximum) devant être inclus dans l'essai, environ un gramme de tissu est prélevé dans le muscle vaste externe de la cuisse sous anesthésie locale. A partir de ce fragment tissulaire, les myoblastes sont mis en culture. Pour chaque malade, plusieurs paramètres sont évalués : degré d'amplification (il s'agit d'obtenir, malgré leur génotype anormal, des myoblastes en nombre suffisant pour être réimplantables) ; degré de pureté des cultures (pourcentage de cellules myogéniques) ; degré de sénescence de ces cellules (mesure de la longueur des télomères de leurs chromosomes) ; capacité *in vitro* de ces cellules à fusionner ensemble pour donner des myotubes ; capacité de ces cellules myogéniques amplifiées à fusionner entre elles *in vivo* après réimplantation dans un muscle de souris immunodéficiente et à donner des fibres musculaires potentiellement fonctionnelles.

Les résultats seront analysés par un comité d'experts scientifiques qui décidera si un essai clinique incluant une réimplantation des myoblastes chez les patients FSH peut être envisagé avec un minimum de risques.

■ FDT

(1) en collaboration avec le Dr Jean-Pierre Marolleau (Hôpital Saint-Louis, Paris) et le Dr Jean-Thomas Vilquin (Inserm U 582, Institut de Myologie, Paris).

- 1 Dystrophies musculaires : faisabilité d'une thérapie cellulaire autologue
- 2 DMD et apprentissage : troubles réactionnels
- 2 Myasthénie : précaution d'emploi du Ketek®
- 2-3 Les malades s'interrogent sur... les urgences à l'hôpital
- 3 Dystrophies myotoniques : le système nerveux central impliqué
- 4 Flash sciences  
Annonces  
Pour info

## Sommaire

## Myasthénie : précaution d'emploi du Ketek®

Une aggravation brutale de la maladie (dont un décès par insuffisance respiratoire) a été rapportée chez des patients atteints de myasthénie et traités par téli-thromycine (Ketek®). Une augmentation de la faiblesse musculaire, une dyspnée ou une insuffisance respiratoire aiguë est survenue dans les heures qui ont suivi la première prise de Ketek®. Le mécanisme d'aggravation de la maladie n'est pas connu.

Le Ketek® (AMM européenne en juillet 2001 et commercialisation en France en septembre 2002) est un antibiotique, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, appartenant à la famille des kétolidés, classe d'antibactériens apparentés aux macrolides. La téli-thromycine inhibe la synthèse protéique bactérienne en agissant sur les ribosomes. Elle agit par blocage de la traduction de l'ARN au niveau de la fraction ribosomale 23S, au niveau des domaines V et II. De plus, elle est capable de bloquer la formation des sous-unités 50S et 30S. Elle est indiquée dans le traitement des pneumonies communautaires de gravité légère à modérée, des exacerbations aiguës de bronchites chroniques, des sinusites aiguës et des angines/pharyngites dues au streptocoque β-hémolytique du groupe A (en alternative au traitement par une β-lactamine, lorsque celui-ci ne peut pas être utilisé). Cet antibiotique, pouvant être prescrit dans ces indications chez toute personne de plus de 12 ans, n'appartient pas à une famille de produits contre-indiquée dans la myasthénie. Par contre, la D-pénicillamine, les cyclines intra-veineuses, la colimycine et la polymyxine constituent des contre-indications médicamenteuses absolues. Les aminosides sont à utiliser avec précautions en fonction de l'état du patient (contre-indication médicamenteuse relative). Informées de la survenue de cas d'aggravation de myasthénie chez des patients sous Ketek®, l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a émis des recommandations concernant l'utilisation de cet antibiotique. Par ailleurs, une précaution d'emploi vient d'être introduite dans le résumé des caractéristiques du Ketek®.

