

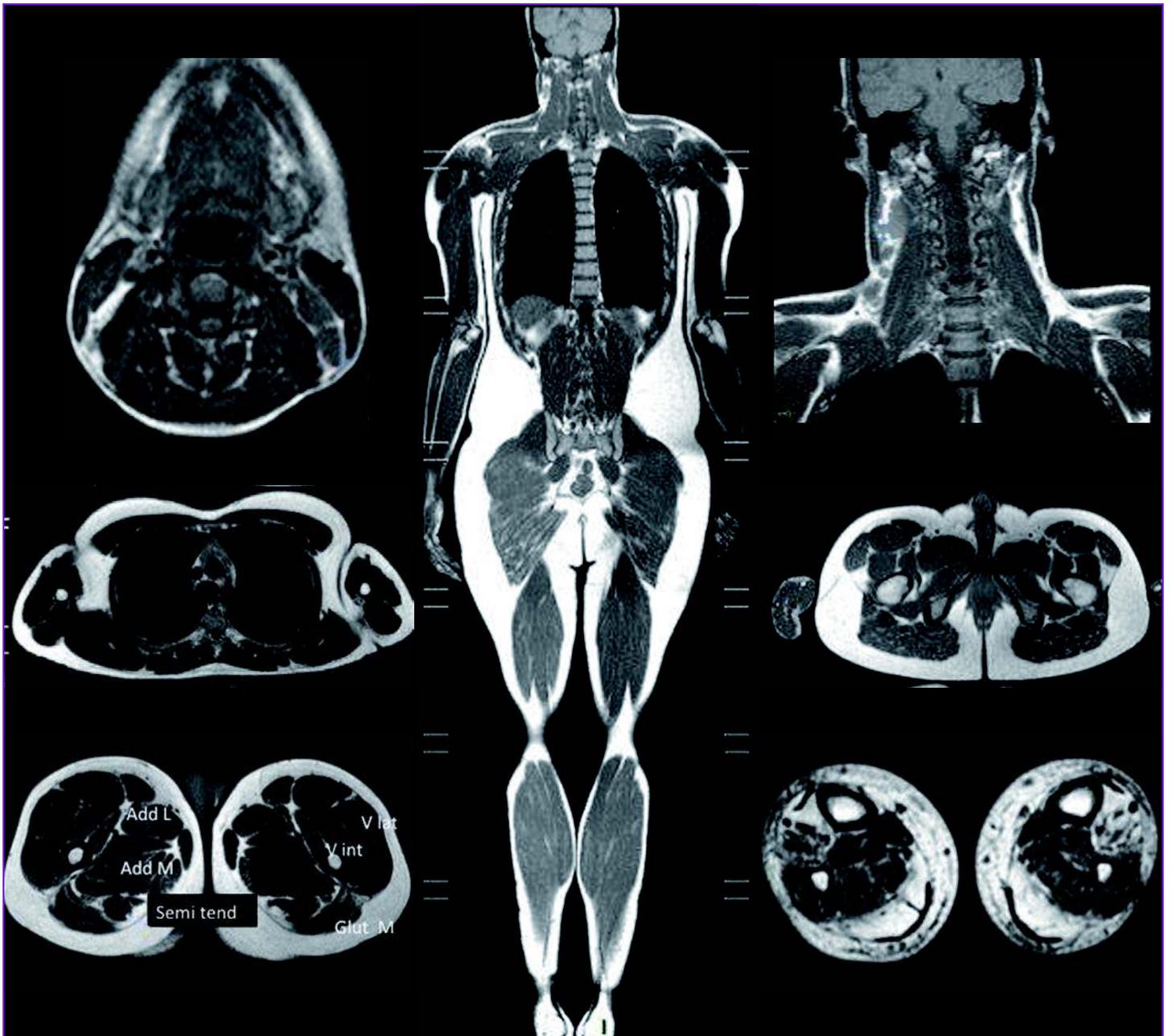
# Les cahiers de **myologie**

Mise au point :

**Imagerie  
musculaire  
corps entier**



N° 10 - avril 2014



# Les cahiers de myologie

N° 10 AVRIL 2014

## Rédaction

### Directrices de publication

Laurence Tiennot-Herment  
Françoise Chapon

### Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau  
J. Andoni Urtizberea

### Directeurs adjoints de la rédaction

Jean-Claude Kaplan  
Guillaume Bassez

### Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol  
Edwige Biard

### Documentation

Christiane Bel

## Correspondance

### SFM

chapon-f@chu-caen.fr

### AFM Téléthon

BP 59 - 91002 Evry cedex  
cahiersdemyologie@afm.genethon.fr

### Siège social

Institut de Myologie  
75651 Paris cedex 13

### Conception

Sequoia (Makheia Group)

### Mise en page et Impression

Kremlin-Lino - 01 46 63 18 36

### Parution

2 numéros/an

Prix du numéro : 18 €

ISSN 2108-2219

## Réseau des correspondants

*Algérie* : Meriem Tazir

*Allemagne* : Hans H. Goebel

*Argentine* : Alberto L. Rosa,

Ana Lia Taratuto

*Belgique* : Peter Van den Bergh

*Bénin* : Jules Alao

*Brésil* : Edmar Zanoteli

*Canada* : Jean-Pierre Bouchard

*Chili* : Jorge A. Bevilacqua

*Chypre* : Kyproula Christodoulou

*Costa-Rica* : Maria Quesada

*Croatie* : Nina Canki-Klein

*Espagne* : Carmen Navarro

*Etats-Unis* : Kevin Flanigan

*Finlande* : Carina Wallgren-

Pettersson

*Italie* : Corrado Angelini

*Japon* : Keiko Ishigaki

*Liban* : André Mégarbané

*Maroc* : Ilham Slassi

*Mexique* : Rosa-Elena Escobar

*Pérou* : Ricardo Fujita

*Royaume-Uni* : Kate Bushby

*Russie* : Valery Kazakov

*Suède* : Anders Oldfors

*Suisse* : Thierry Kuntzer

*Tunisie* : Fayçal Hentati

*Uruguay* : Mario Medici

## COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine

Gisèle Bonne

Serge Braun

Gillian Butler-Browne

Jamel Chelly

Bernard Clair

Jean-Marie Cuisset

Isabelle Desguerres

Claude Desnuelle

Christian Devaux

Denis Duboc

Brigitte Estournet

Bruno Eymard

Léonard Féasson

Xavier Ferrer

Luis Garcia

Marcela Gargiulo

Romain Gherardi

Frédéric Gottrand

Emmanuelle Guiraud

Jean-Yves Hogrel

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Gilles Mazaltarine

Judith Melki

Nadine Pellegrini

Isabelle Pénisson-Besnier †

Yann Péréon

Jean Pouget

Pascale Richard

Hélène Rivière

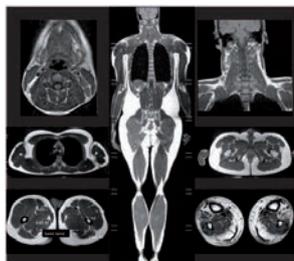
Norma Romero

Emmanuelle Uro-Coste

Jean-Thomas Vilquin

Louis Viollet

Karim Wahbi



### Sélection de coupes natives ou reconstruites pondérées T1 de plusieurs IRM musculaires/corps entier :

Au centre, reconstruction frontale à partir de sept paliers d'acquisition chevauchés montrant un aspect normal avec analyse possible de la musculature des bras, situés le long du corps.

En haut, à gauche et à droite, images axiales et frontales centrées sur le cou retrouvant une musculature normale du cou. Mais, il existe de nombreux ganglions situés sous le niveau du muscle sterno-cléido-mastoïdien droit mis en évidence sur cette exploration.

Au milieu, à gauche et à droite, images axiales mettant en évidence des muscles de volume et de signal normaux au niveau du tronc et de la ceinture pelvienne.

En bas à gauche, images centrées sur la cuisse où est objectivé un remplacement graisseux partiel de la partie haute des deux muscles semi-tendineux. En bas à droite, images centrées sur la jambe, avec un hypersignal très important de remplacement graisseux des deux muscles jambiers antérieurs (prédominant à gauche), des extenseurs des orteils et des muscles soléaires.

Les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site internet de la Société Française de Myologie [www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



## Les Cahiers de Myologie à la croisée des chemins...

**L**es Cahiers de Myologie vont fêter leur cinquième d'année d'existence en octobre prochain et nous ne pouvons que nous en réjouir. Née d'un partenariat inédit entre une association de patients, l'Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon) et une société savante, la Société Française de Myologie (SFM), notre revue s'évertue à informer le plus grand nombre sur les multiples facettes de notre discipline dans un langage simple et accessible à tous. Les Cahiers de Myologie sont unanimement appréciés tant pour leur forme que pour leur contenu. Qu'il s'agisse des notes historiques chères à Michel Fardeau, des leçons de génomique de notre érudit dinosaure de service, Jean-Claude Kaplan, des articles de synthèse, de la sélection des brèves ou des informations sur la prise en charge ou les activités associatives, chacun s'y retrouve ! Qu'il nous soit donné à cette occasion, de remercier chaleureusement tous les contributeurs à commencer par nos rédactrices en chef, Tuy-Nga Brignol et Edwige Biard !

Notons également que notre savoir-faire et notre faire-savoir dépassent les frontières de l'Hexagone. Nos collègues et amis de Suisse romande sont des partenaires fidèles. Ils ont fait des Cahiers leur organe de diffusion d'informations médico-scientifiques dans leur propre réseau. Et que dire de nos homologues de la jeune Société Russe de Myologie... Depuis trois ans, ils insèrent dans leur propre revue tous les articles de synthèse (les fameuses « Mises au point » des Cahiers de Myologie) après les avoir traduits dans la langue de Pouchkine.

Malgré toutes ces sources de satisfaction, il faut bien convenir que les Cahiers se trouvent désormais à la croisée des chemins. Certaines difficultés sont communes à celles rencontrées par l'édition en général. En ces temps de digitalisation à marche forcée dans le domaine de l'information,

qu'elle soit généraliste ou spécialisée, la préservation d'une édition papier constitue un vrai défi. Autre écueil, nos sociétés ont évolué ces dernières années vers une culture de la gratuité :

journaux gratuits, applications *freewares*, encyclopédies en ligne, banques d'images libres de droits, les exemples ne manquent pas. Ajoutons à cela notre propension à vouloir, légitimement ou non, avoir accès à l'information de manière instantanée, avec comme corollaire une rapidité accrue de l'obsolescence de celle-ci.

En plus de ces tendances lourdes contre lesquelles il semble difficile de lutter, d'autres facteurs sont plus spécifiques au domaine de la myologie. Le constat est

là et inquiétant : un nombre très réduit d'abonnés payants aux Cahiers, des difficultés accrues pour solliciter des auteurs et des délais de plus en plus longs pour faire rentrer les textes, sans compter l'usure de l'équipe éditoriale en place et la limitation de la capacité de financement de notre principal sponsor. Nous cumulons de plus deux handicaps : le fait d'être une revue francophone, non indexée (et probablement non indexable, sous cette forme, à moyen terme) et de nous adresser à un public somme toute restreint (comparativement à celui de la neurologie et/ou des neurosciences...).

Même si le modèle économique des Cahiers est à revoir de fond en comble, il ne faut cependant pas désespérer. Plusieurs pistes n'ont pas abouti comme celle, pourtant séduisante, d'un jumelage avec la prestigieuse revue *Médecine-Sciences* ou comme l'introduction de la publicité. D'autres sont à l'étude, comme celle d'un site internet alimenté toute l'année et accessible moyennant une faible redevance, le tout couplé à une parution papier d'un numéro unique au moment des Journées Annuelles de la Société Française de Myologie. Le débat est ouvert et chacun peut contribuer à l'alimenter.

Avis aux amateurs !

**J. Andoni Urtizberea**

Co-Directeur de la Rédaction



© jrg-graffik - Fotolia.com

3 **ÉDITORIAL**4 **SOMMAIRE/CONTENTS****PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY**

- 5-10 **Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 2**  
*Facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2*  
 Sabrina Sacconi, Claude Desnuelle

**CAS CLINIQUE/CASE REPORT**

- 11-12 **Nouveau syndrome auto-inflammatoire : déficits immunitaire et musculaire associés**  
*A new auto-inflammatory syndrome: immune deficiency associated with muscular weakness*  
 Brigitte Bader-Meunier, Capucine Picard

**PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT**

- 13-14 **Maladies neuromusculaires : le passage de l'enfance à l'âge adulte**  
*Neuromuscular disorders: transition from childhood to adulthood*  
 Michèle Mayer
- 15-17 **Désencombrement bronchique : évolution des aides instrumentales**  
*Bronchial clearance: evolution of instrumental devices*  
 Lorena Del Amo, Aurélien Bore, Matthieu Lacombe, Franck Muffat, Jean Pujol, Christian Devaux
- 18-19 **Trachéotomie et MNM : intérêt du soutien psychologique en préopératoire**  
*Tracheostomy and neuromuscular disorders: preoperative psychological support is useful*  
 Denis Tiberghien, Delphine Bonnichon, Christian Réveillère

**FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES**

- 20-21 **Myopathies nécrosantes auto-immunes : démarche diagnostique**  
*Diagnostic flowchart in necrotizing autoimmune myopathies*  
 Emmanuelle Salort-Campana

**MISE AU POINT/REVIEW**

- 22-32 **MNM et IRM musculaire/corps entier : apport au diagnostic et au suivi**  
*Whole-body muscle MRI in neuromuscular disorders is contributive to the diagnosis and management*  
 Robert Carlier

**LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW**

- 33-34 **Génétique/Genetics**  
 Valérie Allamand
- 35-36 **Préclinique/Preclinical research**  
 Jean-Thomas Vilquin
- 36-38 **Clinique/Clinical research**  
 Françoise Chapon, Tuy Nga Brignol, Christian Réveillère

**MYOLOGIE DANS LE MONDE/****MYOLOGY AROUND THE WORLD**

- 39-41 **Myologie en Iran : des échanges privilégiés avec la France**  
*Myology in Iran: privileged collaborations with France*  
 J. Andoni Urtizberrea, Farzad Fatehi

**PARTENARIATS/PARTNERSHIPS**

- 42 **Fondation nationale maladies rares et TWAS : engagées dans la recherche en Méditerranée**  
*National Rare Diseases Foundation and TWAS: a joint commitment to promote research in the Mediterranean area*  
 Edwige Biard

**CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE**

- 43-45 **Le point de vue du "dinosaur"**  
**Le génome low cost : entre Cassandre et Prométhée**  
*The dinosaur's viewpoint*  
*The low-cost genome: between Cassandra and Prometheus*  
 Jean-Claude Kaplan

**INFOS/NEWS**

- 46-48 **Le Centre de Référence GNMH : Garches-Necker-Mondor-Hendaye**  
*The Garches-Necker-Mondor-Hendaye Expert Center for Neuromuscular Diseases*  
 Susana Quijano-Roy, Isabelle Desguerre, François-Jérôme Authier, J. Andoni Urtizberrea
- 49 **Société Française de Myologie : 11<sup>èmes</sup> Journées et 7<sup>e</sup> Prix Master**  
*The French Society of Myology: 11th Annual Meeting and the 7th Master Price*  
 François Rivier
- 50 **Association Française contre les Myopathies : un mois de janvier 2014 fructueux**  
*The French Muscular Dystrophy Association: a successful month in January 2014*  
 Edwige Biard, Lisa Cukierman

51 **AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS**

# Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 2

SABRINA SACCONI, CLAUDE DESNUELLE

Récemment, une meilleure corrélation entre les aspects cliniques, génétiques et épigénétiques de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH) a permis d'identifier, en dehors de la forme classique à transmission autosomique dominante dite DMFSH de type 1 (DMFSH1), une forme cliniquement similaire mais génétiquement distincte à hérédité digénique, appelée DMFSH de type 2 (DMFSH2).

Basé sur un phénotype clinique très caractéristique (Padberg *et al*, 1991), le diagnostic clinique de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH) a toujours été considéré, par les myologues, comme facile à poser. Cependant, chez environ 5 à 10% des cas, le diagnostic de DMFSH ne pouvait pas être confirmé par les résultats des analyses de biologie moléculaire (Gilbert *et al*, 1992 et 1993 ; Bakker *et al*, 1995). En effet, la contraction pathogène d'unités répétées D4Z4 localisées sur la portion sous-télomérique du chromosome 4, typiquement associée à la forme dominante de DMFSH ou DMFSH de type 1 (DMFSH1), n'était pas retrouvée par les techniques d'analyse de routine (Wijmenga *et al*, 1991 ; Deidda *et al*, 1996). Ces cas au diagnostic non défini présentaient un mode de transmission variable. Si chez certaines familles, un mode de transmission dominant typique de la DMFSH1 était observé, la grande majorité des cas étaient sporadiques et dans une minorité des familles une transmission récessive ne pouvait pas être écartée.

Par ailleurs, deux variants alléliques du chromosome 4 ont été identifiés dans la population générale : 4qA et 4qB (Lemmers *et al*, 2002 et 2004). Ces variants sont localisés en position distale par rapport au locus D4Z4 dans la partie sous-télomérique du chromosome 4. Seul l'allèle 4qA a été décrit comme étant associé à l'expression du phénotype DMFSH. De ce fait, l'allèle 4qA est dit « permissif », alors que l'allèle 4qB est dit « non-permissif » (Lemmers *et al*, 2002, 2004a et 2010 ; Thomas *et al*, 2007). La grande majorité des patients avec un phénotype clinique DMFSH non confirmé par la biologie moléculaire, étaient porteurs d'au moins un allèle 4qA « permissif ».

Chez ces patients, les avancées des techniques de biologie moléculaire ont permis d'améliorer le taux de détection de la contraction pathogène d'unités D4Z4 (Sacconi *et al*, 2006 et 2012). Le diagnostic par la biologie moléculaire de DMFSH1 a pu ainsi être

confirmé : chez les patients porteurs d'une délétion du locus D4Z4 très proximale, incluant la région de la sonde p13E11 utilisée classiquement dans le diagnostic (Lemmers *et al*, 2003) ; chez les patients porteurs d'une mosaïque somatique dont la quantité d'ADN délété était particulièrement faible et pouvait échapper à la détection par gel linéaire (Lemmers *et al*, 2004b) ; chez les très rares patients porteurs de réarrangements pathogènes entre le chromosome 4 et le chromosome 10 hautement homologues (Lemmers *et al*, 1998 ; Sacconi *et al*, 2012). A cause de la grande homologie entre ces deux chromosomes, un nombre significatif de sujets porteurs de réarrangements non pathogènes entre le chromosome 4 et le chromosome 10 est retrouvé dans la population générale (seules les contractions d'unités D4Z4 sur le chromosome 4 sont pathogènes, alors que les contractions d'unités D4Z4 sur le chromosome 10 ne le sont pas). Ceci représente une difficulté supplémentaire pour le diagnostic moléculaire. (Lemmers *et al*, 1998). D'introduction récente, la technique de peignage moléculaire permet à l'aide de sondes spécifiques de visualiser directement les unités répétées provenant des chromosomes 4 et 10 ainsi que les variants alléliques 4qA et 4qB. Elle semble être la solution future à ces difficultés diagnostiques (Nguyen *et al*, 2011).

Hormis les cas pour lesquels un diagnostic de DMFSH1 avait pu être posé grâce à l'utilisation de techniques mieux adaptées, il restait environ 5% de patients présentant un phénotype typique de DMFSH sans solution génétique. Chez ces derniers, l'identification d'anomalies génétiques (mutation du gène *SMCHD1* sur le chromosome 18 et épigénétique communes - importante hypométhylation des loci D4Z4 sur les chromosomes 4 et 10) ont permis de les différencier des patients porteurs de la forme classique associée à la contraction pathogène (de Greef *et al*, 2007).

Sabrina Sacconi  
Claude Desnuelle  
Centre de Référence  
Maladies  
Neuromusculaires,  
CHU de Nice,  
CNRS UMR 7277, Inserm  
1092, Institut de Biologie  
Valrose, Faculté de  
Médecine-UNSA, Nice,  
France  
sacconi.s@chu-nice.fr

Actuellement, le groupe des patients atteints de DMFSH est scindé en deux : les patients DMFSH de type 1 (DMFSH1) porteurs de la contraction pathogène du *locus* D4Z4 du chromosome 4 et les patients DMFSH de type 2 (DMFSH2) porteurs d'allèles non contractés, d'une mutation du gène *SMCHD1* et d'une hypométhylation marquée des chromosomes 4 et 10 (de Greef *et al*, 2009).

L'étude des patients DMFSH1 et DMFSH2 ainsi que de leur famille a montré un point commun à ces deux maladies : le phénotype clinique n'est exprimé qu'en présence d'au moins un chromosome 4 dit « permissif » [4qA] (de Greef *et al*, 2009 et 2010 ; Sacconi *et al*, 2012).

### Caractéristiques cliniques des patients atteints de DMFSH2

A ce jour, peu de patients atteints de DMFSH2 sont identifiés dans le monde à cause de la rareté de la maladie (environ 5% des patients DMFSH, sa pénétrance serait environ de 1/100 000) et de la difficulté technique de son diagnostic. Deux études ont été publiées décrivant les caractéristiques cliniques de ces patients.

#### • Première étude

La première porte sur 27 familles incluant 33 patients atteints de DMFSH2 (de Greef *et al*, 2010). Ces patients ont été soumis à une analyse détaillée des caractéristiques cliniques incluant l'âge de début des symptômes, le symptôme initial, la progression de la maladie, la sévérité de l'atteinte musculaire et la fréquence des atteintes extra musculaires. Cette analyse confirme que, sur le plan de l'atteinte musculaire, le tableau clinique présenté par les patients DMFSH2 est identique à celui des patients DMFSH1. Le phénotype des patients DMFSH2 comprend en effet une atteinte précoce des muscles de la face, particulièrement des muscles orbiculaires des yeux et des lèvres, associée à une atteinte des muscles de la ceinture scapulaire. La progression de la maladie est typiquement descendante. Les muscles huméraux, abdominaux et de la loge antéro-externe de la jambe sont notamment atteints, correspondant au schéma d'atteinte sélective des patients DMFSH1. Chez les patients DMFSH2, comme chez les patients DMFSH1, certains muscles, particulièrement les deltoïdes, le chef supérieur des trapèzes et les quadriceps, sont longtemps épargnés. La surdité neurosensorielle, une des atteintes extra-musculaires fréquemment retrouvée chez les patients DMFSH1 (Trevisan *et al*, 2008), a aussi été mise en évidence chez 18% des patients DMFSH2. Alors que la vasculopathie rétinienne, observée assez rarement et seulement chez les patients DMFSH1 porteurs des

contractions D4Z4 les plus sévères (Statland *et al*, 2013) n'a pas été retrouvée chez les patients DMFSH2.

Une des différences notables entre les patients atteints de ces deux formes de DMFSH est l'âge d'apparition des symptômes, plus tardif chez les patients atteints de DMFSH2 entraînant des cas avec une atteinte moins sévère. Une autre différence concerne la grande fréquence des cas sporadiques représentant, dans cette étude, la large majorité des patients DMFSH2 (20 sur 33 soit 67%) et le mode de transmission de la maladie. La DMFSH1 est liée à une contraction pathogène d'unités répétées D4Z4 sur un chromosome 4qA transmise de manière autosomique dominante. Dans les cas familiaux de DMFSH2 identifiés, le mode de transmission paraît très difficile à établir, pouvant être dominant dans certaines familles (transmission parent/fils) et récessif dans d'autres (plusieurs frères et/ou sœurs atteint(e)s alors que les parents sont indemnes) (de Greef *et al*, 2010).

#### • Deuxième étude

La deuxième étude (Sacconi *et al*, 2012) porte sur 16 patients présentant un phénotype clinique de DMFSH sans contraction pathogène du *locus* D4Z4 sur les chromosomes 4 analysés par les techniques de routine utilisées en biologie moléculaire (Deidda *et al*, 1996). Les critères cliniques d'inclusion dans l'étude sont la présence de trois ou plus des critères suivants : évidence d'hérédité autosomique dominante, atteinte des muscles faciaux, atteinte des muscles de la ceinture scapulaire, atteinte des muscles de la loge antérieure des jambes, asymétrie de l'atteinte musculaire. Les patients présentant une atteinte cardiaque ou respiratoire ou un électromyogramme altéré et/ou une biopsie musculaire évocatrice d'une autre pathologie musculaire ont été exclus. Tous les patients ont été soumis à un génotypage complet des *loci* D4Z4 incluant la détermination de l'haplotype allélique et à un séquençage direct des gènes de la calpaïne 3 (*CAPN3*), de la valosine (*VCP*), et du gène *FHL1*, dans la mesure où des mutations dans ces gènes ont été rapportées en association à des phénotypes cliniques pouvant ressembler à une DMFSH.

Ont été identifiés deux patients pour lesquels le diagnostic de DMFSH1 n'a pas été posé, puisqu'il a « échappé » aux méthodes de détection classiques de la contraction pathogène. Dans un cas, il s'agit d'une mosaïque somatique avec faible pourcentage de l'allèle pathogène contracté et dans l'autre, d'un réarrangement pathogène entre le chromosome 4 et le chromosome 10. Dans six cas sur 16 (37,5%), un diagnostic de DMFSH2 a été établi, puisque ces patients présentaient une hypométhylation marquée

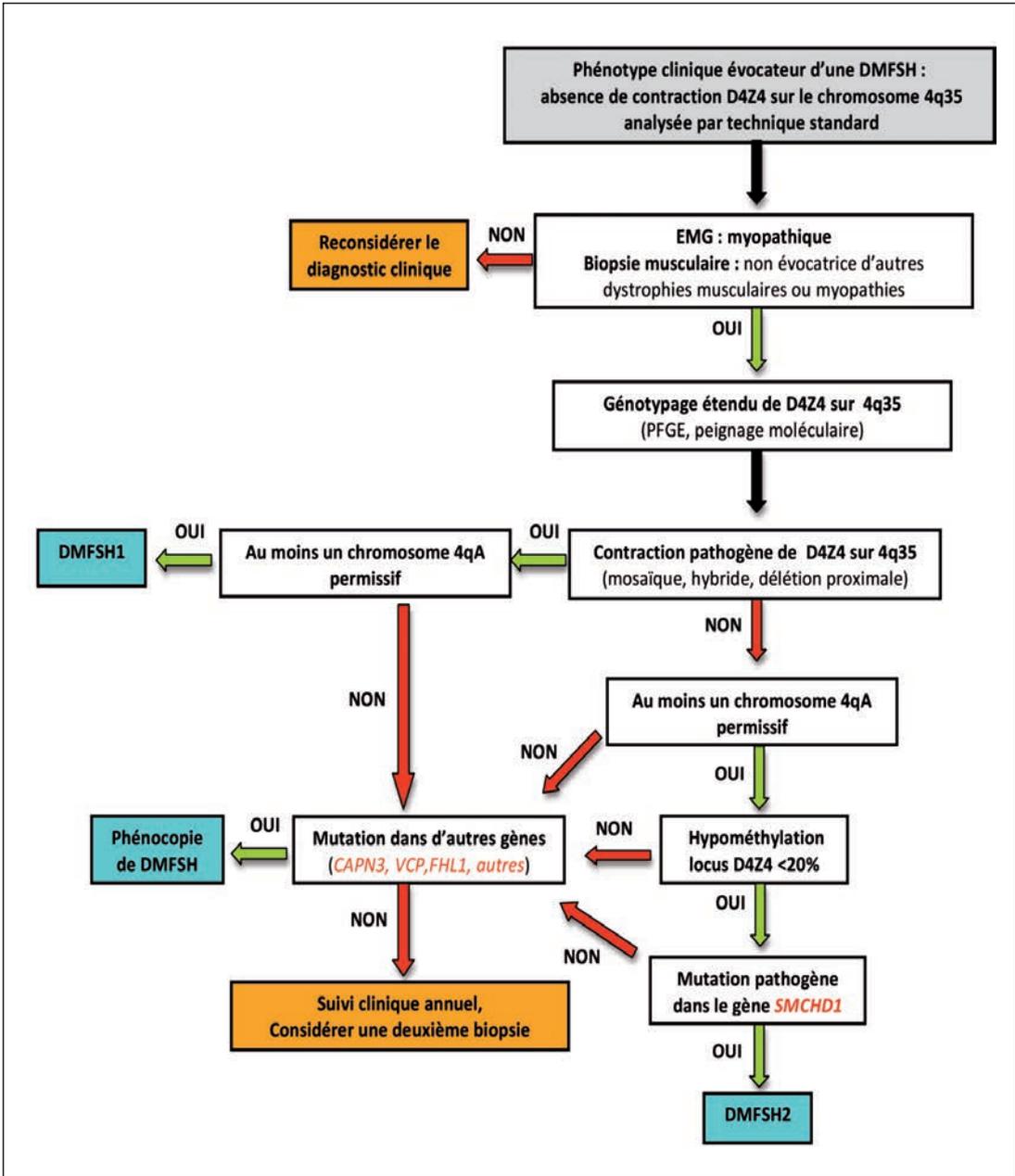


Figure 1  
Arbre décisionnel  
diagnostique pour la  
DMFSH.

de la région D4Z4, au moins un chromosome 4 « permissif » de type 4qA, en absence de contraction pathogène typiquement associée à la DMFSH1. A noter qu'il ne s'agissait que de cas sporadiques de DMFSH ayant ensuite été tous confirmés sur le plan génétique, puisqu'une mutation pathogène a été retrouvée dans le gène *SMCHD1*.

L'étude de la transmission chez ces familles a permis d'émettre l'hypothèse que la DMFSH2 serait une maladie à transmission digénique. En effet, ont été retrouvés des sujets apparentés aux patients DMFSH2 totalement asymptomatiques porteurs soit de l'hypométhylation en absence de chromosome

« permissif », soit d'au moins un chromosome « permissif » en l'absence d'hypométhylation. Ceci confirme que pour développer la DMFSH2, les deux conditions sont nécessaires. Le nombre d'unités répétées D4Z4 sur le chromosome 4qA permissif et le niveau d'hypométhylation semblent avoir une corrélation avec l'âge de début des symptômes et la gravité du phénotype clinique des patients DMFSH2. Chez six patients sur 16, des mutations dans d'autres gènes ont été retrouvées (gène *CAPN3* chez 4 ; gène *VCP* chez 2). Chez ces patients, quelques différences phénotypiques ont été notées : l'atteinte musculaire est symétrique et prédomine aux membres inférieurs

dans la majorité des cas, les valeurs de CK sont plus élevées que celles généralement observées chez les patients DMFSH. A la différence des patients DMFSH1 et DMFSH2, chez les patients porteurs de mutations dans les gènes *VCP* et *CAPN3*, les muscles orbiculaires des yeux ne sont jamais touchés. Il en résulte qu'en l'absence de l'identification de l'anomalie génétique spécifique de la DMFSH1, le diagnostic de DMFSH2 ne peut être posé qu'après un génotypage complet des *loci* D4Z4 et un test de méthylation spécifique (voir paragraphe suivant) et pas uniquement sur la base du phénotype clinique. En effet, parmi les patients avec phénotype typique de DMFSH sans confirmation par biologie moléculaire, peuvent être détectés des patients DMFSH2, mais aussi des patients DMFSH1 sans diagnostic et des patients atteints d'autres myopathies génétiquement définies. Ces myopathies phénotypiquement proches doivent être attentivement recherchées, même en absence d'éléments d'orientation à la biopsie musculaire et ce, d'autant plus si le test de méthylation et le génotypage ont exclu les diagnostics de DMFSH de type 1 et de type 2.

Une attention particulière doit être portée aux détails sémiologiques différenciant le phénotype DMFSH des atteintes musculaires des dystrophies des ceintures et d'autres myopathies similaires. Il est très important d'établir si le patient : « dort les yeux ouverts » à cause de la faiblesse des muscles orbiculaires des paupières spécifiquement impliquée dans la DMFSH, a un « sourire transversal » ou les « avant-bras de Popeye » à cause respectivement de la spécificité de l'atteinte des muscles orbiculaires des lèvres et de l'atteinte caractéristique des muscles huméraux avec deltoïdes épargnés. L'asymétrie de l'atteinte musculaire est une caractéristique distinctive : si elle n'est pas visible à l'examen clinique, elle est toujours retrouvée à l'interrogatoire sur l'histoire de la maladie. Si le décollement des omoplates est aussi fréquent dans d'autres dystrophies musculaires, l'asymétrie et l'atteinte prédominante des chefs moyen et inférieur des trapèzes associée à une hypertrophie compensatoire du chef supérieur de ces muscles confèrent un aspect particulier aux épaules des patients atteints de DMFSH, facilement reconnaissable par un examinateur averti. Le signe de Beever (ascension de l'ombilic lors de l'antéflexion de la tête due à une atteinte prédominante de la partie inférieure du muscle droit de l'abdomen) doit être recherché. La spécificité et la sensibilité de ce signe pour le diagnostic de DMFSH sont très élevées (Shahrizaila *et al*, 2005).

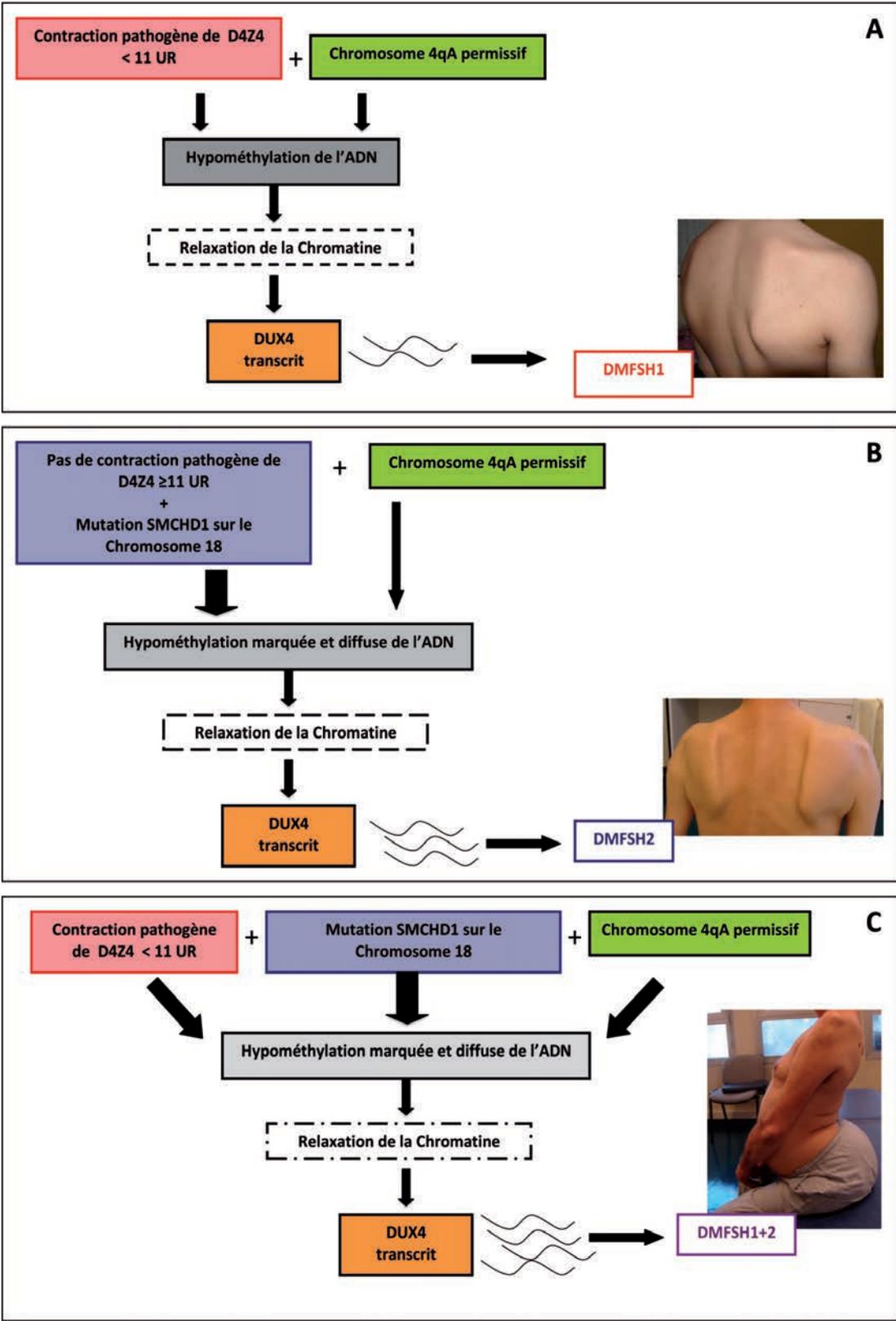
En conclusion, un diagnostic de DMFSH2 doit être envisagé en présence d'un tableau clinique typique de

DMFSH sans confirmation en biologie moléculaire. Toutefois, le recours à des techniques biologiques d'expertise est indispensable afin d'exclure définitivement le diagnostic de DMFSH1 ou d'une autre myopathie phénotypiquement similaire.

### Aspects génétiques et épigénétiques de la DMFSH2

A l'heure actuelle, le diagnostic de DMFSH2 est techniquement très complexe. Il faut donc rechercher d'abord les caractéristiques cliniques permettant de distinguer la DMFSH des autres myopathies des ceintures. Quant au diagnostic moléculaire, une DMFSH1 associée à une contraction du *locus* D4Z4 dans la région sous-télomérique du chromosome 4 (présente chez 90 à 95% des patients ayant un phénotype typique) doit être exclue en premier lieu. L'utilisation de techniques de détection plus avancées, la plus récente étant le peignage moléculaire, s'avère utile pour identifier les cas de DMFSH1 les plus complexes à diagnostiquer. Cependant, l'approche traditionnelle ne peut pas être totalement abandonnée puisqu'elle permet une meilleure définition du nombre d'unités répétées. En présence d'un tableau évocateur de DMFSH, la biopsie musculaire reste nécessaire afin d'exclure le diagnostic des myopathies avec phénotype clinique similaire. Parmi les myopathies pouvant avoir une ressemblance clinique avec une DMFSH, sont retrouvées : certaines myopathies des ceintures, les glycogénoses de type II (maladie de Pompe) et de type V (maladie de McArdle), des myopathies à accumulation de myosine, des laminopathies, des myopathies myofibrillaires et mitochondriales. Un autre groupe de pathologies devant être considéré dans le diagnostic différentiel est celui des amyotrophies spinales héréditaires avec atteinte scapulo-péronière à transmission autosomique dominante et en particulier, celles liées à une mutation des gènes *TRPV4* (Auer-Grumbach *et al*, 2009) et *BICD2* (Peeters *et al*, 2013). Chez les patients présentant un phénotype DMFSH typique pour lesquels aucun autre diagnostic ne peut être évoqué, il est possible d'envisager le diagnostic de DMFSH2 (fig.1, p. 7).

L'anomalie génétique responsable de la DMFSH de type 2 a été identifiée en 2012 grâce à une approche de séquençage de nouvelle génération. Il a été montré que les patients DMFSH2 étaient porteurs de mutations hétérozygotes du gène *SMCHD1* localisé sur le chromosome 18p11.32. Le gène *SMCHD1* a un nombre très important de polymorphismes. Il a fallu prouver la pathogénicité de chaque nouvelle mutation en étudiant la ségrégation, dans la famille du phénotype clinique, de l'hypométhylation et du chromosome « permissif ».



**Figure 2**  
Cascades physiopathologiques de la DMFSH1, DMFSH2 et DMFSH1+2.

**A) Chez les patients DMFSH1,**

la contraction pathogène du locus D4Z4 sur un chromosome 4qA (<11 UR) est associée à une hypométhylation modérée ce qui entraîne un relâchement de la chromatine favorisant la transcription du gène toxique DUX4.

**B) Les patients DMFSH2**

ne présentent pas de contraction du locus D4Z4 (≥11 UR), mais une mutation pathogène du gène SMCHD1 sur le chromosome 18 en présence d'un chromosome 4qA induisant une hypométhylation marquée, ce qui entraîne un relâchement de la chromatine permettant la transcription de DUX4. La conséquence phénotypique est identique à celle de la DMFSH1.

**C) Les patients DMFSH1+2**

présentent à la fois la contraction pathogène du locus D4Z4 sur un chromosome 4qA (<11 UR) et la mutation SMCHD1 sur le chromosome 18. Cela a un effet synergique sur l'hypométhylation alors marquée et diffuse et sur le relâchement de la chromatine. Il y a surexpression du gène toxique DUX4 induisant un phénotype sévère.

*SMCHD1* se lie aux unités répétées D4Z4 et il est impliqué dans la régulation de l'hétérochromatine de cette région et d'autres régions du génome. En présence d'une mutation, la protéine *SMCHD1* perd sa fonction et l'ADN est hypométhylé. L'hypométhylation sur le chromosome 4qA permissif induit une ouverture de la chromatine et l'expression du gène toxique *DUX4*. Les deux formes DMFSH1 et DMFSH2 résultent donc de l'expression inappropriée du gène *DUX4* dans les tissus différenciés. Ceci est dû au fait, pour la DMFSH1, que les unités répétées contractées de D4Z4 ne peuvent pas former d'hétérochromatine répressive et pour la DMFSH2, que le gène effecteur (nécessaire à la méthylation et à la répression de *DUX4*) est haploinsuffisant. Dans les deux cas, l'anomalie doit être associée à l'allèle 4qA (dans la DMFSH1, la contraction serait en *cis* avec le polymorphisme de 4qA) afin que les transcrits *DUX4* soient polyadénylés puis traduits (fig. 2, p. 9).

Bien qu'il y ait des phénotypes de DMFSH connues, pouvant être associées aux mutations d'autres gènes (*CAPN3*, *VCP*) [Sacconi *et al*, 2012], il y a toujours des patients avec un phénotype typique DMFSH dont l'anomalie génétique n'est pas claire. Certains d'entre eux montrent une hypométhylation marquée, mais pas de mutation du gène *SMCHD1*. Même si pour quelques patients, des problèmes techniques peuvent limiter la détection de la mutation du gène *SMCHD1*, pour d'autres, la cause pourrait être des mutations d'autres gènes impliqués dans le maintien de la chromatine.