Ainsi, la prescription de Ketek® est déconseillée chez les patients myasthéniques, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Si un traitement de Ketek® est débuté chez un patient atteint de myasthénie, il doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les patients myasthéniques traités par Ketek® doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin devant toute aggravation de leur symptômes. La survenue de signes d'aggravation de myasthénie impose l'arrêt du traitement par Ketek® et une prise en charge médicale appropriée.

■ EB, CB

## DMD et apprentissage : troubles réactionnels

**Les difficultés d'apprentissages chez un enfant atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) peuvent être globales et permanentes, globales et transitoires (fléchissement scolaire) ou encore électives à certaines matières enseignées. Si une association préférentielle est souvent signalée entre DMD et troubles d'apprentissage en lien avec une atteinte cognitive, ceux-ci peuvent aussi être réactionnels à la maladie.**

Chez l'enfant atteint de DMD, des périodes de vulnérabilité ont été détectées. Elles correspondent à des étapes d'évolution ou à des types de préoccupations qui ont un effet de « rappel à la maladie » (gravité et conséquences affectives et sociales).

Une sémiologie non spécifique peut apparaître dès que l'enfant perçoit des signes de gêne fonctionnelle à la marche : fatigabilité, perturbation du sommeil, survenue ou intensification de difficultés scolaires et/ou comportementales, anxiété (craintes en lien avec le caractère létal de la maladie, réaction de type phobie sociale), dépressivité (tendance au retrait, irritabilité, ennui, passivité, culpabilité). Ces deux dernières catégories de troubles intériorisés, de type anxio-dépressif, sont largement sous estimées comparées aux troubles extériorisés (situation connue dans la population générale). La perte de la marche constitue fréquemment pour l'enfant le véritable moment d'annonce de la maladie, le réel posant son verdict inéluctable : ce qui pouvait être espéré s'effondre (exemple : être atteint d'une forme moins grave de la maladie). Si l'environnement scolaire est peu propice à l'intégration, la perte de la marche peut servir

de prétexte à une remise en question de celle-ci. Moins fréquemment, certaines autres entraves fonctionnelles peuvent constituer de véritables « rappels à la maladie » : manque de compensation pour la prise de notes écrites, risque de marginalisation scolaire due à l'inaccessibilité des locaux...

Des notes surévaluées, un contexte familial d'acharnement scolaire reposant parfois sur des revendications idéologiques peuvent conduire à un échec scolaire masqué (ou réussite scolaire simulée). Le niveau scolaire déclaré de l'enfant peut donc être en décalage avec son niveau réel. Cette situation doit être perçue et analysée suffisamment tôt (bilan psychologique), afin d'éviter une évolution vers une situation de crise majeure : dépression avérée de l'élève, démission scolaire au décours d'un épisode médical, conflit relationnel parents-enseignants, clivage des équipes professionnelles. Une culpabilité partagée et non-dite est souvent à la base de ces situations d'échec scolaire masqué. L'enfant se sent coupable d'être malade et non performant en dépit de tous les efforts et les attentions dont il est l'objet. Les parents se sentent déjà coupables d'avoir donné naissance à un enfant malade et ne sont pas prêts à recevoir un second choc psychique qui s'ajoute à celui de l'annonce de la maladie. L'enseignant, habité par une générosité humanitaire, se sent coupable de ne pas apporter une suffisante compensation scolaire à cet élève malade. Ainsi, une entente tacite lie les protagonistes, elle consiste à dénier les véritables difficultés.

■ CR

## Les malades s'interrog

*La survenue de situations d'urgence respiratoires et cardiaques, nécessite une prise en charge immédiate, globale et adaptée à chaque patient atteint de maladie neuromusculaire (MNM).*

*Au CHU de Reims, à l'initiative de la consultation pluridisciplinaire des MNM de l'adulte, des procédures spécifiques tentent de répondre aux besoins particuliers des patients MNM admis aux urgences.*

La consultation pluridisciplinaire du CHU de Reims destinée aux patients adultes atteints de maladies neuromusculaires (MNM) a été créée en 1997. En 2001, le médecin spécialiste de médecine physique et de réadaptation, coordinateur de cette consultation, pose la question des procédures à mettre en place afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de MNM en situation d'urgence.