#### Combinaison de la DMFSH1 et DMFSH2

Récemment, ont été identifiés des patients atteints de DMFSH1 porteurs de neuf à dix unités répétées D4Z4 sur le chromosome 4qA et présentant un phénotype clinique très sévère comparé à leur nombre d'unités répétées. Ces patients montrent une hypométhylation du chromosome 4qA très marquée et des mutations du gène *SMCHD1*. Des analyses détaillées des familles révèlent que (comme attendu)

les deux anomalies peuvent être ségréguées de manière indépendante chez les apparentés. Les patients présentant une seule anomalie sont atteints d'une forme légère de DMFSH1 ou de DMFSH2 (dans ce cas, seulement si un autre allèle 4qA est présent), tandis que les patients porteurs des deux anomalies sont atteints d'une forme sévère à début précoce. Il a été démontré que la contraction du *locus* D4Z4 et les mutations du gène *SMCHD1* ont un effet synergique sur la méthylation de D4Z4 menant à une plus forte augmentation de la surexpression de *DUX4* (donc à un phénotype plus sévère) (fig. 2, p. 9). De ce point de vue, les mutations de *SMCHD1* sont un modulateur de la sévérité de la contraction de D4Z4. De nouvelles études sont en cours pour vérifier si les mutations dans le gène *SMCHD1* pourraient agir comme des modificateurs génétiques pour d'autres maladies.

#### Conclusion

La DMFSH de type 2 est une maladie à transmission digénique. Elle nécessite pour s'exprimer la présence simultanée de deux conditions, héritées de manière indépendante : un chromosome permissif de type 4qA et une mutation dans le gène *SMCHD1* déterminant une hypométhylation marquée des *loci* D4Z4 sur les chromosomes 4 et 10.

L'identification du gène *SMCHD1* responsable de l'hypométhylation a permis d'avancer dans le diagnostic de cette affection rare et de confirmer définitivement l'hypothèse d'une cascade physiopathologique commune entre la DMFSH1 et la DMFSH2, impliquant le dérèglement de l'expression du gène *DUX4* et de ces gènes cibles.

Le gène *SMCHD1* peut agir comme modificateur de l'expression clinique chez des patients atteints de DMFSH2. Des questions restent ouvertes concernant les patients DMFSH2 sans mutation dans le gène *SMCHD1*, les familles de patients atteints de DMFSH1 présentant une grande variabilité de l'expression clinique. D'autres gènes pourraient être impliqués et des nouvelles perspectives thérapeutiques pourraient s'ouvrir.

#### REFERENCES

- Auer-Grumbach M. *et al*, *Nat Genet*, 2010, 42[2] : 160-4  
 Bakker E. *et al*, *Muscle Nerve*, 1995, 2 : 39-44  
 de Greef J.C. *et al*, *Neurology*, 2010, 75[17] : 1548-54  
 de Greef J.C. *et al*, *Hum Mutat*, 2009, 30[10] : 1449-59  
 de Greef J.C. *et al*, *Neurology*, 2007, 69[10] : 1018-26  
 Deidda G. *et al*, *J Med Genet*, 1996, 33[5] : 361-65  
 Gilbert J.R. *et al*, *Am J Hum Genet*, 1992, 51[2] : 424-27  
 Lemmers R.J. *et al*, *Nat Genet*, 2002, 32[2] : 235-36  
 Lemmers R.J. *et al*, *Neurology*, 2003, 61[2] : 178-83  
 Lemmers R.J. *et al*, *Hum Mol Genet*, 1998, 7 : 1207-14  
 Lemmers R.J. *et al*, *Science*, 2010, 329[5999] : 1650-3  
 Lemmers R.J. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2004a, 75[6] : 1124-30

- Lemmers R.J. *et al*, *Ann Neurol*, 2004b, 55[6] : 845-50  
 Nguyen K. *et al*, *Ann Neurol*, 2011, 70[4] : 627-33  
 Padberg G.W. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 1991, 1[4] : 231-34  
 Peeters K. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2013, 92[6] : 955-64  
 Sacconi S. *et al*, *Neurology*, 2006, 67[8] : 1464-66  
 Sacconi S. *et al*, *J Med Genet*, 2012, 49[11] : 41-6  
 Shahrizaila N. et Wills A.J., *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2005, 76[6] : 869-70  
 Statland J.M. *et al*, *Neurology*, 2013, 80[13] : 1247-50  
 Thomas N.S. *et al*, *J Med Genet*, 2007, 44[3] : 215-18  
 Trevisan C.P. *et al*, *Audiol Neurootol*, 2008, 13[1] : 1-6  
 Wijmenga C. *et al*, *Genomics*, 1991, 9[4] : 570-75

#### Remerciements

A l'ensemble des patients ayant participé aux études citées, à l'AFM-Téléthon et à Mlles Pauline Lahaut et Julie Moutarde pour la relecture de cet article.

# Nouveau syndrome auto-inflammatoire : déficits immunitaire et musculaire associés

BRIGITTE BADER-MEUNIER, CAPUCINE PICARD

Une nouvelle pathologie autosomique récessive associant un syndrome auto-inflammatoire, un déficit immunitaire et une myopathie avec myocardopathie est rapportée. Le syndrome auto-inflammatoire est de survenue précoce. Le déficit immunitaire touche les lymphocytes B mémoires responsables d'infections bactériennes sévères entraînant le décès. Le déficit musculaire, d'évolution progressive, prédomine aux membres inférieurs et la myocardopathie progresse rapidement. Des dépôts de polyglucosane (amylopectinose) sont retrouvés dans le cœur, le muscle squelettique, l'intestin et le foie. Cette pathologie résulte d'une mutation dans le gène *HOIL1* (*hemoxidized iron-regulatory protein 2 ubiquitin ligase-1 longer isoform*) ou *RBCK1* (*RBCC protein interacting with PKC1*).

## Observation

La patiente est née à terme après fécondation *in vitro*, de parents *a priori* en bonne santé, non consanguins. À l'âge de trois semaines, la survenue d'épisodes fébriles récurrents, d'une durée de cinq à quinze jours, associés à une hépatosplénomégalie et un syndrome inflammatoire étaient notés. Ces épisodes sont survenus environ tous les quarante-cinq jours durant la première année de vie. Aucun agent infectieux n'a pu être identifié. Entre ces épisodes, le syndrome inflammatoire a diminué, sans jamais complètement disparaître. Aucun auto-anticorps n'a été retrouvé et les causes génétiques de syndrome auto-inflammatoire précoce ont été éliminés (déficit en mévalonate kinase, fièvre méditerranéenne familiale, syndrome TRAPS ou fièvre périodique liée à un dysfonctionnement du récepteur de type 1 du TNF).

Durant les années suivantes, les épisodes fébriles ont persisté avec apparition d'adénopathies et de symptômes digestifs : douleurs abdominales, diarrhée glairo-sanglante avec aspect de colite modérée à l'endoscopie digestive. Différents traitements ont été proposés, sans efficacité : colchicine, anti-TNF $\alpha$ . Seule la corticothérapie permettait de contrôler les épisodes auto-inflammatoires.

La première infection bactérienne sévère est survenue à l'âge de quatre ans, sous forme d'une septicémie à *Streptococcus pneumoniae*. Après cette infection, une antibioprophylaxie par oracilline ainsi qu'une vaccination contre le pneumocoque (vaccin conjugué) et *Haemophilus Influenzae* type b ont été administrées. Malgré ces mesures, une septicémie et une méningite à *Haemophilus influenzae* type b sont survenues à l'âge de cinq ans, incitant à l'introduction de perfusions d'immunoglobulines

intraveineuses polyvalentes et d'une antibioprophylaxie par triméthoprim-sulfaméthoxazole. Des épisodes de bactériémies ou septicémies à *Streptococcus pneumoniae* ont cependant persisté et un choc septique à *Escherichia coli* a malheureusement entraîné le décès à l'âge de huit ans. Chaque infection a été suivie d'une période fébrile avec syndrome inflammatoire marqué pendant plusieurs semaines. Les explorations immunologiques ont montré une diminution des lymphocytes B mémoires, une augmentation du taux sérique d'immunoglobuline A et une diminution de la synthèse d'anticorps dirigés contre le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* après infections et vaccination conjuguée contre ces deux germes.

À l'âge de six ans, était apparue une myocardite avec insuffisance cardiaque congestive (myocardite sévère hypokinétique). Une biopsie intracardiaque a mis en évidence des dépôts d'amylopectine dans les myocytes cardiaques (fig. p. 12). Un déficit en enzyme branchante associé à une amylopectinose musculaire a été éliminé. Une amyotrophie globale et un retard staturo-pondéral (moins 2,5 DS à l'âge de huit ans) se sont installés. L'état cardiaque a été stabilisé sous traitement par diurétiques, inotropes et corticoïdes (1 à 2 mg/kg/j) jusqu'au décès de la patiente. La sœur cadette de cette patiente a développé les mêmes symptômes et est décédée à l'âge de trois ans d'une épiglottite pneumococcique. L'étude anatomopathologique *post-mortem* a montré des dépôts d'amylopectine dans les muscles cardiaques et intestinaux ainsi que dans les muscles striés. Une myocardite et une atrophie musculaire ont également été mises en évidence.

Une mutation dans le gène *HOIL1* (*hemoxidized iron-regulatory protein 2 ubiquitin ligase-1 longer*

### Brigitte Bader-Meunier

Service d'immunologie pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Rhumatologiques et Inflammatoires Rares en Pédiatrie, Institut Imagine, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris  
brigitte.bader-meunier@nck.aphp.fr

### Capucine Picard

Centre d'Etude des Déficiences Immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Institut Imagine, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Necker, Paris Sorbonne Cité

*isoform*) ou *RBCK1* (*RBCC protein interacting with PKC1*) a été identifiée chez les deux sœurs.

Il s'agit d'une myopathie d'évolution progressive se manifestant entre quatre et dix-sept ans et prédominant aux membres inférieurs. Une myocardiopathie rapidement progressive est présente. Des dépôts de polyglucosane (« amylopectinose ») sont retrouvés dans le cœur et le muscle squelettique ainsi que dans l'intestin et le foie. Les autres causes de myopathie avec dépôts de polyglucosane ont été éliminées : déficit en enzyme branchante, PFK (déficit en alpha-L-Fucosidase), maladie de Lafora.

Cette pathologie résulte de mutations homozygotes ou composites hétérozygotes dans le gène *HOIL1* (*hemo-*

*oxidized iron-regulatory protein 2 ubiquitin ligase-1 longer isoform*) ou *RBCK1* (*RBCC protein interacting with PKC1*) (Wang *et al*). Ce défaut génétique entraîne une perte d'expression et de fonction de *HOIL1* (*RBCK1*) appartenant au complexe LUBAC (*linear ubiquitination chain assembly complex*).

Il en résulte une diminution de la stabilité de LUBAC, complexe facilitant l'association du complexe NEMO-IKK à certains récepteurs de cytokines, au moins dans certaines lignées cellulaires. La susceptibilité aux infections bactériennes des patients atteints est probablement due à une diminution de l'activation de la voie NF-κB après stimulation de récepteurs de la famille TIR et TNFR dans les fibroblastes.

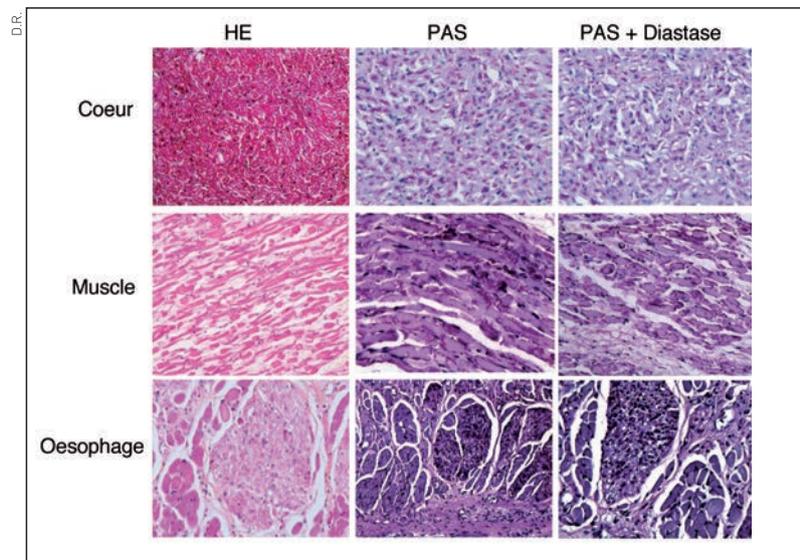
Les conséquences de ce déficit sont différentes selon les lignées cellulaires, ce qui explique l'association du phénotype auto-inflammatoire à celui de déficit immunitaire. Dans les monocytes, il induit une activation excessive en réponse à l'IL-1 expliquant le syndrome auto-inflammatoire. La physiopathologie de l'atteinte musculaire est incomprise.

#### REFERENCES

Boisson B. *et al*, *Nat Immunol*, 2012, 13(12) : 1178-86  
 Nilsson J. *et al*, *Ann Neurol*, 2013, 74(6) : 914-9  
 Wang K. *et al*, *Genome Medicine*, 2013, 5(7) : 67

#### Atteinte musculaire chez la sœur de la patiente.

Dépôts d'amylopectine PAS + et résistant à la diastase dans les myocytes cardiaques, le muscle strié et les muscles lisses oesophagiens.



#### Commentaire

Ce déficit en Hoil 1 de transmission autosomique récessive vient d'être rapporté par C. Picard (Boisson *et al*) chez trois patients issus de deux familles. Il associe un syndrome auto-inflammatoire, un déficit immunitaire et une amylopectinose musculaire :

- le syndrome auto-inflammatoire apparaît précocement dès le premier mois de vie. Il se manifeste par des épisodes fébriles, associés à une diarrhée, des douleurs abdominales et des adénopathies. Les infections virales et bactériennes déclenchent ces accès fébriles. Les traitements par anti-IL-1 et anti-TNFα sont inefficaces, à l'inverse de la corticothérapie.
- le déficit immunitaire se manifeste par des infections bactériennes sévères à pneumocoque et *Haemophilus*, malgré les vaccinations, entraînant le décès des enfants entre l'âge de trois et six ans : septicémie, pneumopathie, méningite, épiglottite, omphalite. Les explorations immunologiques retrouvent une diminution des lymphocytes B mémoires, une diminution de synthèse des anticorps vaccinaux (pneumocoque, *Haemophilus*) et une hyperlg A.
- le déficit musculaire est présent chez les trois patients et a aussi été rapporté chez 10 patients porteurs avec un déficit en HOIL1 (Nilsson *et al*).

# Maladies neuromusculaires : le passage de l'enfance à l'âge adulte

MICHÈLE MAYER

Le « passage de l'enfance à l'âge adulte » n'est pas un moment ponctuel mais un long processus. Dans le cadre des pathologies neuromusculaires, il s'agit d'un changement de statut nécessitant une préparation progressive et une nouvelle définition des rôles du patient, des parents et de l'équipe médicale. Les problématiques au cours du passage ont été développées par les différents acteurs impliqués dans la prise en charge des patients, lors de la 6<sup>ème</sup> Journée de présentation, d'information et d'échanges organisée par le Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire de Paris Est le 31 mai 2013.



© AFM/Christophe Hargoues

Consultation pédiatrique spécialisée maladies neuromusculaires.

Le passage de l'enfance à l'âge adulte n'est pas un moment ponctuel, mais un long processus fait d'une succession d'évènements sur un fond de lente transformation où la fin de l'enfance glisse imperceptiblement vers l'aube de la vie adulte. Ce cheminement amène à

décliner les notions de fin, de permanence, de poursuite, de changement : fin de l'insouciance, pour un face à face avec les responsabilités ; fin des rêves d'enfant, pour une confrontation à la réalité de la vie d'adulte ; fin d'un être en développement psychique et physique, vers la naissance d'un être stabilisé au moins pour un temps ; l'être sous autorité se transforme en adulte-acteur.

## Un réel changement de statut et...

En ce qui concerne la prise en charge médicale du patient, le passage de l'enfance à l'âge adulte constitue un réel changement de statut.

La fin de la croissance marque la fin de l'évolutivité des complications squelettiques : l'important chapitre orthopédique, qui a dominé les années pédiatriques, arrive à son terme.

C'est aussi la fin ou au moins un grand frein pour les capacités d'acquisitions, et l'exposition au processus de vieillissement, comme pour tout un chacun. L'Orthopédie laisse la place à la Médecine Physique de Rééducation et de Réadaptation et à la Rhumatologie.

Sur le plan cardiaque, la prise en charge reste inchangée. Un enfant sans risque cardiaque particu-

lier devient, en règle générale, un adulte sans risque autre que celui de la population générale et relève du même suivi. Par contre dans le cas d'un enfant connu à risque, la prise en charge cardiaque doit être conservée voire intensifiée à l'âge adulte, car ce risque cardiaque persiste et souvent même s'aggrave.

En ce qui concerne la fonction respiratoire, le passage enfance/âge adulte va de pair avec une poursuite de l'évolutivité. La période adolescence/jeune adulte est souvent même marquée par une forte instabilité des capacités ventilatoires : il existe un risque de réduction de l'autonomie respiratoire pouvant nécessiter le recours à une ventilation non invasive (VNI) et, pour ceux qui l'avaient déjà, celui à une ventilation invasive par trachéotomie.

Quant à la nutrition, la règle est plutôt la permanence : l'obèse pré-pubertaire le reste à l'âge adulte et le maigre pré-pubertaire le reste en post-pubertaire. Dans les deux cas, s'installe parfois une évolutivité post-pubertaire très particulière, marquée par une cachectisation inéluctable conduisant à l'indication, à plus ou moins brève échéance, d'une gastrostomie pour nutrition entérale.

## ... des changements environnementaux

Le passage enfance/âge adulte s'accompagne d'un certain nombre de changements environnementaux. La scolarité « imposée » touche à sa fin, c'est le début de l'activité ou de l'enseignement choisi et ce, parallèlement à la fin de l'autorité parentale. Face aux soins et aux examens médicaux jusqu'alors « subis », le jeune adulte acquiert l'autonomie de décision quant à l'adhésion ou au refus des soins, au consentement ou non aux examens médicaux.

Changer de statut signifie aussi changer de lieu de vie, de centre de soins et de suivi, ce qui mène au

**Michèle Mayer**  
PH, APHP, Neuropédiatrie et Pathologie du développement, Hôpital Armand Trousseau, Paris  
labo.mayer@trs.aphp.fr

changement des interlocuteurs et des aidants. Le pédiatre, « infantilisant et cocoonant » qui convoque, est remplacé par le neurologue « libérateur », mais qui responsabilise : la prise de rendez-vous devient un acte volontaire. Le parent-écran s'efface et le jeune adulte se retrouve en contact direct avec le monde et les événements de la vie. Le changement des aidants n'est pas, non plus, toujours facile à vivre. En effet, il existe un dilemme entre le désir de dire « stop ! aux parents qui ordonnent » et le souhait de continuer à être aidé par « Maman » et seulement maman. Car si « tout » change, la permanence reste de mise pour ce qui est du Handicap et de la Dépendance.

### A quel moment décider du passage ?

Les changements liés au passage enfance/âge adulte incitent à déterminer le moment opportun pour ce passage. Ceci n'est pas toujours simple puisqu'il n'y a pas de « date » à proprement parler : à 16 ans et 3 mois, âge auquel une personne peut légalement être traitée en service d'adultes ; à 18 ans, âge légal de signature des actes ; plus tard, si l'immaturation psychique ou le déficit cognitif rend le patient encore très dépendant de ses parents ; ou plus tôt, si sa maturité le fait aspirer à une indépendance précoce ?

Accélérer ou temporiser le passage est une décision méritant « mûre » réflexion. On s'accorde à penser que la période optimale est celle de stabilité. Or, si elle est prévisible pour l'orthopédie, elle est parfois difficile à prévoir au niveau respiratoire, nutritionnel ou cardiologique. De plus, des événements intercurrents peuvent survenir : un déménagement peut obliger à un transfert précoce dès l'âge de 16 ans ou au contraire le retarder, une adaptation au nouveau contexte (locaux, soignants) paraissant plus facile en maintenant un environnement pédiatrique ; l'installation d'une maturité sexuelle précoce justifie un passage anticipé en milieu adulte ; à l'inverse, une déficience mentale importante invite à le différer.

Pour mieux faire face aux risques liés au moment du passage, il faut garder à l'esprit qu'un passage trop précoce prive le patient des besoins spécifiques du patient mineur. Inversement, une rétention trop prolongée en milieu pédiatrique, toujours possible en consultation ou en séjour d'évaluation en milieu spécialisé, expose le patient majeur à un passage brutal en milieu adulte en cas de besoin d'admission aux Urgences ou en Réanimation, cette admission n'étant plus autorisée en milieu pédiatrique.

### Du statut d'enfant à celui d'adulte : du rêve à la réalité

La fin du statut d'enfant est le moment de faire le point et les comptes, le passage au statut d'adulte déplaçant les centres d'intérêt.

C'est l'occasion de récapituler les erreurs passées (à ne pas refaire) et les acquis à conserver : un bilan positif mène à un adulte convaincu de continuer dans le même sens ; un bilan négatif risque de conduire à un adulte désinvestissant suivi et soins.

C'est aussi l'occasion d'une révision diagnostique pouvant être une douloureuse remise en question de « l'avant ».

L'information génétique, fournie jusqu'à présent aux parents et à la famille, devient une information à l'adresse confidentielle du jeune adulte concernant les impacts sur sa propre parentalité.

Du rêve à la réalité, le passage enfance/âge adulte oblige à la prise de conscience d'une réalité « souriante » ou d'une « dure » réalité pour le jeune adulte, mais aussi pour ses parents. En aucun cas, le passage ne doit être une rupture pour le jeune, mais il l'est inévitablement pour les parents de « l'ex-jeune enfant fragile » désormais « adolescent volontiers rebelle ». Ils deviennent les exécutants du jeune adulte, voire ses salariés : « on est enfant pour un temps, on est parent pour toujours ».

### Pour conclure

Le passage de l'enfance à l'âge adulte est un événement autant physique que psychique, souvent souhaité, mais toujours bouleversant. Il inclut des nouveautés d'autant mieux vécues qu'une éducation préalable aura permis une adaptation progressive. Il entraîne des bouleversements face auxquels une anticipation permet de se préparer au mieux.

Le moment du passage doit être déterminé bien à l'avance après réflexion. Il doit être adapté aux capacités physiques et mentales du patient, aux capacités d'acceptation et d'organisation des parents. Il ne peut se faire correctement sans un solide encadrement psychologique. Celui-ci doit être mis en place bien en amont et soutenu au décours pour le patient et son entourage.

Si ce passage est un non-retour physique, il ne doit jamais être une rupture de contact. Sa complexité impose de la souplesse et l'acceptation d'un programme « à la carte » : savoir organiser une consultation de transition pour les patients et/ou les familles « apeurés » ou un suivi conjoint, pédiatrique/adulte, pour les adultes précoces.

# Désencombrement bronchique : évolution des aides instrumentales

LORENA DEL AMO, AURELIEN BORE, FRANCK MUFFAT, JEAN PUJOL, CHRISTIAN DEVAUX

L'obtention d'une toux efficace est un enjeu majeur pour tout patient atteint d'une maladie neuromusculaire afin de permettre la gestion d'un éventuel encombrement bronchique ou d'une fausse route. Différentes techniques instrumentales d'aide à la toux ont été développées dont le but est l'obtention d'un Débit Expiratoire de Toux (DET) supérieur à 180 l/min.

## Les relaxateurs de pression

Différents relaxateurs de pression sont disponibles sur le marché comme l'Aerolife® ou encore l'Alpha 300®. Ce dernier a récemment remplacé l'Alpha 200® dans sa version pédiatrique et adulte.

Le relaxateur de pression est un outil de rééducation



Le relaxateur de pression Alpha 300®.

utilisé dès l'enfance permettant de lutter contre l'enraidissement et la diminution de la compliance thoracique. Il permet une hyper-insufflation par administration d'une pression positive. Grâce au trigger inspiratoire (le déclenchement manuel est aussi possible), le patient peut déclencher le cycle inspiratoire pour ensuite se laisser insuffler par l'appareil jusqu'à atteindre la pression réglée. Une fois la pression souhaitée atteinte, le circuit s'ouvre permettant au patient d'expirer. Son utilisation comme technique d'aide à la toux permet d'obtenir une capacité inspiratoire augmentée (CIA) suppléant le déficit des muscles inspiratoires. Cette technique est utilisable par l'intermédiaire d'interfaces de type masque naso-buccal ou pipette. Elle peut également être effectuée chez les patients trachéotomisés.

## Modes de ventilation mécaniques dédiés

Chez les patients sous ventilation assistée,

l'obtention d'une CIA est possible par la technique de « l'air stacking ». Cette technique consiste à empiler plusieurs volumes courants (en général deux ou trois) afin d'obtenir un volume inspiratoire pré-tussif suffisant pour tousser efficacement. Elle nécessite une bonne compétence glottique et ne peut être utilisée qu'avec des VNI (ventilation non invasive) réglées en mode volumétrique.

La prise de conscience de la problématique de l'aide à la toux et du désencombrement par les constructeurs de ventilateurs à domicile ainsi que la généralisation des ventilateurs à turbine (ces nouvelles machines ne permettant plus la pratique de « l'air stacking ») a conduit au développement d'une fonction spécifique dédiée à l'obtention d'une CIA. Celle-ci est obtenue soit par une augmentation du volume courant sur un nombre de cycles déterminés, soit par une augmentation transitoire de la pression inspiratoire.

Quelques ventilateurs pour le domicile offrent une option « hyper-insufflation », par exemple :

- le ventilateur Monnal T50® (Air Liquide) propose une fonction « Boost » utilisable soit en mode barométrique, soit en mode volumétrique. Les réglages permettent d'augmenter par paliers de 5% (allant de 10% jusqu'au 50%) le volume ou la pression inspiratoire initialement réglé(e) dans le mode ventilatoire de base utilisé par le patient ;
- les ventilateurs Weinmann, Ventilologic LS® et Ventilologic plus® offrent une fonction « LIAM » (*Lung insufflation assist Maneuver*). Une hyperinsufflation en pression est débutée dès que le mode est enclenché grâce au bouton spécifique ou par un pré-réglage. La pression peut être réglée à une valeur maximale de 50hPa. La durée et les nombres des cycles peuvent aussi être réglés. Une fois le mode LIAM terminé, le ventilateur reprend son mode initial ;

**Lorena del Amo Castrillo**  
**Aurélien Bore**  
**Matthieu Lacombe**  
 Equipe de Rééducation,  
 Service de Réanimation  
 Médico-Chirurgicale,  
 Hôpital Raymond  
 Poincaré, Garches  
**Franck Muffat**  
 MKDE, intervenant à  
 l'IFMK de Reims  
**Jean Pujol**  
 Cadre Kinésithérapeute,  
 Toulouse  
**Christian Devaux**  
 Kinésithérapeute conseil,  
 AFM-Téléthon, Evry  
**Contact :**  
 cdevaux@afm-telethon.fr

- le Vivo 50® (Breas) et le PB560® (Covidien) permettent également de pré-programmer des modes ventilatoires offrant une gestion optimale du volume insufflé pré-tussif ;



Le ventilateur PB560®.

- le Trilogy 100® (Philips) autorise une ventilation optimisée par l'utilisation d'un embout buccal (*Mouth Piece Ventilation* ou MPV) ;
- l'Astral 150® (ResMed) comporte une fonction permettant d'obtenir une CIA.

Ces modes de ventilation peuvent être très utiles dans l'aide au désencombrement des patients atteints de maladies neuromusculaires, mais des études doivent encore être réalisées afin d'évaluer la mise en pratique et l'efficacité de cette hyper-insufflation.

### Les in-exufflateurs

Le nouveau CoughAssist E 70® permet un traitement non invasif pour la libération des voies aériennes proximales. Les interfaces possibles sont multiples : masque naso-buccal, embout buccal, canule de trachéotomie ou sonde endo-trachéale. Les bou-



Le nouveau CoughAssist E 70®.

tons pour les réglages des pressions de l'ancien CoughAssist® ont disparu. Ils sont remplacés par un écran d'accueil plus ergonomique où les variations entre insufflation et exsufflation sont matérialisées

### Réalisation d'une séance de CoughAssist®

Avant de commencer la séance de CoughAssist®, il est impératif de vérifier les paramètres en mode manuel.

Toujours débuter par la phase d'insufflation pour passer ensuite à la phase d'exsufflation.

- Un cycle de toux comporte une inspiration (1 à 4 secondes) suivie d'une expiration (1 à 3 secondes) et d'une pause (0 à 3 secondes).
- Quatre à six cycles correspondent à une session (ou séquence).
- Une période de repos de 20 à 30 secondes (si besoin remettre l'oxygène ou la VNI) succède à la session.
- Quatre à six sessions constituent un traitement complet.

Le nombre de sessions est ajustable en fonction de l'encombrement bronchique.

Une stimulation orale du patient est effectuée pendant toute la durée de la séance.

L'objectif est de désencombrer, d'augmenter la capacité inspiratoire et le débit expiratoire de toux, d'améliorer la compliance thoracique et pulmonaire, de diminuer le travail respiratoire et de prévenir les complications pulmonaires.

par un curseur de couleur : bleu pour l'insufflation, vert pour le temps de pause et jaune pour l'exsufflation. Des options peuvent être ajoutées : une batterie intégrable, permettant une plus grande mobilité avec en moyenne une journée d'autonomie de traitement ; un module d'oxymétrie, offrant une visualisation de la saturation du sang en oxygène (SPO2). Une pédale de commande au pied peut aussi être ajoutée.

Cette dernière version du CoughAssist® présente trois nouvelles fonctions : le logarithme intégré *Cough-Trak* permet le déclenchement de l'insufflation par le patient ; trois réglages de pente du débit inspiratoire sont proposés ; les oscillations (une autre nouveauté du dispositif), utilisables sur des fréquences de 1 à 20 Hz avec des amplitudes de 1 à 10 cmH<sub>2</sub>O, peuvent être utilisées sur les temps d'insufflation et d'exsufflation ou indépendamment l'un de l'autre.

Par ailleurs, les pressions peuvent varier de -70 à +70 cmH<sub>2</sub>O. En phase d'accoutumance, le praticien paramètre des pressions de l'ordre de 10 à 15 cmH<sub>2</sub>O, puis augmente au fur et à mesure de 5 à 10 cmH<sub>2</sub>O.

Comme pour l'ancien appareil, le mode manuel et le mode automatique sont possibles. Le mode automatique permet la mise à disposition de trois programmes pré-établis par le prescripteur et peut donc être utilisé de manière autonome ou par un accompagnant.

Ce nouveau CoughAssist E70® est plus mobile et plus ludique. Il offre une plage de travail accrue assurant des réglages plus fins afin de répondre aux besoins du patient avec un meilleur confort d'utilisation, grâce notamment au réglage de la pente du débit inspiratoire et au *Cough Track*.

Un autre in-exsufflateur, le Clearway Nippy®, existe sur le marché. Il offre des possibilités quasi identiques à celles du CoughAssist®. Un nouveau modèle est attendu.

### Le Percussionnaire®: un ventilateur à percussion intrapulmonaire

Le ventilateur à percussion intrapulmonaire (IPV®) est une technique instrumentale spécifique à l'aide



Le nouveau IPV HC Impulsator®.

au désencombrement bronchique. Cette technique basée sur l'application de percussions intrabronchiques a également bénéficié d'améliorations et de simplifications pour pouvoir être utilisée au domicile des patients. Le nouveau IPV HC Impulsator® est plus léger et est muni de branchements simplifiés et de réglages plus simples : un bouton permettant le réglage de la fréquence des percussions générées.

Les percussions ou « volumes sous courants » sont de petits volumes d'air successifs délivrés à haute

vitesse. Elles sont administrées au patient à la fois sur son temps inspiratoire et sur son temps expiratoire, à des fréquences modulables se superposant ainsi à la ventilation spontanée de celui-ci. Le Percussionnaire® s'adapte au patient et non l'inverse : le patient garde sa fréquence respiratoire et sa participation active n'est pas nécessaire. Grâce au circuit respiratoire ouvert, la courbe de pression (en millisecondes) générée par l'IPV® respecte la physiologie respiratoire du patient : sur son temps inspiratoire, la pression intrapulmonaire est négative, la courbe tendant vers le zéro et sur son temps expiratoire, la pression est positive, le patient expirant contre le circuit ouvert. La pression positive générée, sur le temps expiratoire par l'IPV®, limite le collapsus expiratoire et empêche le « dé-recrutement » des territoires pulmonaires. La capacité de ce ventilateur à engendrer des petits volumes successifs à grande vitesse permet d'augmenter la surface d'échange et de favoriser la diffusion. Chaque percussion est un cycle respiratoire complet avec une inspiration d'une milliseconde et une expiration de 2,5 millisecondes. Cette ventilation est d'installation progressive, son efficacité est liée à l'évaluation clinique du thérapeute : choix de la fréquence et de la durée de la séance. Les interfaces sont l'embout buccal, le masque nasal (sans fuite) ou naso-buccal. Sur sonde d'intubation ou sur canule de trachéotomie, un cathéter de Mount est utilisé.

Toutes ces aides techniques permettant l'aide à la toux et le désencombrement des patients atteints de maladies neuromusculaires ont prouvé leur efficacité dans la pratique quotidienne. Néanmoins, il reste nécessaire de sensibiliser les différents acteurs de soins ainsi que l'entourage des patients afin de faciliter la mise en place pratique de ces différents moyens.

### REFERENCES

- AARC *Clinical Practice Guideline, Respiratory Care*, 1993, 38(5) : 500-4
- Chatwin M. *et al, Eur Respir J*, 2003, 21(3) : 502-8
- Sancho J. *et al, Am J Phys Med Rehabil*, 2003,82(10) : 750-3
- Trebbia G. *et al, Resp Physiol Neurobiol*, 2005, 146 : 291-300
- Tzeng A.C. et Bach J.R., *Chest*, 2000, 118 : 1390-96

## PRISE EN CHARGE

# Trachéotomie et MNM : intérêt du soutien psychologique en préopératoire

DENIS TIBERGHIEU, DELPHINE BONNICHON, CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

**Dans nombre de maladies neuromusculaires, l'atteinte progressive de la fonction respiratoire rend souvent nécessaire une assistance ventilatoire. Lorsque la ventilation non invasive ne suffit plus à gérer le déficit respiratoire, la ventilation invasive par trachéotomie peut être proposée. Pour les personnes concernées, décider de franchir cette étape est difficile. Si les implications psychologiques et psychiatriques de la trachéotomie sont bien connues en postopératoire, elles sont beaucoup moins souvent citées en préopératoire.**

Sur un plan psychologique, l'anticipation de la trachéotomie suscite nombre d'angoisses et la crainte de voir la dépendance s'accroître. Marquant sur et dans le corps l'atteinte de l'intégrité corporelle, elle signe l'évolution inexorable de la maladie. Entraînant des modifications de l'investissement narcissique de l'image corporelle, l'orifice trachéal créé est vécu comme « une déchirure », « une mutilation » (termes évoqués par les patients eux-mêmes), support de divers types d'angoisse (effraction de l'enveloppe corporelle, intrusion, perte de substance). Par la trace apposée par le geste chirurgical et ainsi laissée à même le corps, la trachéotomie peut remplir à la fois une fonction de mémoire (souvenir indélébile) et de différenciation à valeur identitaire (Bertagne). Cette intervention, par le biais de ce nouvel orifice, réinterroge la question des échanges dedans-dehors et nécessite de redéfinir le soi en intégrant ou non la machine (appareil de ventilation) imposée. Les diverses menaces de mort et de modifications corporelles engendrées peuvent déclencher une réactivité émotionnelle intense et être source d'une rupture ou de désorganisation psychique temporaire. Le cas clinique suivant met en évidence ces perturbations psychiques observées en préopératoire.

## Observation clinique

Hugo présente une dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) pour laquelle le diagnostic a été établi à l'âge de deux ans et demi. Depuis l'annonce de la maladie, Hugo est suivi par un Centre de Référence des maladies neuromusculaires où il bénéficie d'une approche pluridisciplinaire. Il a perdu la marche à l'âge de 7 ans. A 13 ans et demi, une arthrodesse vertébrale a été pratiquée et une ventilation nasale nocturne a été mise en place à l'âge de 15 ans. En plus de la prise en charge orthopédique (port d'attelles, fauteuil roulant électrique...), un trai-

tement à visée cardiaque et des corticoïdes lui sont prescrits depuis plusieurs mois. Ses parents, bouleversés par l'évolution inexorable de la maladie, fondent beaucoup d'espoir dans la corticothérapie.

Alors qu'Hugo a 17 ans, son état physique et plus particulièrement son état respiratoire se dégradent. Au décours d'une hospitalisation liée à une infection broncho-pulmonaire traitée par antibiothérapie, les médecins proposent une trachéotomie. Mais les parents y sont hostiles et Hugo se retranche derrière eux. Il rentre chez lui, les activités scolaires et familiales reprennent, les semaines passent...

Cinq à six mois plus tard, les parents constatent chez Hugo un discours inhabituel et ils alertent le médecin. Il est reçu en consultation médicale au cours de laquelle il tient des propos délirants à thématique sexuelle. En dépit de l'arrêt des corticoïdes, dont les effets secondaires peuvent comporter un état d'excitation et de confusion, les troubles persistent d'abord pendant plusieurs mois puis diminuent sans pour autant se résorber entièrement. Parallèlement, ont été mis en place un traitement anxiolytique, des consultations mensuelles familiales assurées par un psychiatre et une psychothérapie individuelle bimensuelle. Cet espace proposé à Hugo lui permet d'exprimer nombre de peurs et d'angoisses liées à sa maladie.

Malgré le traitement médicamenteux et la prise en charge pluridisciplinaire, l'état respiratoire d'Hugo se dégrade. Le délire devient alors plus envahissant et non critiqué (hallucinations multiples). Il reste toutefois bien orienté dans le temps et dans l'espace. Son état d'angoisse associé à une thymie dépressive nécessite la prescription d'un neuroleptique et d'un antidépresseur ainsi que la poursuite du traitement anxiolytique. Par ailleurs, il est hospitalisé deux fois pour détresse respiratoire en l'espace d'une année. L'indication de la trachéotomie est à nouveau posée. Les parents la refusent et

### Denis Tiberghien

Pédopsychiatre,  
CHU Raymond Poincaré,  
Pôle Pédiatrie, Garches;  
Centre Hospitalier  
Théophile Roussel,  
Montesson

### Delphine Bonnichon

Psychologue,  
CHU Raymond Poincaré,  
Pôle Pédiatrie, Garches  
Chargée d'enseignement,  
Institut de psychologie  
Henri Piéron, Université  
Paris Descartes, Boulogne

### Christian Réveillère

Psychologue,  
Attaché Centre de  
Référence Maladies  
Neuromusculaires,  
CHU Henri-Mondor, Créteil  
AFM-Téléthon, Evry  
Professeur de psychologie  
clinique et de  
psychopathologie,  
Université de Tours

### Contact

denis.tiberghien@rpc.aphp.fr

Hugo retourne chez lui. Quelques jours plus tard, il fait un malaise entraînant une nouvelle hospitalisation. Face à une détresse respiratoire vitale, il est intubé le soir même et quatre jours plus tard, il est trachéotomisé. Hugo a alors 18 ans et demi.

Progressivement en un peu moins d'un an, le délire se résorbe, laissant place à la possibilité pour Hugo de le critiquer. Au fil des semaines, la forte ambivalence nuançant ses propos à l'égard de la trachéotomie s'atténue. Hugo évoque alors la trachéotomie en termes de « seconde naissance ».

### Commentaires

L'annonce de la trachéotomie et l'évolution de la maladie, l'adolescence et ses transformations, la corticothérapie ainsi que les perturbations respiratoires apparaissent comme les principaux facteurs déclenchants de l'épisode de désorganisation psychique chez Hugo. Tout d'abord, la trachéotomie vient très probablement réactiver d'autres annonces antérieures potentiellement traumatiques : celle de la maladie et celle de l'arthrodèse en résonance avec l'histoire de vie individuelle et familiale. Elle renvoie également à la rencontre avec une machine (respirateur) signant, une fois de plus, l'atteinte du corps (corps déjà dépendant du fait de la réalité de la maladie, corps éprouvé par les expériences de pertes). Tout ceci intervient au cours de l'adolescence laquelle exige déjà en elle-même un travail complexe autour de l'axe narcissico-objectal et de la problématique de séparation-individuation (Benche-rit *et al*). Dans le cas clinique présenté, la trachéotomie a mis en exergue la fragilité psychique du patient. Dans un contexte de maladie dont le pronostic est compromis, elle a eu une fonction déstabilisatrice et de catalyseur d'angoisses archaïques (c'est-à-dire touchant les fondements identitaires), plus que ne l'avaient provoqué d'autres pertes moins effractantes et amputantes (marche, autonomie...). En effet, ces dernières n'interviennent pas directement sur l'intégrité corporelle, mais plutôt sur l'intégrité fonctionnelle, de plus elles ont bénéficié d'un travail préparatoire d'anticipation, travail n'ayant pas pu être mené dans le cas clinique présenté. En référence à Garland, la trachéotomie et son annonce

peuvent se définir comme un traumatisme, résultat d'un événement qui accomplit précisément ceci : submerger les défenses existantes contre l'angoisse sous une forme confirmant aussi les angoisses universelles les plus profondes (Garland).

Face à cette mise à mal, le délire peut constituer une production psychique pouvant être entendue comme une « solution plus ou moins stable (face à) une situation de conflit psychique » (Nacht et Racamier). Le délire peut aussi renvoyer à un effort du sujet pour reconstruire son moi détérioré (Bion), en construisant des scènes imaginaires où il peut s'expérimenter, se représenter et se visionner. Il peut encore être considéré comme une tentative de liaison symbolique secondaire à une expérience traumatique primaire (Roussillon), en offrant une possibilité de revisiter des scènes traumatiques pour les apprivoiser, se les réapproprier et les inscrire dans son histoire de vie.

### Pour conclure

En ce qui concerne les patients atteints de maladies neuromusculaires, l'observation clinique rapportée conduit à insister sur deux points. Premièrement, l'espace des consultations psychologiques offertes à l'adolescent, pour qu'il verbalise ce qui pouvait sous-tendre son refus de la trachéotomie, a pu contribuer à le soutenir dans sa position de sujet. Pour reprendre l'expression de Debray, cet espace d'écoute et de subjectivation, contemporain mais différencié de la réanimation physique, a pu faire office de « réanimation psychique » (Debray). Deuxièmement, les maladies neuromusculaires touchent l'appareil musculaire locomoteur, l'appareil respiratoire et parfois le cœur. Or, les médicaments psychotropes et les corticoïdes nécessitent des précautions d'utilisation liées à leurs éventuels effets secondaires : effets indésirables au niveau respiratoire et cardiaque pour les premiers et au niveau psychique pour les seconds. L'intérêt d'une approche multidisciplinaire, dans laquelle médecins cliniciens, psychiatres et psychologues unissent leurs compétences pour offrir une prise en charge complète et adaptée au sujet, apparaît dès lors à plus d'un titre.