### ■ MISE EN PLACE D'UNE COLLABORATION

Pour atteindre cet objectif, une collaboration étroite a été établie avec le médecin responsable du service de réanimation et des urgences du CHU. Pour chaque patient suivi à la consultation pluridisciplinaire des MNM de l'adulte, un dossier a été transmis au service de réanimation du CHU. Ce dossier comporte : le nom et les coordonnées du patient (permettant de situer rapidement un patient ayant des difficultés de communication lors d'un appel pour une urgence), les informations cliniques sur sa maladie

## Recherche

### Dystrophies myotoniques : Le système nerveux central impliqué

Le 4ème congrès du Consortium International sur la dystrophie myotonique a réuni, à Glasgow du 10 au 12 avril 2003, plus d'une centaine de scientifiques et médecins. Ont notamment été rapportées : l'importante de la protéine CUG-BP, connue comme un régulateur de l'épissage alternatif, dans la pathogénie des dystrophies myotoniques (DM1 et DM2) et la réduction des isoformes de la protéine tau dans le cerveau des patients, suggérant que DM1 et DM2 pouvaient être des taupathies.

La dystrophie myotonique de Steinert (DM1) et la dystrophie myotonique type 2 (DM2) sont liées respectivement à des amplifications de triplets CTG et de quadruplets CCTG dans la partie non codante d'un gène. Les répétitions CTG sont localisées dans la région 3'UTR non codante du gène DMPK codant pour une kinase. Les quadruplets CCTG sont situés dans l'intron 1 du gène ZNF9 codant une protéine doigt de zinc.

#### De l'expansion des répétitions

Dans les dystrophies myotoniques (DM), les manifestations musculaires résultent de la toxicité des ARN produits par le gène muté. Ces ARN messagers (ARNm) porteurs de répétitions s'accumulent dans le noyau des cellules musculaires sous forme d'inclusions ribonucléoprotéiques (RI) ou *foci*. Le mécanisme principal responsable de la pathologie serait un gain de fonction des ARNm porteurs de grandes amplifications CUG dans DM1 et CCUG dans DM2. Indépendamment du gène DMPK, la surexpression des CUG suffirait à induire les signes musculaires principaux de la maladie : myotonie et dystrophie. Ce phénomène s'accompagne d'anomalies de l'épissage.

Plusieurs protéines (CUG-BP, MBNL et ETR3) se lient aux répétitions CUG des ARNm mutés retenus dans le noyau des cellules. Les ARN

contenant plus de 20 répétitions forment des boucles double brins. MBNL (muscleblind) a une forte affinité pour les CUG des ARN double brins *in vitro* et co-habite avec les *foci* nucléaires contenant des répétitions CUG ou CCUG. La fonction de MBNL chez l'homme est encore inconnue. CUG-BP a été identifiée comme une protéine capable de se lier à de courtes répétitions CUG simple brin. L'augmentation d'activité de CUG-BP est responsable des anomalies de l'épissage de la troponine cardiaque (TNTc), du récepteur à l'insuline (IR) et du canal chlore (CLC 1), observées dans les DM. La formation de *foci* et les anomalies de l'épissage induites par les ARN porteurs d'amplification CUG sont deux mécanismes séparés. Muscleblind est physiologiquement associée aux *foci* alors que CUG-BP est fonctionnellement associée aux anomalies de l'épissage. L'expansion des répétitions CUG ou CCUG s'accompagne d'une surexpression de CUG-BP qui dérégulerait l'épissage de préARNm cibles.