### REFERENCES

Anderson Benche-rit B. *et al*, *Neuro-psy*, 1996, 11(10) : 402-5  
 Bertagne P., *Revue de psychosomatique*, 1987, 10 : 41-7  
 Bion W. R., « Aux sources de l'expérience », Paris, PUF, 1979  
 Debray R., « La «réanimation psychique» est-elle possible? », in *Médiation ou Médiations psychologiques*, Dourdan, AFPS, 1992

Garland C., "Understanding trauma : a psychoanalytical approach", London : Karnac, 2002, 212 p  
 Nacht S. et Racamier P.C., *Revue Française de Psychanalyse*, 1958, 22 : 417-532  
 Roussillon R., « Agonie, clivage et symbolisation », Paris, PUF, 2008

# Myopathies nécrosantes auto-immunes : démarche diagnostique

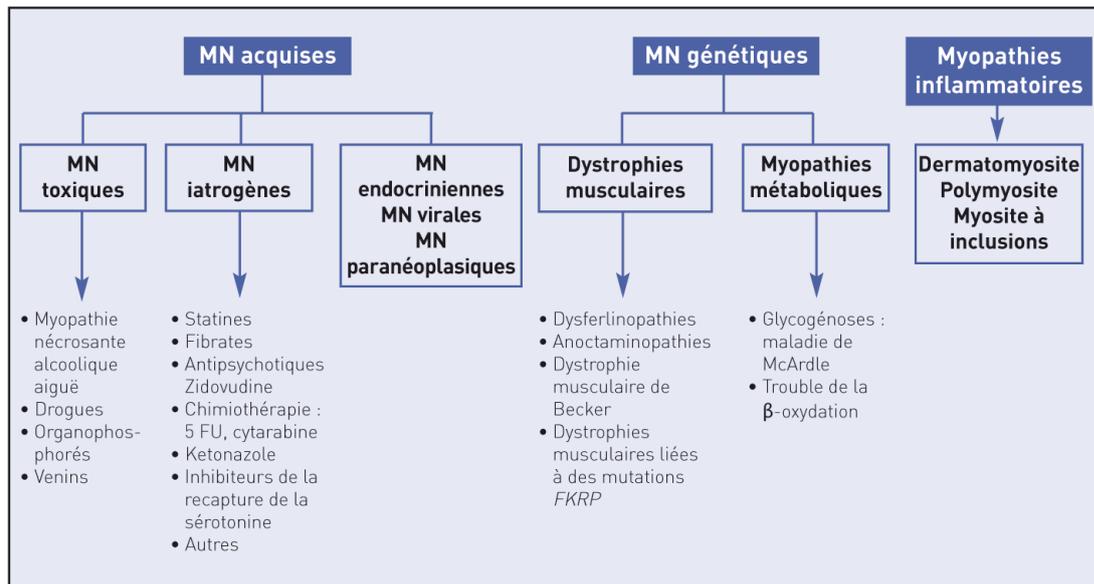
EMMANUELLE SALORT-CAMPANA

Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) ont été récemment définies comme un groupe distinct de myopathies acquises, unifiées par un profil histologique montrant des lésions de nécrose-régénération associées à peu ou pas d'infiltrat inflammatoire. Le diagnostic des MNAI peut être difficile, notamment dans les formes d'évolution lente pouvant mimer des dystrophies musculaires. Il nécessite une confrontation entre données cliniques, sérologiques et anatomo-pathologiques. En raison de l'absence de marqueurs biologiques appropriés, les MNAI ont longtemps été diagnostiquées à tort comme des formes atypiques de myosites avec peu ou pas d'inflammation.

Actuellement, les MNAI sont une entité rare au sein des myopathies inflammatoires bien que probablement sous diagnostiquées. La découverte d'auto-anticorps spécifiques ou associés aux myopathies auto-immunes a permis de mieux classer les MNAI, grâce à l'apport du diagnostic sérologique pour confirmer les données histologiques de la biopsie musculaire. Pour porter le diagnostic de MNAI, il faut exclure les myopathies nécrosantes toxiques (drogues illicites, alcool...) ou iatrogènes (surtout statines), certaines myopathies génétiques (dystrophies musculaires, maladie de McArdle, trouble de la  $\beta$ -oxydation) ou autres myopathies inflammatoires. Les MNAI sont associées dans environ 60% des cas à des auto-anticorps spécifiques des myosites [Allenbach et Benveniste, 2013]. Les auto-anticorps les

plus souvent observés sont dirigés contre la reconnaissance du signal particule (SRP ou *signal recognition particle*) ou contre l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA-réductase (HMGCR). Les auto-anticorps anti-SRP sont souvent associés à des formes cliniques sévères, en particulier avec atteinte cardiaque et pulmonaire. Les auto-anticorps anti-HMGCR peuvent être trouvés chez des patients non traités par statines [Drouot *et al*, 2014]. Certains patients atteints de MNAI peuvent rester sans diagnostic pendant des années. Par conséquent, la détection d'auto-anticorps spécifiques chez les patients atteints de myopathie nécrosante d'origine indéterminée est de plus haute importance pour orienter vers un mécanisme dysimmunitaire et débiter un traitement approprié.

## Diagnostic différentiel des myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI)

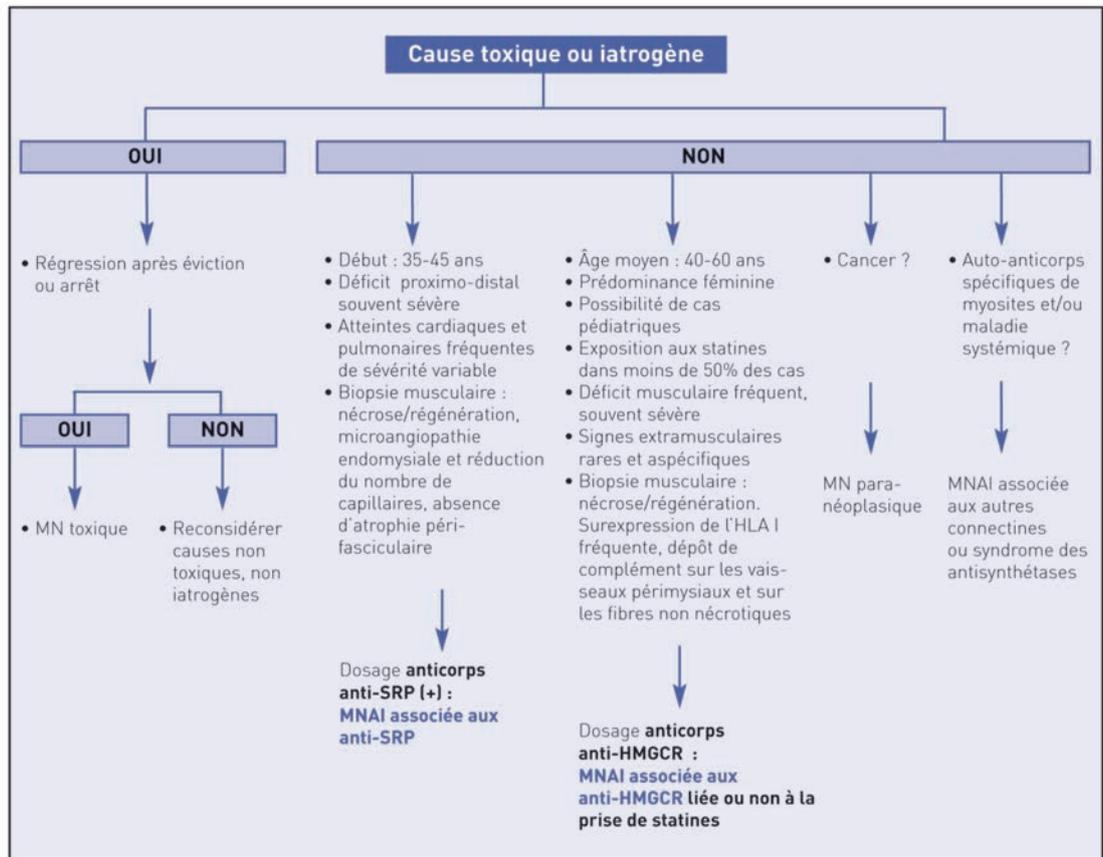


**Emmanuelle Salort-Campana**  
Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA, CHU Marseille, Hôpital de la Timone  
emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr

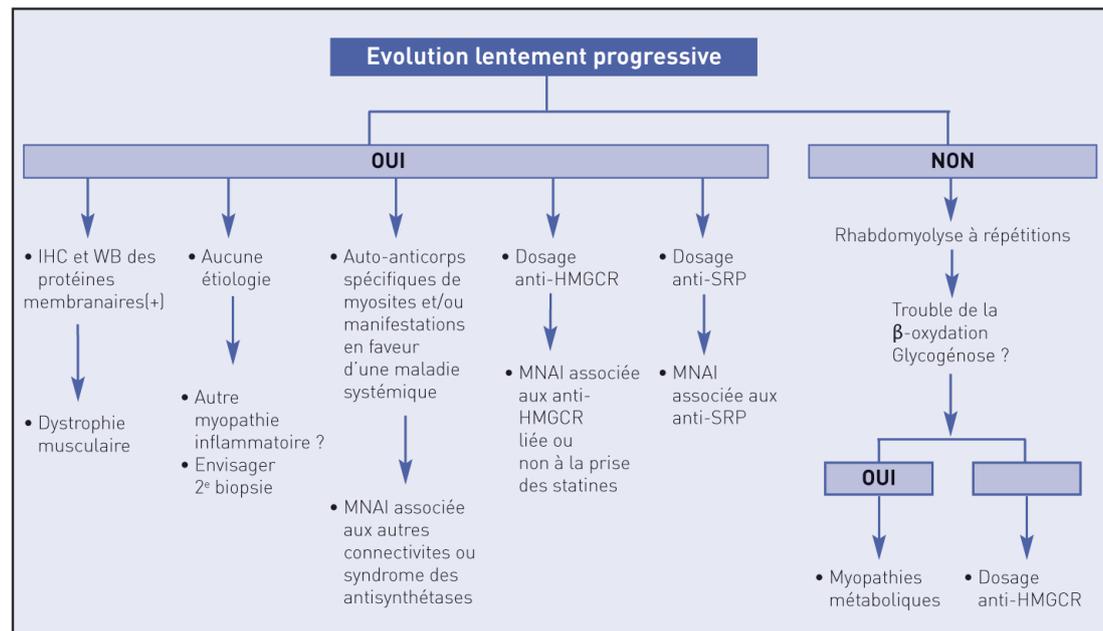
**SOURCE**  
Salort-Campana E. *et al*, *Rev Med Interne*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.11.012>

## Orientation diagnostique

### Myopathies nécosantes auto-immunes (MNAI) : début aigu ou subaigu



### Myopathies nécosantes auto-immunes (MNAI) d'évolution chronique



#### REFERENCES

Allenbach Y. et Benveniste O., *Rev Med Interne*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.12.006>  
 Drouot L. et al, *Arthritis Res Ther*, 2014 Feb 3;16(1):R39. [Epub ahead of print]

# MNM et IRM Musculaire/corps entier : apport au diagnostic et au suivi

ROBERT CARLIER

L'IRM est devenue un outil utile au diagnostic étiologique des maladies neuromusculaires (MNM) et des dystrophies musculaires. L'étude du corps entier permet une description plus exhaustive des *patterns* et augmente les performances diagnostiques. Il s'agit d'une exploration devant toujours être confrontée à la clinique et aux autres éléments paracliniques sans pouvoir les remplacer. Le caractère non irradiant, non invasif et le coût raisonnable permettent aussi à cette technique, facilement acceptable pour le patient, de constituer un outil de surveillance de l'évolution spontanée ou sous traitement. Le coût de l'IRM corps entier est identique à celui d'une IRM segmentaire (lombaire, encéphalique...).

Jusqu'à une période récente et, dans certains centres encore actuellement, la technique de référence pour mettre en évidence des altérations intramus-

culaires était la tomodynamométrie (scanner). Cette technique présente l'avantage d'être de réalisation rapide et peu onéreuse. Malheureusement, il s'agit d'une technique irradiante surtout si l'on explore

tout le corps. Elle est à utiliser avec beaucoup de prudence chez les enfants atteints de myopathies

bénéficiant déjà d'un nombre élevé d'examen irradiants en rapport

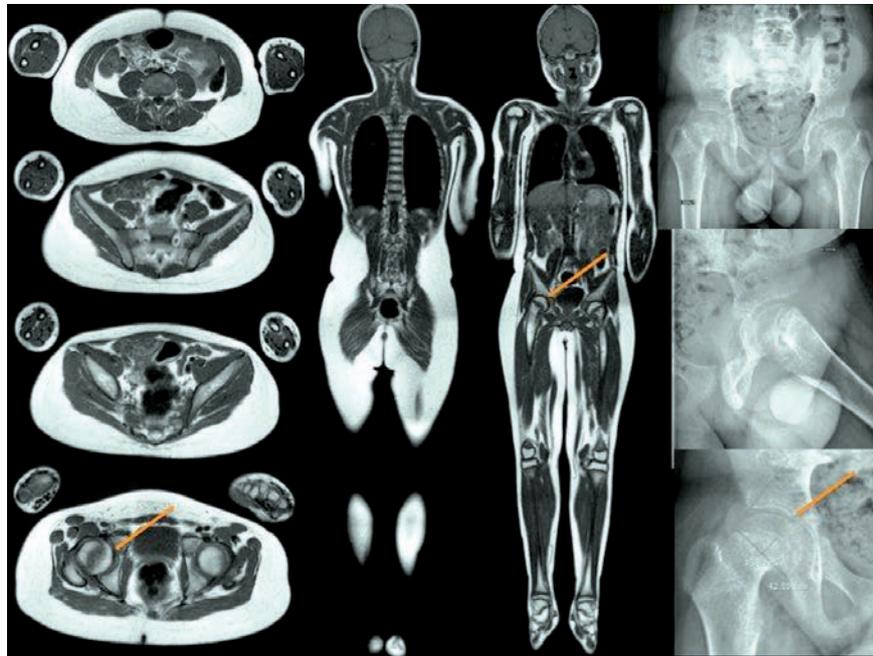
avec les déformations rachidiennes, les problèmes orthopédiques et les complications respiratoires.

Le lien entre la répétition des imageries utilisant les rayons ionisants et les cancers est difficile à établir. Il existe cependant de fortes suspicions de lien entre les néoplasies mammaires et les grands clichés de rachis en technique conventionnelle argentique (actuellement remplacée par l'imagerie numérisée théoriquement moins irradiante) (Ron, 2003).

L'échographie musculaire est utilisée

dans certains centres spécialisés, notamment à l'étranger. Elle permet de façon segmentaire de mettre en évidence une désorganisation de l'« architecture » intramusculaire. Elle est difficilement

confirmée par les radiographies standard du bassin et des hanches (image de droite).



## Epiphysiolyse : diagnostic différentiel d'une atteinte de la ceinture pelvienne.

Enfant de 11 ans présentant une gêne à la marche d'intensité croissante avec déficit des muscles glutéaux, pour lequel il est adressé en consultation de myologie pédiatrique.

Une IRM musculaire/corps entier est prescrite ; sélection de coupes axiales pondérées T1 étagées de l'ombilic aux coxo-fémorales (gauche) ; coupes frontales reconstruites pondérées T1.

L'exploration met en évidence une discrète atrophie du muscle glutéal moyen droit sans infiltration graisseuse intramusculaire. Une analyse globale de l'imagerie permet de retrouver un glissement bilatéral, médial et postérieur des deux noyaux épiphysaires fémoraux, témoignant d'une épiphysiolyse. Celle-ci sera confirmée par les radiographies standard du bassin et des hanches (image de droite).

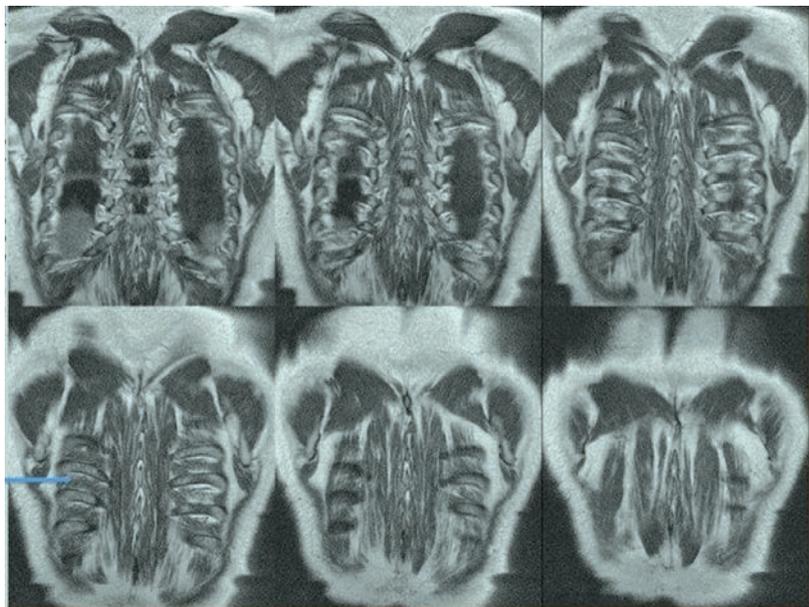
culaires était la tomodynamométrie (scanner). Cette technique présente l'avantage d'être de réalisation rapide et peu onéreuse. Malheureusement, il s'agit d'une technique irradiante surtout si l'on explore

dans certains centres spécialisés, notamment à l'étranger. Elle permet de façon segmentaire de mettre en évidence une désorganisation de l'« architecture » intramusculaire. Elle est difficilement

**Robert Carlier**  
Imagerie Médicale,  
Hôpital Raymond  
Poincaré, Garches  
robert.carlier@rpc.aphp.fr

### Muscles intercostaux.

Patient de 47 ans chez lequel un diagnostic de maladie de Pompe a été posé à partir d'un déficit musculaire lombo-pelvien. Illustration de l'intérêt du plan frontal pour l'étude de certains groupes musculaires comme les muscles intercostaux, ici préservés (flèche).

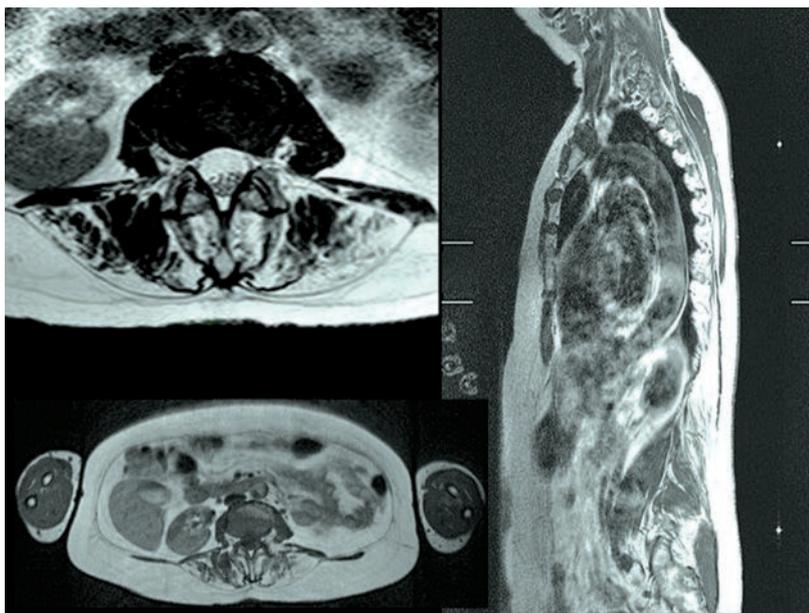


### Séquelles d'une poliomyélite.

Femme de 58 ans qui consulte pour des douleurs lombaires associées à un début d'effondrement du tronc, réductible. Sur l'IRM rachidienne thoraco-lombaire (coupe axiale pondérée T2, en haut à gauche ; parasagittale pondérée T1, à droite), on visualise une altération hétérogène des muscles érecteurs et rotateurs du rachis lombaire sans altération des muscles carrés des lombes ou des muscles psoas. Les muscles postérieurs en cervico-thoracique apparaissent préservés.

La patiente bénéficie d'une IRM musculaire/corps entier (coupe axiale pondérée T1 sur l'étage lombaire ; en bas à gauche). Sur cette coupe, on visualise un aspect préservé de la musculature des avant-bras, de la musculature des psoas et des carrés des lombes, alors que la musculature de la sangle abdominale (obliques et droits de l'abdomen et des muscles érecteurs lombaires) apparaît très dégradée. Un interrogatoire de la patiente permet de retrouver des antécédents de poliomyélite antérieure aiguë à l'âge de 5 ans, dont elle n'a pas gardé d'importantes séquelles fonctionnelles. Elle présente depuis l'enfance une faiblesse des muscles de la sangle abdominale, ce qui ne l'a pas empêchée d'accoucher à deux reprises par voie basse.

Cet aspect illustre l'importance d'une confrontation constante des données cliniques et de l'imagerie pour ne pas porter à tort un diagnostic de myopathie sur des séquelles neurologiques.

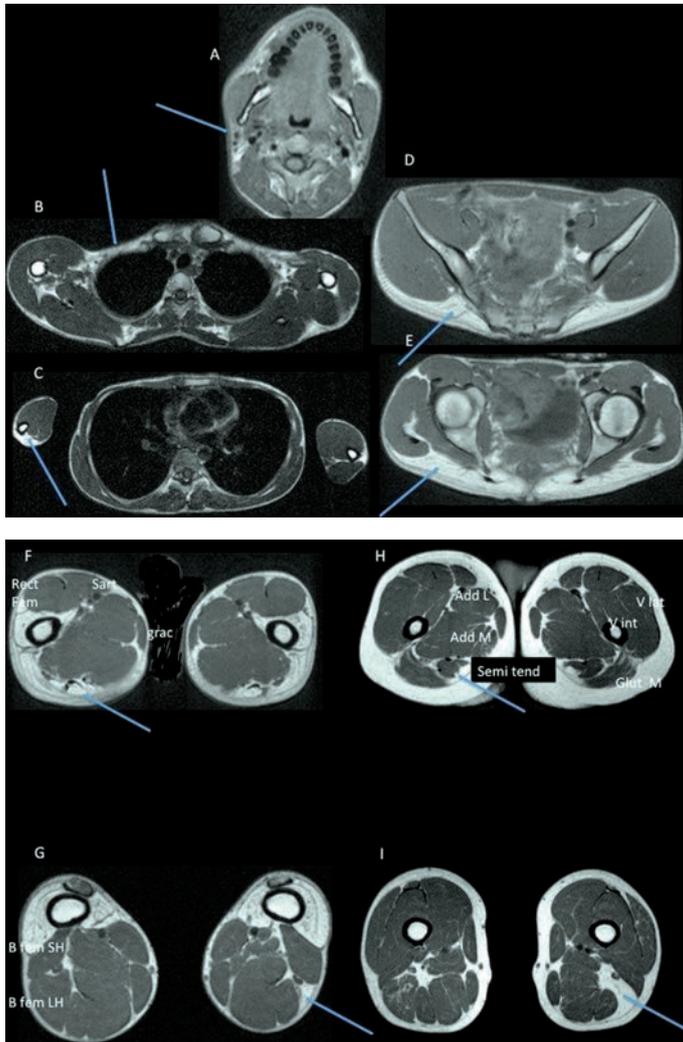


### NOTE

[1] les atteintes inflammatoires et les techniques de quantification RMN seront abordées dans un prochain article du Docteur Pierre Carlier.

réalisable en un temps raisonnable sur les différents muscles du corps humain et nécessite des opérateurs très entraînés (Takamatsu *et al* ; Udd *et al* ; Schedel *et al*). L'utilisation de l'IRM dans les myopathies remonte à plus de 20 ans. Les premières explorations, lentes à acquérir, ne permettaient que des études segmentaires et limitées. Ces études ont permis de démontrer la supériorité de l'IRM par rapport au scanner pour la détection des modifications intramusculaires débutantes. Elles ont permis de faire progresser la description des patrons ou *patterns* de certaines affections (Schedel *et al* ; Lamminen *et al*, 1989 ; Lamminen *et al*, 1990 ; Messineo *et al* ; Mercuri *et al*, 2002a ; Mercuri *et al*, 2002b ; Mercuri *et al*, 2002c ; Jungbluth *et al* ; Mercuri *et al*, 2003 ; Mercuri *et al*, 2005 ; Lovitt *et al*).

Depuis une douzaine d'années, l'IRM corps entier a émergé dans un premier temps pour l'oncologie (Walker *et al* ; Lauenstein *et al* ; Schlemmer *et al* ; Goehde ; Engelhard *et al*). L'IRM musculaire/ corps entier en est un développement secondaire. On a parlé à tort d'IRM corps entier pour un simple couplage d'études segmentaires limitées ignorant une grande partie de l'anatomie musculaire et donc d'un apport diagnostique très restreint (Ozsarlak *et al*).



#### Myopathie dans une fratrie : exploration des ascendants.

Jeune homme de 19 ans bénéficiant d'une IRM musculaire du corps entier devant un déficit modéré associé à une atrophie des loges antérieures de cuisses. Deux de ses sœurs présentent un tableau clinique un peu plus sévère.

Sélection de coupes axiales pondérées T1 étagée du massif facial à la ceinture pelvienne (A à E). Les groupes musculaires présentent un volume important, un signal homogène, sans infiltration graisseuse interne.

Au niveau du cou, les muscles sterno-cléido-mastoïdiens (A, flèche), sont absents, les vaisseaux cervicaux étant directement au contact de la peau.

Au niveau de la ceinture scapulaire, les muscles grands et petits pectoraux sont absents (B, flèche). Au niveau des bras, le triceps brachial droit est absent (C, flèche). Au niveau de la ceinture pelvienne, les muscles grands fessiers sont totalement absents (D, E, flèches) et les muscles moyens fessiers présentent une hypertrophie compensatrice marquée.

Sélection de coupes axiales pondérées T1 à la partie supérieure et à la partie moyenne des deux cuisses chez le fils (F, G) et chez le père (H, I). Chez le fils, on retrouve au sein du fascia préservé, des muscles vastes latéraux, intermédiaires et médiaux totalement adipeux (Mercuri IV), alors que les muscles *rectus femoris* et *sartorius* sont en hypertrophie compensatrice.

Au niveau de la loge postérieure des deux cuisses, le fils et le père présentent la même répartition des altérations avec transformation graisseuse de la partie initiale et supérieure des deux semi-tendineux ainsi que des longues portions des biceps fémoraux à gauche.

Ce cas illustre l'intérêt potentiel de l'exploration des ascendants dans le diagnostic étiologique des myopathies. Il s'agit d'une myopathie dont la cause est actuellement non retrouvée.

Les bases de la réalisation, de l'interprétation et de l'analyse faites par le radiologue d'une IRM musculaire/corps entier effectuée dans le cadre du bilan étiologique d'une suspicion de myopathie, en dehors des atteintes inflammatoires et des techniques de quantifications RMN sont, à présent, décrites<sup>(1)</sup> (note page 23).

#### Indications de l'IRM musculaire/corps entier

Les indications d'une IRM musculaire/corps entier n'ont pas tendance à se restreindre mais plutôt à s'élargir. Les situations les plus fréquentes sont :

- **une pathologie musculaire cliniquement évidente sans diagnostic, en particulier après une biopsie musculaire négative non concluante.** L'exploration est alors demandée pour rechercher le ou les groupes musculaires qui pourraient bénéficier d'une seconde biopsie. Dans une atteinte assez diffuse et avancée, on recherche les groupes musculaires les moins altérés pouvant bénéficier de la biopsie. Dans une atteinte limitée à quelques muscles, on détermine le ou les muscles altéré(s) mais non totalement graisseux ;

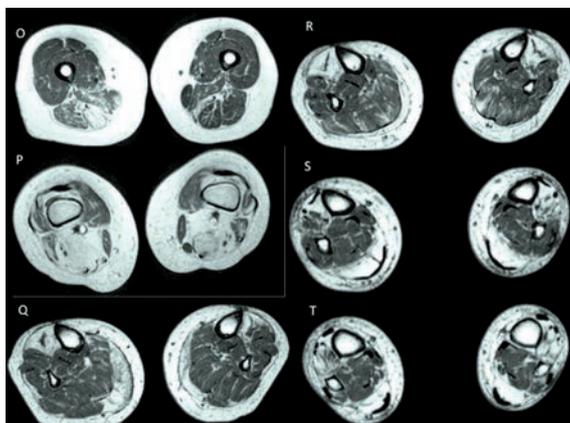
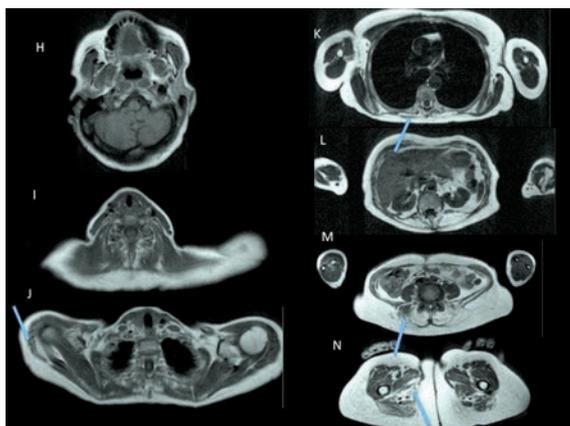
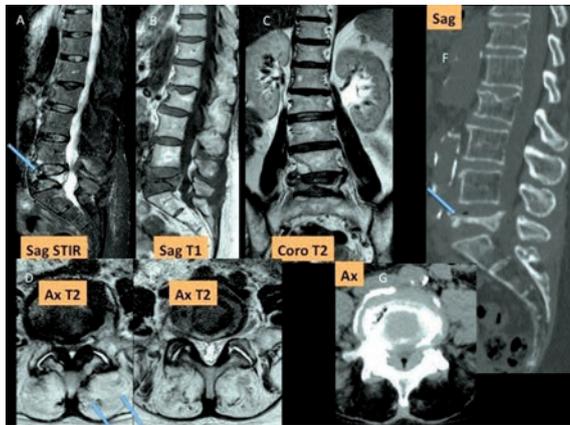
- **une pathologie musculaire avec une présentation clinique orientant vers un petit nombre de diagnostics.** L'IRM est alors effectuée pour restreindre encore le champ des explorations étiologiques. On s'aide alors de la distribution de l'atteinte et l'on décrit le patron ou les *patterns*. Il s'agit de préciser quels sont les groupes musculaires préservés ou altérés et le degré de dégradation pour ces derniers ;

- **une suspicion de myopathie devant une présentation clinique particulière, sans confirmation d'une atteinte myogène à l'électromyogramme et sans marqueur biologique évident.** L'examen est demandé pour rechercher des altérations en faveur d'une atteinte de type « myopathique » et trouver des arguments pour réaliser la biopsie musculaire ;

- **une myopathie de l'enfant, de l'adolescent ou de l'adulte jeune dont les ascendants peuvent être explorés.** Des anomalies musculaires infra-cliniques peuvent être recherchées chez un des ascendants pour essayer de déterminer le mode de transmission de la maladie ;

- **une pathologie musculaire identifiée, rare.** L'exploration est effectuée pour une meilleure connaissance des patrons de l'atteinte musculaire sur le corps entier ;

- **une maladie connue et non traitée, pour laquelle il s'agit de faire le bilan initial** de la répartition et de la sévérité de l'atteinte musculaire de tout le corps ;
- **une maladie connue et non traitée, dont l'histoire naturelle** de la dégradation progressive des groupes



### Camptocormie compliquée : bilan étiologique.

Femme de 74 ans, adressée dans le service de radiologie pour un tassement spontané de la vertèbre L5, en vue d'une éventuelle vertébroplastie. Le bilan d'imagerie en coupes comporte une IRM (AE) et un scanner (FEG) lombaires. Est ainsi objectivé un tassement évolué biconcave de L5 avec un hypersignal STIR (flèche, A)

du corps vertébral sur la séquence STIR, témoignant du caractère récent du tassement. Sur les coupes axiales de l'IRM et du scanner, on objective un remplacement graisseux des muscles érecteurs lombaires, respectivement en hypersignal (double flèche) et hypodense. Une IRM musculaire/corps entier est demandée devant l'association camptocormie et remplacement graisseux subtotal des muscles érecteurs lombaires chez cette patiente non parkinsonienne. La sélection des coupes axiales depuis le massif facial (H) jusqu'à la ceinture pelvienne (N) montre une prédominance de l'atteinte axiale thoraco-lombaire (flèches) avec une asymétrie de l'atteinte lombaire (M, flèche). Sur la ceinture scapulaire, on met en évidence une altération du deltoïde droit (flèche). Au niveau de la ceinture pelvienne, le muscle grand adducteur droit est en remplacement graisseux subtotal alors que le gauche est beaucoup mieux préservé (N, flèche). La sélection des coupes centrées sur les cuisses et les jambes (O à T) retrouve une répartition asymétrique comme aux étages sus-jacents. Au niveau de la jambe, on note une prédominance de l'atteinte des jambiers antérieurs et gastrocnémiens médiaux. L'atteinte axiale, le caractère asymétrique et les *patterns* sur la jambe orientent vers une myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) confirmée ultérieurement.

musculaires et sa répartition dans le temps est à connaître ;

- une maladie connue et traitée, pour laquelle les remaniements dans le temps des différents groupes musculaires sont à suivre, et les meilleures zones d'analyse à déterminer pour une quantification précise des dégradations ;
- toutes les situations pour lesquelles, après discussion multidisciplinaire, l'IRM sera jugée utile pour étayer un diagnostic.

### Protocole de réalisation

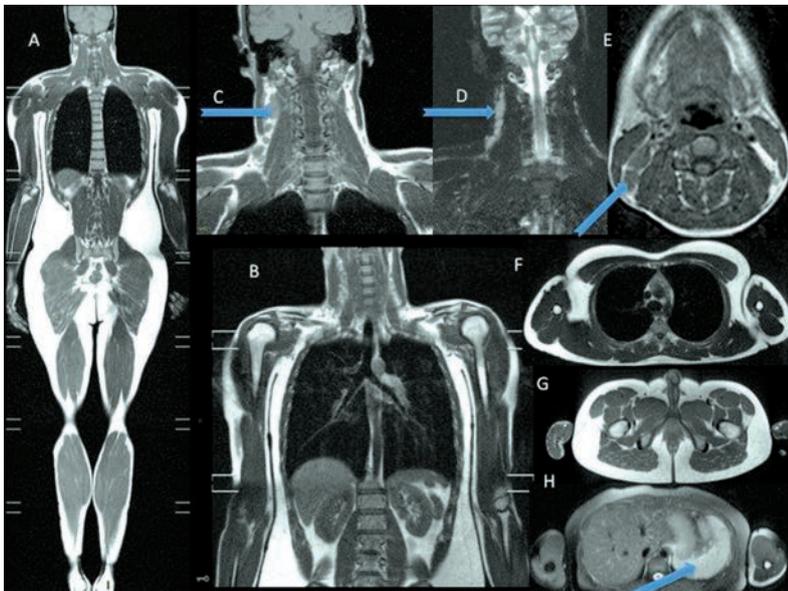
#### • Prérequis de l'équipement

La majorité des appareils d'IRM actuellement installés permettent l'exploration du corps entier. Pour les systèmes les plus rudimentaires, cette exploration peut être effectuée avec l'antenne corps intégrée dans la machine. Pour les systèmes les plus évolués, l'exploration est réalisée à l'aide d'un réseau d'antennes associant l'antenne tête/cou, les antennes de surface couplées à l'antenne postérieure intégrée dans la table pour le thorax et l'abdomen, et les antennes membres inférieurs ou les antennes de surface pour l'exploration des membres inférieurs. Le système doit permettre de couvrir la tête, le cou, le tronc, mais aussi les membres. Beaucoup d'études corps entier pour l'oncologie ignorent les membres supérieurs qui sont tronqués. Ceci n'est pas acceptable pour les IRM musculaires où les bras, avant-bras et mains doivent être intégrés à l'étude. De ce fait, le champ de vue transversal ne doit pas être trop restreint. Les champs de 50 à 55 cm permettent d'explorer la majorité des patients adultes. Pour la population pédiatrique, en particulier les enfants dont la taille est inférieure à 1,20 m, tous les systèmes permettent d'effectuer des explorations satisfaisantes.

En dehors de l'équipement, l'équipe de radiologie devra avoir l'expérience de la prise en charge de patients, enfants et adultes, atteints d'un handicap (Carlier *et al* ; Quijano-Roy *et al*, 2011 ; Quijano-Roy *et al*, 2012). Pour les patients souffrant d'insuffisance respiratoire, l'exploration IRM ne doit être envisagée que dans des structures disposant du matériel de ventilation et de surveillance amagnétique, ainsi que d'une équipe de médecins réanimateurs ou d'anesthésistes (à proximité immédiate) aptes à effectuer le transport et la surveillance de ces patients pendant l'examen (Carlier *et al*).

#### • Techniques d'examen

Pour les examens s'intéressant à la description des groupes musculaires lésés ou préservés, la résolution spatiale doit être suffisante. Il est préférable que la taille des voxels soit comprise entre 6 et 15 mm<sup>3</sup>.



### Exploration d'une faiblesse musculaire généralisée.

Jeune homme de 20 ans présentant une grande fatigabilité et une faiblesse musculaire diffuse avec un taux de CPK discrètement élevé.

Une IRM musculaire/corps entier est demandée dans le cadre du bilan étiologique. La coupe frontale reconstruite à partir de sept paliers d'acquisition chevauchés, en pondération T1 (A), montre chez ce patient assez athlétique, qu'un champ de vue minimum de 50 cm est nécessaire pour pouvoir explorer de façon satisfaisante les bras, aussi bien dans le plan frontal que dans le plan axial.

Sélection d'une reconstruction frontale pondérée T1 de trois paliers d'acquisition cervico-thoraco-abdominaux (B) avec acquisition du palier thoracique au cours de plusieurs apnées (*breath hold*), permettant d'obtenir une image résolue sans artefact sur cet étage thoracique.

Les reconstructions frontales cervico-thoraciques T1 et STIR ainsi que les images axiales T1 cervicales mettent en évidence de volumineuses adénopathies cervicales droites sous le muscle sterno-cléido-mastoïdien (C, D, E, flèches). L'examen ne montre pas d'autre hypertrophie ganglionnaire sur les différentes chaînes du corps.

L'image abdominale axiale en séquence STIR permet de retrouver une rate augmentée de volume (H, flèche).

L'IRM musculaire corps entier élimine une pathologie des groupes musculaires, lesquels sont de volume et de signal normaux. Elle met en évidence des ganglions révélant, après biopsie, une maladie de Hodgkin.

Ce dossier illustre l'importance du radiologue pour la maîtrise technique de l'acte effectué et de l'interprétation de l'imagerie corps entier, permettant de décrire les anomalies des différents groupes musculaires, mais aussi découvertes de façon fortuite.

L'épaisseur des coupes est généralement comprise entre 5 et 8 mm et les coupes jointives ou espacées de 1 à 2 mm (Carlier *et al*). Plus les structures anatomiques sont fines, plus la résolution doit être élevée. Ainsi la jambe d'un jeune enfant atteint de myopathie requiert une résolution supérieure à celle de la cuisse d'un adulte (Quijano-Roy *et al*, 2011 ; Quijano-Roy *et al*, 2012 ; Jarraya *et al*). L'exploration doit permettre d'étudier les muscles du corps depuis les muscles temporaux jusqu'aux muscles interosseux des pieds.

En dehors des pathologies inflammatoires, les séquences pondérées T1 constituent l'exploration de base permettant d'estimer les volumes musculaires, d'apprécier qualitativement l'importance du

remplacement graisseux intramusculaire. Les séquences pondérées T2 avec saturation de graisse type STIR sont réalisées le plus souvent en complément, en particulier lorsque des arguments pour une évolutivité lésionnelle sont recherchés.

Le plan de référence reste le plan axial. Il s'agit du plan devant être réalisé en 1<sup>re</sup> intention. Si les capacités du patient et le temps machine impartit le permettent, un plan d'étude frontal pourra être réalisé. Ce plan a l'intérêt de pouvoir détecter les déformations rachidiennes associées et de mieux étudier certains groupes musculaires (Quijano-Roy *et al*, 2011 ; Quijano-Roy *et al*, 2012). L'étude dans le plan axial et dans le plan frontal sera répartie en paliers d'exploration. Ceux-ci seront regroupés pour un défilement continu dans le plan axial et pour une image reconstruite frontale corps entier dans le plan coronal. Pour les paliers thoraciques et abdominaux, l'acquisition sera fractionnée en plusieurs apnées (si le patient peut supporter l'apnée). Cela permet d'obtenir des images exemptes d'artefacts de mouvements respiratoires.

Le temps de l'exploration doit tenir compte du temps des séquences variant d'une machine à l'autre et du temps d'installation des patients augmentant avec l'importance de leur déficit (déformations associées, présence d'une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation pendant l'examen). Le temps passé à calmer et à persuader l'enfant ainsi que la gestion d'une éventuelle prémédication peuvent aussi être chronophages (Quijano-Roy *et al*, 2012).

La part technique gérée par le radiologue et les techniciens d'imagerie est essentielle pour obtenir des examens interprétables et reproductibles dans le temps.

### Bases d'interprétation

Interpréter une IRM musculaire/corps entier nécessite une excellente connaissance de l'anatomie musculaire quel que soit le segment corporel examiné. Le radiologue réalisant ces explorations est idéalement un spécialiste de pathologies musculo-squelettiques ou un neuroradiologue qui se sera formé à l'anatomie musculaire. Il faut insister sur la valeur ajoutée réelle du radiologue spécialisé, aussi bien comme garant des bons paramètres techniques que d'une interprétation exhaustive de la répartition de l'atteinte.

La précision de la description des patrons d'une myopathie dépend du nombre de muscles explorés et aussi du nombre de patients atteints de la même affection ayant pu être regroupés. En effet pour les pathologies évolutives, les altérations peuvent être assez différentes d'une forme clinique modérée à

une forme évoluée. Pour la même maladie, des mutations différentes peuvent aussi potentiellement avoir des présentations variées. C'est pourquoi le regroupement de cas de plusieurs Centres de Références offre la meilleure précision de la description des patrons d'une affection (Sarkozy *et al.*).