#### De l'implication du SNC

Les inclusions ribonucléiques (RI) ou *foci*, telles qu'elles sont retrouvées dans le muscle DM, sont présentes dans 85% des neurones (répartis dans toutes les zones du cerveau) chez tous les patients atteints de DM1. Elles sont abondantes dans l'hippocampe, le

thalamus, la substance noire et le *tegmentum*. Dans le cervelet où elles sont plus petites et moins denses, elles sont retrouvées dans les cellules de Purkinje. La protéine muscleblind est retrouvée dans les *foci* neuronaux. Il est ainsi démontré que les ARN porteurs d'amplifications CUG sont exprimés dans les neurones et pourraient être responsables des manifestations neurologiques de DM1.

Un certain nombre d'affections neurologiques regroupées sous le nom de taupathies se caractérisent par une dégénérescence neurofibrillaire (NFD) qui correspond à une accumulation intra-neuronale de fibrilles pathologiques constituées de protéines tau anormales. La dégénérescence neurofibrillaire est présente dans le cerveau des patients DM1 et DM2 et un nombre réduit d'isoformes de tau y sont exprimés (dans le cerveau humain, la protéine tau existe sous 6 isoformes résultant de l'épissage alternatif).

La nonolence diurne dans la DM1 semble essentiellement d'origine centrale et montre là aussi l'implication très importante du système nerveux central (SNC) dans la maladie.

■ MD, EB

## ogent sur... les urgences à l'hôpital

et les risques spécifiques qu'il encourt. Un double des comptes rendus des consultations est adressé par courrier au médecin responsable du service de réanimation et des urgences. Le but est de disposer, à tout moment, des informations les plus récentes concernant l'état de santé des patients.

Une fois par an, les dossiers de tous les patients sont étudiés au cours d'une réunion rassemblant les différents intervenants de l'équipe médicale : médecin coordonnateur et secrétaire de la consultation pluridisciplinaire, pneumologue, cardiologue, médecin réanimateur, ORL et gastro-entérologue. L'objectif est de mettre en exergue les risques individuels encourus par chaque patient.

#### ■ RÉALISATION D'UNE CARTE SPÉCIFIQUE

Parallèlement, une carte spécifique a été réalisée par le CHU de Reims et remise à tous les patients suivis à la consultation des MNM de l'adulte. Il s'agit d'une carte recto-verso (8x12,5 cm). Le logo du CHU

de Reims, les nom, prénom et date de naissance du patient, le nom de la maladie précédée de la mention « je suis porteur d'une maladie neuromusculaire » sont inscrits au recto de la carte où il est précisé : « en cas d'urgence, appeler le 15 ». Au verso, il est écrit : « je suis suivi régulièrement en consultation pluridisciplinaire des maladies neuromusculaires de l'adulte au CHU de Reims. » et « mon dossier médical complet est accessible sur demande. ». Les noms du médecin coordonnateur et de la secrétaire AFM ainsi que leurs coordonnées téléphoniques sont également notés au verso.

L'objectif de cette « carte malade » est d'assurer une prise en charge adaptée aux patients MNM lors de leur admission dans un service d'urgence que ce soit au CHU de Reims ou dans un autre hôpital (hospitalisation lors de vacances par exemple). Elle permet au médecin urgentiste qui reçoit le patient d'avoir rapidement accès au dossier médical en contactant le médecin référent.

#### ■ DES RÉSULTATS CONCLUANTS

Ce travail d'équipe réalisé par la consultation pluridisciplinaire et le service de réanimation au CHU de Reims a permis une prise en charge immédiate (délai d'attente réduit et accueil personnalisé), globale et adaptée (connaissance des problématiques de la personne) des patients adultes MNM par le service des urgences du CHU rémois. L'efficacité de la procédure mise en place a aussi été démontrée, lors de l'hospitalisation en urgence dans un autre hôpital. Dans ce dernier cas, après stabilisation de l'état du patient, le rapatriement au CHU de Reims s'effectue dans de bonnes conditions.