#### • Les séquences T1

La base de l'interprétation repose sur les séquences T1 effectuées dans le plan axial et dans le plan frontal. Seront précisés :

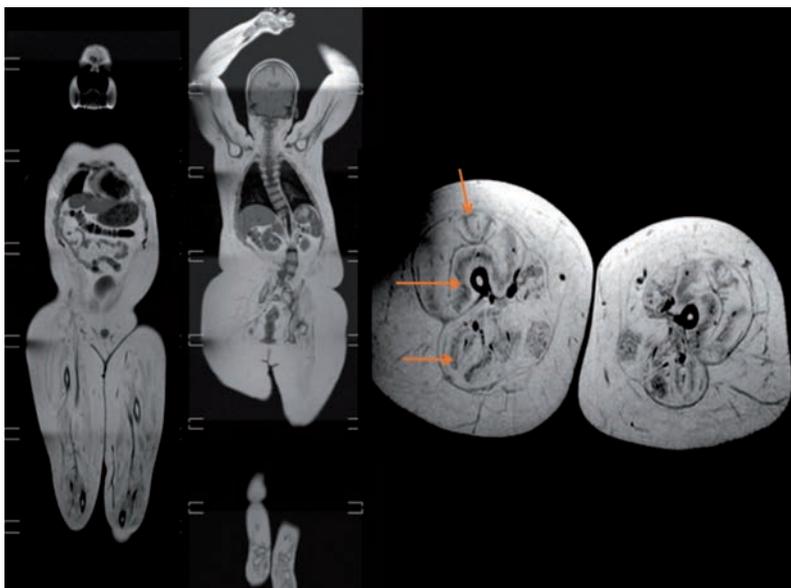
- **les muscles ou groupes musculaires manquants.** Certaines pathologies présentent une absence totale de visualisation d'un ou de plusieurs muscles, appelée amyoplasie. Dans ce cas, il ne s'agit pas d'un remplacement graisseux marqué d'un muscle dont le fascia persiste (Mercuri *et al.*, 2009) ;
- **le remplacement graisseux intramusculaire.** Il témoigne d'une destruction des fibres musculaires remplacées par de la graisse. Le fascia périmusculaire est toujours visible. Le degré de remplacement graisseux est estimé qualitativement muscle par muscle depuis la région des muscles masticateurs jusqu'aux orteils. Pour ce faire, la classification de

Mercuri est utilisée. C'est une adaptation en IRM de la classification TDM de Goutallier et Bernageau permettant d'estimer la dégénérescence de la coiffe des rotateurs (Goutallier *et al.*). La classification de Mercuri est divisée en quatre stades (1 = normal, 2 = remplacement graisseux inférieur à 30%, 3 = remplacement graisseux estimé entre 30 et 60%, 4 = remplacement graisseux supérieur à 60%) (Mercuri *et al.*, 2007). Pour chaque muscle, l'ensemble du muscle est pris en compte. Le remplacement graisseux intramusculaire peut être très localisé et ne pas intéresser l'ensemble du muscle. Ceci illustre l'importance de réaliser une étude complète de chaque muscle et non une coupe au niveau de la partie moyenne, comme cela a été à tort préconisé par certains auteurs (Ozsarlak *et al.*). Pour classer le degré de remplacement graisseux intramusculaire selon Mercuri, le plan frontal est plus adapté que le plan axial pour certains muscles (Carlier *et al.*) ;

- **le volume musculaire.** Il peut être augmenté pour certains muscles. En cas d'absence ou de lésion d'un muscle, il peut exister une adaptation des muscles de voisinage dont le volume peut augmenter. C'est ce qui est classiquement appelé hypertrophie compensatrice. Le volume musculaire peut être diminué en association avec le remplacement graisseux ou de façon quasi exclusive. Une atrophie prédominante est très fréquemment observée en particulier chez l'enfant (Quijano-Roy *et al.*, 2012). Concernant les enfants si, comme chez l'adulte, on analyse surtout le degré de remplacement graisseux intramusculaire et pas le volume musculaire ainsi que la disproportion de volume des muscles d'une même région, on peut totalement ignorer des muscles atteints dans la description globale des patrons. Il n'existe pas pour chaque muscle de valeur de référence du volume musculaire en fonction de l'âge et du sexe et c'est principalement la disproportion régionale qui doit alerter ;

- **le caractère symétrique ou non de l'atteinte.** En dehors de la description des muscles atteints, le caractère symétrique ou asymétrique de l'atteinte est un élément d'orientation important. A noter, le classique aspect très asymétrique des dystrophies musculaires facio-scapulo-humérales, mais aussi de certaines dystrophies des ceintures comme la LGMD 2L ou anoctamine 5 (Sarkozy *et al.*). Cette asymétrie peut être ubiquitaire et parfois déroutante, comme en particulier dans une atteinte linguale asymétrique qui pourrait en imposer pour une dénervation dans le territoire du nerf grand hypoglosse ;

- **le type de désorganisation intramusculaire ou la texture musculaire.** Dans certaines affections pour



#### Maladie du collagène VI.

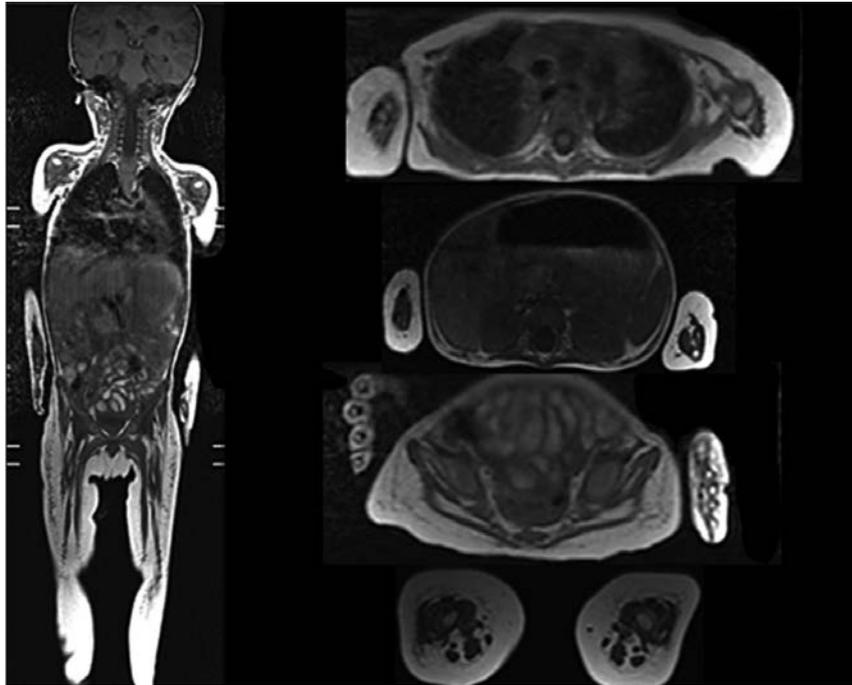
Patient de 27 ans, pris en charge dans un centre de rééducation depuis l'enfance. Il présente de sévères rétractions des coudes et des genoux, une scoliose thoraco-lombaire ainsi qu'une insuffisance respiratoire. L'IRM corps entier est réalisée en décubitus dorsal, bras érigés et genoux fléchis (seule position supportable par le patient dans la machine).

Vues reconstruites frontales pondérées T1 à partir de sept paliers d'acquisition successifs chevauchés. Sur ces vues frontales, on peut objectiver l'importance du remplacement graisseux, diffus au sein des groupes musculaires.

À droite, coupe axiale pondérée T1 orientée perpendiculairement au grand axe du fémur pour obtenir une anatomie compréhensible. Sur cette coupe axiale de la cuisse, le tissu graisseux sous-cutané apparaît très abondant. Les groupes musculaires présentent une « texture » particulière avec la préservation d'une bande centrale dont le signal est proche du muscle non pathologique (flèches). Cet aspect intéresse pratiquement tous les muscles de la cuisse en dehors du gracile, ce qui donne un aspect tigré (*Tiger Like*). La présentation clinique associée à cette « texture » très particulière oriente fortement vers une maladie du collagène 6 (maladie de Ullrich ou de Bethlem).

**Atrophie musculaire.**

Enfant de 12 mois atteint d'une myopathie congénitale non étiquetée. Sur les coupes reconstruites frontales pondérées T1 et la sélection de coupes axiales pondérées T1, on objective une atrophie très marquée des différents groupes musculaires explorés avec des muscles en « bandelette ». Il n'existe pas, à ce stade, de remplacement graisseux intramusculaire ; l'atrophie est très nettement prédominante. La description basée uniquement sur la classification de Mercuri n'est pas valide.



Lors de modifications musculaires intéressant un seul ou un nombre très limité de muscles et n'orientant pas vers un profil myopathique net, il ne faudra pas omettre de rechercher des antécédents de claquage musculaire (par exemple d'un ischio-jambier chez un footballeur).

Chez les enfants, la visualisation d'une ankylose ou d'un défaut de développement articulaire associé à des absences ou à des défauts de trophicité

l'instant peu nombreuses, les modifications intramusculaires revêtent un aspect très particulier fortement évocateur. Il en est ainsi, même si la sensibilité et la spécificité ne sont pas totalement établies, des pathologies avec atteinte du collagène VI de l'enfant et de l'adulte. Dans cette pathologie, est retrouvé un aspect « tigré » des muscles avec préservation d'une bande centrale intramusculaire pouvant être mise en évidence sur presque tous les muscles, mais avec une répartition variable selon le stade d'évolution et de gravité de la maladie [Mercuri *et al*, 2003 ; Quijano-Roy *et al*, 2012]. Dans d'autres pathologies, le remplacement graisseux peut aussi être très particulier et évocateur. Cependant, on manque encore de recul et de confrontations entre l'imagerie et les études macroscopiques et microscopiques dans de nombreuses pathologies ;

- **les lésions orthopédiques éventuelles** pouvant être associées ou retentir sur les muscles de voisinage. Les antécédents orthopédiques ne doivent pas être exclus de l'analyse. Le plus classique est la présence de lésions articulaires dégénératives du sujet âgé comme l'omarthrose ou la coxarthrose, pouvant être associées à une diminution du volume et à un remplacement graisseux intramusculaire des muscles intervenant dans la mobilisation de cette articulation. Les remplacements prothétiques peuvent s'accompagner de remaniements musculaires, soit en rapport avec des lésions musculaires chirurgicales, soit avec une modification des mouvements.

musculaire de voisinage devra orienter vers une arthrogrypose [Dieterich *et al* ;

- **les antécédents neurologiques** sont aussi importants à préciser devant une répartition très superposable à la topographie d'atteinte d'une racine ou d'un tronc nerveux [Ohana *et al*]. Il s'agit le plus souvent de séquelles d'une radiculalgie déficitaire ;

- **les déformations rachidiennes** et leur éventuel retentissement sur les organes thoraciques et abdominaux.

- **Les séquences STIR ou T2 avec saturation du signal de la graisse**

Ces séquences vont permettre la mise en évidence d'une augmentation anormale du contenu en eau des muscles. Il s'agira de zones de haut signal. Cela n'est pas spécifique et peut traduire une inflammation (polymyosites), une dénervation (neuropathie focale), un processus lésionnel actif dans certaines myopathies (FSH, dystrophies myotoniques...).

L'interprétation des séquences STIR ne peut se faire sans confrontation aux coupes pondérées T1 sur le même niveau de coupe. En effet, les zones de remplacement graisseux musculaire avec la saturation de graisse auront un très faible signal et les zones musculaires non graisseuses peuvent comparativement présenter un signal plus marqué, à ne pas confondre avec une zone de signal anormalement élevé.

L'absence de spécificité et les précautions d'interprétation ne doivent cependant pas faire ignorer l'apport de ces séquences ayant, par ailleurs,

**Pathologie :**

- Pathologie non étiquetée
- Nouveaux Gènes
- Myopathies congénitales :
  - Central cores
  - Centronucléaire
  - Bâtonnets (Némaline)
- Myopathie myofibrillaire
- Myopathie distale
- Dystrophie musculaire de Duchenne
- Dystrophie musculaire de Becker
- Dystrophies musculaires des ceintures :
  - Gamma-Sarcoglycanopathie
  - LGMD2I
  - Calpainopathie
  - Autre
- Dystrophies musculaires congénitales :
  - Collagénopathies :
    - Ullrich
    - Bethlem
  - Autre DMC
- Myopathies métaboliques :
  - Glycogénoses :
    - GSD II (Maladie de Pompe)
    - GSD III (Maladie de Cori)
    - GSD V (McArdle)
    - Autre Glycogénose
  - Lipidose musculaire
  - Myopathie mitochondriale
- Huntington
- Pathologies musculaires avec une atteinte axiale prédominante :
  - Nuque tombante
  - Camptocormie
- Maladies inflammatoires :
  - Dermatomyosite
  - Polymyosite
  - Myosite à inclusion

Autre pathologie :

**Renseignements cliniques :**

Biopsie :

Age de début de la maladie :

Atteinte cardiaque :

Oui  Non

Dosage CPK :

Marche avant deux ans :

Oui  Non

Atteinte respiratoire :

Oui  Non

Test génétique :

Scoliose :

Oui  Non

Atteinte cognitive :

Oui  Non

Membre(s) de la famille atteint(s) :

Rétractations :

Autres atteintes associées :

Electromyogramme :

Fonction motrice :

Evolutivité :

**Précisions sur la Pathologie - Topographie de la faiblesse :**

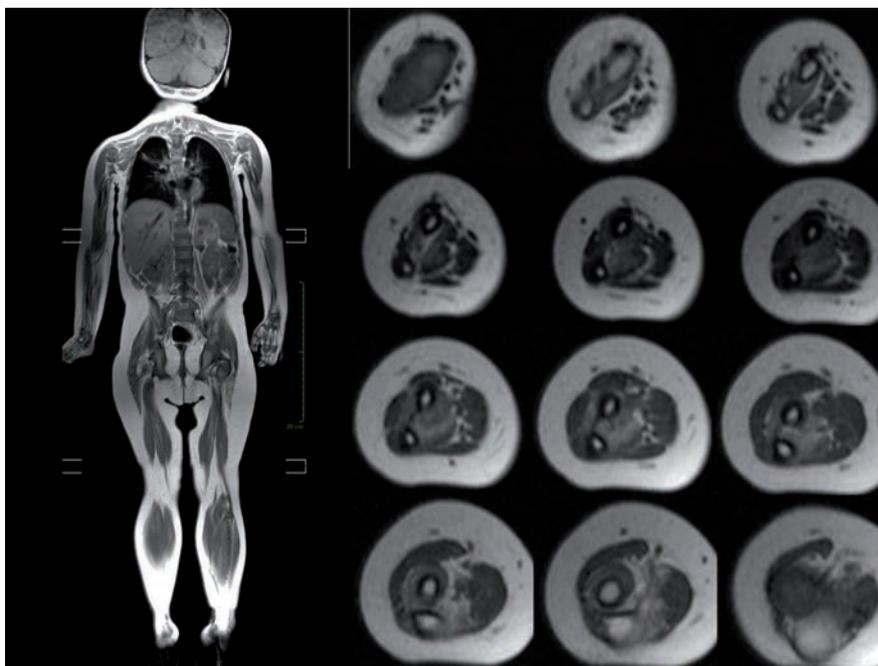
**Traitement en cours :**

- NON  Si OUI, précisez :

Exemple de la fiche de renseignements cliniques de l'Hôpital Raymond Poincaré.

### Myopathie centronucléaire de type dynamine 2.

Enfant de 3 ans atteint d'une myopathie centronucléaire de type dynamine 2. IRM musculaire/corps entier, reconstruction frontale de trois paliers d'acquisition chevauchés (gauche). Détail de la résolution sur les images axiales pondérées T1 sur les avant-bras. Dans cette pathologie où les groupes musculaires des avant-bras sont altérés, il est important que les bras et avant-bras figurent dans le champ d'exploration et que la résolution soit satisfaisante pour pouvoir décrire l'atrophie et le remplacement graisseux.



l'intérêt sur le corps entier de détecter les lésions extra-musculaires (néoplasiques, inflammatoires, infectieuses...). Ces séquences sont très utilisées par le radiologue ostéo-articulaire depuis plus de vingt ans et ont fait la preuve de leur grande sensibilité.

#### • L'interprétation globale

- Cette interprétation nécessite une information du radiologue quant à la clinique, aux éléments paracliniques et aux hypothèses ou gammes diagnostiques évoquées (fiche de renseignements, p. 29). Sans cela, le champ d'investigations pour le radiologue est trop vaste et il ne faut pas s'attendre à un apport diagnostique très important de l'imagerie.

Seront regroupées dans un tableau, comportant plus de 100 muscles répartis au sein de neuf sous-régions anatomiques (tableau, p. 31), les informations concernant les muscles affectés (remplacement graisseux, atrophie, haut signal STIR) et préservés. De cette répartition, dans certains cas, un diagnostic pourra être déduit avec une forte vraisemblance. Et ce lorsque sera obtenue une répartition superposable aux données de la littérature. Il est possible dans certains cas de s'appuyer sur des arbres décisionnels disponibles, mais ne concernant encore le plus souvent que les membres inférieurs (Wattjes *et al.*).

Il faut insister sur l'importance des séries publiées comportant un nombre de patients suffisant pour couvrir l'éventail des formes dont l'évolution est plus ou moins ancienne, des présentations variables en lien avec des mutations différentes ou des variabili-

tés de présentation avec la même mutation (Carlier *et al.*; Schramm *et al.*; Kesper *et al.*). Il faut souligner aussi la nécessité, lors de la publication de nouvelles entités cliniques, de joindre aux études génétiques et histologiques des descriptions d'imagerie suffisamment détaillées et précises, au besoin dans la section « en matériel supplémentaire » des versions électro-

niques des articles. En effet bien souvent, la description de l'imagerie se limite à une coupe sur la cuisse et/ou les mollets.

A l'hôpital Raymond Poincaré de Garches, des IRM musculaires/corps entier sont réalisées depuis 2003. Le nombre d'examen annuellement réalisés est aujourd'hui compris entre 150 et 200.

Les indications de réalisation de cet examen sont de mieux en mieux définies et les performances diagnostiques progressent avec le nombre croissant des cas et les révisions de cas en *staff* multidisciplinaire. Y participent aussi les communications et les publications de séries de cas ainsi que les échanges, lors des groupes de travail européens organisés autour de la reconnaissance des patrons de maladies neuromusculaires (Straub *et al.*).

- Concernant les lésions sans lien évident avec la pathologie musculaire, la réalisation d'une IRM corps entier ouvre la possibilité de détection de lésions de découverte fortuite de façon non exceptionnelle. Le radiologue qui réalisera et interprétera l'examen devra effectuer un compte-rendu global analysant région par région les éventuelles anomalies extramusculaires. Il devra orienter le clinicien vers les compléments d'imagerie utiles devant une lésion focale suspecte.

Il ne faut pas non plus négliger l'apport de cette exploration corps entier sur le segment encéphalique à la recherche de lésions malformatives ou leucodystrophiques possiblement associées à des dystrophies musculaires congénitales.

NOM : PRENOM : DDN : NIP : RADIOLOGUE DATE DE L'EXAMEN		COTATION SIGNAL T1 T1 SIGNAL QUOTATION		COTATION SIGNAL T1 T1 SIGNAL QUOTATION		T2 FS ZHS		STIR ZHS	
		LEFT	Atrophie 0 à +++	RIGHT	Atrophie 0 à +++	LEFT	RIGHT	LEFT	RIGHT
	MUSCLES		0 à +++		0 à +++				
Face	Temporal m.								
	Masseter m.								
	Pterygoid med/lat								
	Tongue								
Neck / Cervical	Sterno-cleido-mastoid								
	Neck extensor								
	Levator scapulae								
	Longus colli								
Shoulder	Latissimus dorsi								
	Trapezius								
	Deltoid								
	Supra spinatus								
	Infra spinatus								
	Sub scapularis								
	Pectoralis major/minor								
	Anterior serratus								
Arm	Anterior compartment								
	Posterior compartment								
Lower arm	Anterior compartment								
	Posterior compartment								
Thoracic trunk	Intercostal m.								
	Thoracic extensor								
Lumbar / Abdomen	Lumbar extensor								
	Psoas / Iliac								
	Abdominal belt m.								
Pelvis	Gluteus maximus								
	Gluteus medius and minimus								
	Perineal muscles								
	Great/Longus adductor								
	Pectineus/Brevis adductor								
	Ilio-tibial tract								
Thigh	<b>Quadriceps muscles</b>								
	* Rectus femoris								
	* Vastus lateralis								
	* Vastus medialis								
	* Vastus intermedius								
	Gracilis								
	Sartorius								
	<b>Ischiatic muscles</b>								
	* Semi membranous								
	* Semi tendinus								
* Biceps of the thigh SH/LH									
Leg	Gastrocnemius lat. / medial head								
	Soleus								
	Tibialis anterior / posterior								
	Extensor / flexor digitorum								
	Peroneus muscles								
Each muscle group can be staged as follows		Zone Hypersignal (ZHS)							
1: Normal appearance		1 Hypersignaux intramusculaire discrets							
2: Mild involvement		2 Hypersignaux intramusculaires nets							
3: Moderate involvement		3 Hypersignaux intramusculaires intenses							
4: Severe involvement									

Tableau  
Fiche de cotation du degré de transformation graisseuse et d'atrophie des muscles sur le corps entier sur l'imagerie T1 et du signal en séquences STIR ou T2 saturation de graisse.

## Résumé

L'utilisation de l'IRM dans les myopathies remonte à plus de 20 ans. Les premières explorations, lentes, ne permettaient que des études segmentaires et limitées. Depuis une douzaine d'années, l'IRM corps entier a émergé. Elle est devenue un outil utile au diagnostic étiologique des myopathies et dystrophies musculaires. Il s'agit d'une exploration devant toujours être confrontée à la clinique et aux autres éléments paracliniques sans pouvoir les remplacer. Les indications de réalisation de cet examen sont de mieux en mieux définies et les performances diagnostiques progressent avec l'accumulation des cas, les communications et publications, les échanges lors des groupes de travail multidisciplinaires. Le caractère non irradiant, non invasif et le coût raisonnable permettent aussi à cette technique, facilement acceptable pour le patient, de constituer un outil de surveillance de l'évolution spontanée ou sous traitement.