■ Dr F. BOYER

Consultation pluridisciplinaire des maladies neuromusculaires de l'adulte, CHU de Reims

■ EB

Je m'abonne à Myoline pour 1 an :  
9,15 € (6 numéros)  
vente au numéro : 1,83 €  
Je joins mon règlement de 9,15 €

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 : Eric MOLINIÉ

Directeur de la rédaction : Hélène RIVIERE

Rédacteur en chef : Edwige BIARD

Maquette : Isabelle PEREIRA

Ont collaboré à ce numéro :

Charles BOURQUIN • François BOYER

Frédérique DAMERON TABOIT • Martine DEVILLERS

Christian RÉVEILLÈRE

Impression : Taag - 01 65 25 40 40

Dépôt légal : juin 2003

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

Commission Paritaire : AS n° 73785

## FlashSciences

### Déficit de la $\beta$ -oxydation : un test original

L'oxydation mitochondriale des acides gras est la principale voie de production d'énergie dans les muscles squelettique et cardiaque. A partir de biopsies musculaires standard, une équipe de chercheurs de l'Inserm a défini la consommation mitochondriale d'oxygène par l'oxydation des acides gras. Elle a aussi isolé et effectué la culture primaire de cellules musculaires afin de tester leurs capacités d'oxydation des acides gras. Il s'avère que la détermination des taux maximaux de la  $\beta$ -oxydation, en présence de palmitoyl-CoA ou de palmitoyl-L-carnitine, fournit une méthode d'analyse du transport des acides gras mitochondriaux et de la  $\beta$ -oxydation intra-mitochondriale.

Cette méthode a été testée sur des cellules musculaires issues de patients présentant une forme adulte de déficit en carnitine-palmitoyl-transférase type 2 (CPT2) dans laquelle existe un défaut modéré de la  $\beta$ -oxydation. Les résultats montrent que la sensibilité de la méthode est suffisante pour détecter un déficit même modéré de la  $\beta$ -oxydation chez ces patients. ce test pourrait aider à identifier les patients atteints de myopathies métaboliques ou de cardiomyopathies d'origine inconnue.

*Molecular Genetics and Metabolism, 2003, 78 : 112-18*

### ASI : un diagnostic prénatal à valider

Actuellement, le diagnostic prénatal de l'amyotrophie spinale est pratiqué à partir d'une amniocentèse ou d'une biopsie de villosités chorales. Ces techniques dites invasives ne peuvent pas être réalisées en début de grossesse et le risque de survenue d'une fausse-couche n'est pas négligeable. Récemment, une nouvelle technique non invasive pour le diagnostic prénatal de l'amyotrophie spinale a été mise au point par une équipe de chercheurs de l'Inserm. Cette méthode de dépistage s'appuie sur un simple prélèvement sanguin effectué chez la femme enceinte. Elle permet d'analyser les cellules fœtales à la 11ème semaine de grossesse donc plus précocement qu'auparavant et aussi plus rapidement puisque le test génétique est réalisé en trois jours.

Sa faisabilité et son efficacité ont été démontrées par les résultats d'une étude menée chez douze femmes enceintes à risque de transmission de l'amyotrophie spinale à leur futur enfant (mère et père hétérozygotes pour la délétion SMN1 et un précédent enfant atteint de la maladie). Le sang de ces femmes a été analysé par une méthode dite ISET (*isolation by size of epithelial tumour or trophoblastic cells*) : un tri, basé sur la taille des cellules sanguines, a permis d'obtenir des cellules fœtales (plus volumineuses que les cellules maternelles). L'origine fœtale de chacune de ces cellules a alors été confirmée par une analyse moléculaire : la présence des deux allèles maternel et paternel permettant d'affirmer avec certitude la nature fœtale. L'analyse de l'ADN de ces cellules fœtales a permis d'identifier trois mères dont le futur enfant était atteint d'amyotrophie spinale. Aucune mutation de l'ADN fœtal n'a été retrouvée dans les cellules isolées à partir du sang des neuf femmes dont le fœtus était indemne.

Démonstration faite de la fiabilité et de la reproductibilité d'un diagnostic prénatal non-invasif de l'amyotrophie spinale (à partir de l'analyse génétique des cellules fœtales circulant dans le sang maternel), il reste à définir la sensibilité et la spécificité de cette approche par des études plus larges.

*The Lancet, 2003, 361 : 1013-14 (22 mars 2003)*

## Annnonce

### Appel d'offres APF 2003

L'appel d'offres 2003 du conseil scientifique de l'APF est ouvert à tout projet de recherche orienté vers la connaissance sociale et médico-sociale des personnes en situation de handicap moteur, avec ou sans déficience associée. Cinq thèmes sont particulièrement concernés : prévention des situations de handicaps et de leur aggravation ; participation sociale ; conditions de vie ; accompagnement social ou médico-social ; questions d'ordre éthique liées aux situations de handicap. Le dépôt des projets doit être effectué avant le 31 juillet 2003.

Renseignements :

APF - M. Papa Abdou, 17 bd Auguste Blanqui, 75013 Paris.

Tel : 01 40 78 27 34. Fax : 01 40 78 69 66

Email : [papa.abdou@apf.asso.fr](mailto:papa.abdou@apf.asso.fr)

## Pour info

### Groupe de recherche FSH

Soutenues par l'AFM, des équipes travaillant sur la structure de la chromatine ont constitué un groupe de cliniciens et de scientifiques concernés par la recherche dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH). Sont d'abord impliquées les équipes de R. Tupler (coordonnatrice scientifique du projet), C. Desnuelle (coordonnateur médical), E. Gilson, E. V. Pequignot, D. Laoudj et C. Jaeger (BTR).

L'équipe de R. Tupler a démontré que la FSH serait due à une dépression transcriptionnelle<sup>(1)</sup> d'au moins 3 gènes (FRG1, FRG2 et ANT1) situés à proximité des répétitions D4Z4. FRG2 n'est transcrit dans aucun tissu adulte, son rôle exact n'est pas connu, pas plus que celui de FRG1. ANT1 (constituant important du pore mitochondrial) serait impliqué dans l'apoptose des fibres musculaires. Les éléments D4Z4 possèdent un site capable de se lier à un complexe protéique DRC (*D4Z4 repressing complex*) constitué notamment de 3 protéines (YY1, HMGB2 et nucléoline) impliquées dans la structure de la chromatine.

Dans la région télomérique, une partie des « silencers »<sup>(2)</sup> de faible intensité pourrait agir comme « insulator »<sup>(3)</sup>. Cette dualité fonctionnelle du télomère est connue chez la levure. L'hypothèse émise par E. Gilson, spécialiste de la fonction du télomère, est que la région D4Z4 a une double fonction : « silencer » et « insulator » en fonction du nombre de répétitions. La délétion d'une partie des D4Z4 permettrait de révéler la fonction insulatrice.

Une technique de précipitation de la chromatine et d'hybridation *in situ* est utilisée par E. Pequignot pour caractériser du point de vue épigénétique la région située entre le télomère et les gènes dérégulés dans la FSH. A partir de biopsies musculaires, la comparaison muscle sain, muscle FSH, muscles dystrophiques (autres que FSH) permet l'analyse des modifications de l'expression des protéines. Cette approche protéomique complémentaire est réalisée par D. Laoudj.

(1) *Myoline, 2002, 62 : 4 et 63 : 4*

(2) *Séquences d'ADN de régulation entraînant l'extinction de l'expression des gènes situés à proximité.*

(3) *Séquences d'ADN de régulation permettant de segmenter le génome en domaines indépendants d'expression.*



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 69 77 12 16  
[www.afm-france.org](http://www.afm-france.org)

Siège social : AFM - Institut de Myologie  
47-83, boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris cedex 13