L'équipe de radiologie doit avoir l'expérience de la prise en charge de patients. Interpréter une IRM musculaire/corps entier nécessite une excellente connaissance de l'anatomie musculaire quel que soit le segment corporel examiné. Le radiologue réalisant ces explorations est idéalement un spécialiste de pathologies musculo-squelettiques ou un neuroradiologue qui se sera formé à l'anatomie musculaire.

**Mots Clés :** Imagerie par Résonance Magnétique - IRM corps entier - anatomie musculaire - maladies neuromusculaires

## Abstract

*The use of MRI in myopathies dates back to more than 20 years. The first investigations were slow and only allowed segmental and limited studies. Whole-body MRI has emerged over the past twelve years and became a useful diagnostic tool in the etiological diagnosis of myopathies and muscular dystrophies. This study must always be confronted with clinical and whichever other paraclinical data without being able to replace them. Indications to perform such an investigation are getting better and better defined and the diagnostic efficacy has progressed with the increasing number of cases, communications, publications and discussions within multidisciplinary working groups. Its noninvasive nature, the radiation-free exposure and its reasonable cost also enable this technique to be easily accepted by the patient. It also provides a valuable tool for monitoring the natural disease progression or the effectiveness of therapies.*

*The radiology team must be acquainted with the management of neuromuscular patients. Interpreting muscle whole-body MRI requires an excellent knowledge of muscle anatomy whichever body part is examined. The radiologist performing these studies is ideally a specialist of musculoskeletal disorders or a neuroradiologist well trained in muscle anatomy.*

**Keywords :** Magnetic Resonance Imaging - whole body MRI - muscle anatomy - neuromuscular disorders

## REFERENCES

- Carlier R.Y. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(11):791-9  
 Dieterich K. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2013, 22(8):1483-92  
 Engelhard K. *et al*, *Eur Radiol*, 2004, 14(1):99-105  
 Goehde S.C., *JR Am J Roentgenol*, 2005,184(2):598-611  
 Goutallier D. *et al*, *Clin Orthop Relat Res*, 1994, (304):78-83  
 Jarraya M. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 Suppl 2:S137-47  
 Jungbluth H. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2003, 13(1):55-9  
 Kesper K. *et al*, *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(2):111-8  
 Lamminen A.E. *et al*, *Br J Radiol*, 1989, 62(736):326-30  
 Lamminen A.E., *Br J Radiol*, 1990, 63(756):946-50  
 Lauenstein T.C. *et al*, *Eur Radiol*, 2002, 12(8):2091-9  
 Lovitt S. *et al*, *Neurol Clin*, 2004, 22(3):509-38  
 Mercuri E. *et al*, *Eur J Paediatr Neurol*, 2002a, 6(6):305-7  
 Mercuri E. *et al*, *Eur J Paediatr Neurol*, 2002b, 6(6):309-14  
 Mercuri E. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2002c, 12(7-8):631-8  
 Mercuri E. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2003, 13(7-8):554-8  
 Mercuri E. *et al*, *Curr Opin Neurol*, 2005, 18(5):526-37  
 Mercuri E. *et al*, *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(2):433-40  
 Mercuri E. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(6):444-5. doi: 10.1016/j.nmd.2009.03.006. Epub 2009 May 27  
 Messineo D. *et al*, *Magn Reson Imaging*, 1998, 16(7):731-41  
 Ohana M. *et al*, *Diagn Interv Imaging*, 2014, 95(1):17-26  
 Ozsarlak O. *et al*, *Eur Radiol*, 2004, 14(8):1489-93  
 Quijano-Roy S. *et al*, *Semin Pediatr Neurol*, 2011, 18(4):221-9  
 Quijano-Roy S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 Suppl 2:S68-84  
 Ron E. *Health Phys*, 2003,85(1):47-59  
 Sarkozy A. *et al*, *Neuromuscul Disord*. 2012, 22 Suppl 2:S122-9  
 Schedel H. *et al*, *Eur J Radiol*, 1992, 15(3):230-8.  
 Schlemmer H.P. *et al*, *Invest Radiol*, 2005, 40(2):64-71  
 Schramm N. *et al*, *Eur Radiol*, 2008, 18(12):2922-36  
 Straub V. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 Suppl 2:S42-53  
 Takamatsu N. *et al*, *Brain Nerve*, 2014, 66(3):247-57  
 Udd B. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 1991,1(4):279-85  
 Walker R. *et al*, *Reson Imaging*, 2000, 11(4):343-50  
 Wattjes M.P. *et al*, *Eur Radiol*, 2010, 20(10):2447-60

## Dystroglycanopathies : nouveau phénotype homozygote

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Les défauts de modification post-traductionnelle de la dystroglycane entraînent des dystrophies musculaires congénitales avec ou sans atteinte des yeux et du cerveau. Dénommées secondaires, elles sont dues à des mutations de 11 gènes différents codant des glycosyltransférases ou des protéines associées. Cependant, seul un patient présentant une mutation dans le gène *DAG1* codant la protéine dystroglycane elle-même avait été décrit à ce jour. Dans cette étude, les auteurs rapportent chez deux apparentés libyens une nouvelle mutation faux-sens homozygote dans le gène *DAG1* (c.2006C→T). Celle-ci a entraîné une substitution de p.Cys669Phe dans la sous-unité  $\beta$  de la dystroglycane. Les filles atteintes présentent un phénotype clinique sévère, proche de la maladie «muscle-œil-cerveau» avec des symptômes additionnels tels qu'une macrocéphalie et des kystes multiples bilatéraux dans la substance blanche, rappelant les observations cérébrales faites chez les patients souffrant de leucoencéphalopathie mégalencéphalique associée à des kystes sous-corticaux. Cette nouvelle présentation clinique observée chez ces deux patientes élargit donc le spectre clinique des dystroglycanopathies. Elle suggère un rôle de *DAG1* non seulement dans ces maladies, mais aussi dans des formes de leucodystrophie plus généralisée avec kystes multiples.

*Geis T, Marquard K, Rödl T, Reihle C, Schirmer S, von Kalle T, Bornemann A, Hehr U, Blankenburg M, Homozygous dystroglycan mutation associated with a novel muscle-eye-brain disease-like phenotype with multicystic leucodystrophy, Neurogenetics, 2013, 14 : 205-13*

Les dystroglycanopathies couvrent un spectre très hétérogène de présentations cliniques allant des formes précoces et sévères, telles que MEB (*muscle-eye-brain disease*) ou WWS (Walker-Warburg Syndrome) avec des anomalies du système nerveux central, à des formes moins graves de type LGMD (*limb-girdle muscular dystrophy*) sans atteinte centrale. Le mécanisme sous-jacent des dystroglycanopathies secondaires implique une hypoglycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane ( $\alpha$ -DG) due à des mutations dans 15 gènes différents codant des enzymes de la voie de synthèse des glycanes. L'ajout de sucres (glycosylation) sur le domaine mucine de l' $\alpha$ -DG est crucial, notamment pour ses interactions avec la laminine-211 dans la lame basale. Ce n'est qu'en 2011 que le premier cas de dystroglycanopathie primaire a été décrit, causé par une mutation faux-sens du gène *DAG1* codant l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -DG (Hara *et al*). Cette mutation touche le domaine N-terminal de l' $\alpha$ -DG et en altère significativement la glycosylation. À l'inverse, la mutation décrite dans l'étude présentée est identifiée par une approche de séquençage haut débit. Elle affecte la sous-unité  $\beta$ -DG dans son domaine extracellulaire. Il est probable que la glycosylation de l' $\alpha$ -DG ou sa stabilité se trouve altérée, entraînant une présentation clinique très sévère dont l'atteinte cérébrale rappelle la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux. Cette seconde mutation du gène *DAG1* élargit ainsi le spectre des dystroglycanopathies.

**Valérie Allamand**  
Centre de Recherche  
en Myologie  
Sorbonne Universités  
UPMC - INSERM UMRS  
974, CNRS FRE 3617,  
Institut de Myologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
Paris  
v.allamand@  
institut-myologie.org

LU POUR VOUS

## Nouveaux phénotypes liés à la matrice extracellulaire

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

**Forme de myopathie de Bethlem liée à *COL12A1***

La myopathie de Bethlem (BM, MIM 158810) est une maladie musculaire à progression lente, caractérisée par des rétractions et une faiblesse proximale. Elle est due à des mutations de l'un des gènes codant le collagène VI (*COL6A1-3*). Cependant, des gènes restent à découvrir car dans environ 50% des cas de BM, aucune mutation des gènes du *COLVI* n'est identifiée. Dans une cohorte de 24 patients avec un phénotype de type BM, les auteurs de l'étude ont séquencé 12 gènes candidats fonctionnels codant des partenaires connus du *COLVI* et des enzymes impliquées dans ses modifications post-traductionnelles, son assemblage et sa sécrétion. Par séquençage

Ces deux études publiées dans le même numéro de *Human Molecular Genetics* définissent un nouveau chevauchement clinique entre les myopathies liées au collagène VI (*COLVI*) et d'autres pathologies musculaires impliquant la matrice extracellulaire. Dans ces deux publications, les auteurs visaient à élucider des cas chez lesquels aucune mutation des gènes codant le *COLVI* n'avait été identifiée. Grâce à l'utilisation d'approches de séquençage haut débit<sup>[1]</sup> (Hicks *et al*) ou d'analyse de régions d'homozygotie<sup>[2]</sup> (Zou *et al*), les auteurs ont identifié des mutations différentes dans le même gène, *COL12A1*, codant le collagène XII (*COLXII*), un homotrimère formé de trois

## LU POUR VOUS

d'exome chez cinq individus de deux familles présentant un phénotype rappelant la BM classique à hérédité dominante, ils ont identifié des mutations du gène *COL12A1* codant un collagène de type FACIT (associé aux fibrilles et possédant des domaines triple hélice interrompus). Dans la 1<sup>re</sup> famille, une substitution d'un nucléotide modifie un résidu glycine du domaine triple hélice, interrompant les répétitions Gly-X-Y et dans la seconde, une mutation faux-sens crée une protéine mutée au niveau d'un résidu cystéine. Dans ces deux familles, les anomalies ont été confirmées par la rétention intracellulaire du collagène XII dans les fibroblastes cutanés de patients. La mutation de la 2<sup>e</sup> famille entraîne la surexpression de gènes associés à la réponse aux protéines mal repliées (UPR) et un réticulum endoplasmique rugueux élargi et anormal. Les auteurs concluent que le spectre des gènes impliqués dans les myopathies liées à la matrice extracellulaire peut donc être étendu au *COL12A1*.

*Hicks D, Farsani GT, Laval S, Collins J, Sarkozy A, Martoni E, Shah A, Zou Y, Koch M, Bönnemann CG, Roberts M, Lochmüller H, Bushby K, Straub V, Mutations in the collagen XII gene define a new form of extracellular matrix-related myopathy, Hum Mol Genet, 12 Janv 2014 [Epub ahead of print]*

### Nouveau syndrome lié à *COL12A1*

Les myopathies liées au collagène VI sont des maladies du tissu conjonctif présentant un phénotype clinique touchant à la fois les tissus musculaire et conjonctif. Tous les patients ayant ce phénotype combiné ne possèdent cependant pas de mutations du collagène VI. L'étude présentée décrit une mutation perte de fonction homozygote récessive et une mutation dominante *de novo* du collagène XII (codé par le gène *COL12A1*) à l'origine d'un nouveau syndrome combinant une atteinte musculaire et du tissu conjonctif. Deux enfants d'un même couple possédant une mutation perte de fonction présentaient une hyperlaxité articulaire généralisée associée à une faiblesse musculaire empêchant la marche, tandis qu'un patient avec une mutation faux-sens *de novo* présentait une atteinte plus légère, s'améliorant même jusqu'à permettre l'acquisition de la marche. Un modèle murin d'inactivation du gène *COL12A1* montre une force de préhension diminuée, un retard dans la transition du type de fibre et un déficit de force passive alors même que le muscle semble plus résistant aux contractions excentriques. Ceci indique un rôle de l'élasticité de la matrice permettant la force passive dans le développement de la faiblesse musculaire. Ce nouveau syndrome combiné du tissu conjonctif musculaire apporte une preuve supplémentaire de l'importance émergente de la matrice extracellulaire du muscle dans la pathogénèse des maladies musculaires.

*Zou Y, Zwolanek D, Izu Y, Gandhy S, Schreiber G, Brockmann K, Devoto M, Tian Z, Hu Y, Veit G, Meier M, Stetefeld J, Hicks D, Straub V, Voermans NC, Birk DE, Barton ER, Koch M, Bönnemann CG, Recessive and dominant mutations in COL12A1 cause a novel EDS/myopathy overlap syndrome in humans and mice, Hum Mol Genet, 20 Janv 2014 [Epub ahead of print]*

chaînes  $\alpha 1(\text{XII})$ . Les mutations identifiées, menant à une perte de fonction ou exerçant un effet dominant négatif, entraînent toutes des anomalies d'expression et de sécrétion du COLXII dans les fibroblastes cutanés et le muscle squelettique. Chacune de ces deux publications présente des éléments d'un puzzle permettant de mieux comprendre les conséquences du déficit en COLXII : induction de la réponse au mauvais repliement des protéines dans le cas de mutations dominantes et défaut d'élasticité de la matrice extracellulaire dans un modèle murin déficitaire en COLXII, contribuant à la faiblesse musculaire. Les patients portant des mutations du gène *COL12A1* présentent certes des similitudes avec les patients atteints de myopathie liée au COLVI. Mais, ce sont surtout leurs spécificités qui pourront être utiles pour identifier de nouveaux cas, permettant de mieux définir cette entité phénotypique s'avérant d'ores et déjà constituer un continuum clinique.

### NOTES DE LA RÉDACTION

#### (1) Séquençage haut débit (HTS pour *high-throughput sequencing*)

Le terme HTS, aussi appelé NGS pour *next-generation sequencing* (nouvelle génération de séquençage) regroupe un ensemble de méthodes développées à partir de 2005. Elles produisent des millions de séquences en un *run* et à faible coût. Elles se caractérisent par l'utilisation d'approches massivement parallèles, permettant de séquencer des centaines de milliers de fragments simultanément. Elles s'affranchissent des étapes de clonage et de constitution de banques génomiques. Elles permettent de séquencer à partir de molécules uniques d'ADN.

#### (2) Cartographie par recherche d'homozygotie

Une des façons de localiser le gène sur le génome est de rechercher des régions homozygotes du génome chez les personnes atteintes et des régions non homozygotes chez les sujets non atteints. Cette méthode s'avère particulièrement puissante et permet souvent de conclure à partir de quelques cas, généralement moins de 10. D'une génération à l'autre, les gènes d'un même chromosome ne se transmettent pas indépendamment les uns des autres. Ils se transmettent en gros blocs chromosomiques, les chromosomes n'étant cassés à chaque génération que par une ou quelques recombinaisons. Ainsi, tous les individus ayant reçu la mutation ont aussi reçu un segment chromosomique du fondateur entourant la mutation.

**Valérie Allamand**  
Centre de Recherche  
en Myologie  
Sorbonne Universités  
UPMC - INSERM UMRS  
974, CNRS FRE 3617,  
Institut de Myologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
Paris  
v.allamand@  
institut-myologie.org

## Myopathie myotubulaire : thérapie génique expérimentale

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'administration d'une dose unique de vecteurs AAV8 codant le gène de la myotubularine-1 (MTM1) dans deux modèles animaux (souris et chien) corrige leur pathologie, augmente leur survie, leur activité motrice et leur force contractile. Des mutations dans le gène de la MTM1 (une phosphatase ubiquitaire) sont responsables de myopathies myotubulaires liées au chromosome X, maladies congénitales affectant la totalité de la musculature et rapidement fatales. Un modèle murin a été créé, présentant un phénotype proche de celui de l'Homme en termes de physiopathologie, la mort survenant chez cette souris avant l'âge de deux mois. Un modèle canin spontané a été décrit. Il exprime des quantités très réduites de la protéine MTM1 et développe un tableau clinique proche de celui de l'Homme. Sa survie est d'environ quatre mois. Chez la souris, l'injection d'AAV8 codant le gène *MTM1* sous contrôle du promoteur de la desmine rétablit une croissance normale, normalise l'histologie, réduit la fréquence des fibres centronucléées, restaure l'activité motrice et prolonge considérablement la survie, que le traitement soit administré précocement ou plus tardivement. Chez le chien, l'administration intraveineuse sous pression hydrodynamique normalise l'histologie et la force musculaire, améliore la fonction respiratoire et prolonge la survie de plus d'un an. La perfusion d'un membre ne restreint pas la diffusion à l'ensemble de la musculature et de faibles niveaux d'expression semblent avoir une action thérapeutique. Les doses utilisées sont compatibles avec la mise en place d'essais cliniques. Toutefois des réactions immunitaires humorales ont été observées contre le vecteur AAV8.

*Childers MK, Joubert R, Poulard K, Moal C, Grange RW, Doering JA, Lawlor MW, Rider BE, Jamet T, Danièle N, Martin S, Rivière C, Soker T, Hammer C, Van Wittenberghe L, Lockard M, Guan X, Goddard M, Mitchell E, Barber J, Williams JK, Mack DL, Furth ME, Vignaud A, Masurier C, Mavilio F, Moullier P, Beggs AH, Buj-Bello A, Gene therapy prolongs survival and restores function in murine and canine models of myotubular myopathy, Sci Transl Med, 22 janv 2014, 6(220) : 220ra10*

Il est remarquable d'avoir découvert ou conçu plusieurs modèles animaux pertinents et complémentaires mimant ainsi la physiopathologie et le tableau clinique de la maladie humaine. Les résultats de thérapie génique présentés attestent de l'efficacité de la classe de vecteurs AAV8 vis-à-vis d'un grand nombre de tissus (dont le muscle cardiaque). Les AAV8 sont de petite taille et diffusent à travers les endothéliums et les lames basales. Dans la myopathie myotubulaire, la restauration d'une faible quantité de molécules recombinantes semble suffisante pour corriger le phénotype, à distance des points ou des zones d'injection. Le taux minimum requis de MTM1 semble inférieur au taux physiologique normal, mais il pourrait varier d'un muscle à l'autre. Sur le plan de l'utilité clinique, il faut noter que la réversion du phénotype peut être observée en cas de traitement précoce ou tardif, ce qui permettrait de traiter la maladie même en cas de diagnostic retardé. Ces travaux montrent que la voie choisie est efficace et peu restrictive concernant la diffusion des particules virales. Des tests de toxicité sont nécessaires. Chez le chien, on n'observe pas de réaction de rejet immunologique (humoral, cellulaire) dirigé contre la protéine MTM1, vraisemblablement parce que de faibles quantités sont naturellement présentes et induisent une anergie. En revanche les protéines virales sont immunogènes. La qualité des modèles, l'efficacité présentée et la disponibilité de vecteurs ouvrent la voie vers des essais cliniques dans cette maladie rare mais dévastatrice.

**Jean-Thomas Vilquin**  
Centre de Recherche  
en Myologie  
Sorbonne Universités  
UPMC - INSERM UMRS  
974, CNRS FRE 3617,  
Institut de Myologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
Paris  
jt.vilquin@  
institut-myologie.org

LU POUR VOUS

## Approche symptomatique de thérapie génique dans la CMT

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Chez une souris modèle d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), l'administration intramusculaire d'un AAV1 codant la neurotrophine-3 (NT3) améliore l'histologie, les fonctions motrices et les caractéristiques électrophysiologiques des nerfs périphériques. Les CMT constituent un groupe hétérogène de neuropathies. La forme la plus fréquente est la CMT1, le variant CMT1A étant lié à une duplication de PMP22 (protéine de la myéline périphérique) entraîne une surproduction affectant les cellules de Schwann. La

La stratégie thérapeutique proposée est symptomatique et non causale. Elle permet ainsi d'améliorer l'efficacité de la régénération axonale, en utilisant un facteur qui augmente la survie et la différenciation des cellules de Schwann, le nombre de fibres myélinisées et le diamètre des fibres musculaires. Prolongeant des essais précliniques et cliniques pilotes réalisés par administration ponctuelle et localisée de la protéine NT3 seule, cette approche est astucieuse parce que le variant

**Jean-Thomas Vilquin**  
 Centre de Recherche  
 en Myologie  
 Sorbonne Universités  
 UPMC - INSERM UMRS  
 974, CNRS FRE 3617,  
 Institut de Myologie,  
 Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
 Paris  
 jt.vilquin@  
 institut-myologie.org

souris *Trembler* est un modèle pertinent, bien qu'elle présente un déficit (et non un excès) de PMP22. Le facteur NT3 est exprimé par les cellules de Schwann de manière autocrine et permet leur survie, la différenciation, la myélinisation et l'extension des neurites. Des essais antérieurs ont montré l'efficacité sur la régénération axonale d'une supplémentation locale en NT3, mais sa courte durée de vie justifierait une sécrétion continue, par exemple à partir d'un tissu-source. Dans cette étude, celle-ci est obtenue par l'injection intramusculaire de constructions AAV1, permettant d'atteindre des taux plasmatiques faibles, mais stables (10 mois) chez la souris. Après induction d'une lésion nerveuse, les animaux traités présentent une amélioration persistante de la force d'agrippement et des performances au test de la roue tournante, une augmentation du nombre de fibres myélinisées, de la densité en cellules de Schwann, du diamètre des fibres musculaires et du potentiel d'action musculaire composé, ainsi qu'une normalisation de la densité en neurofilaments. En particulier, l'épaisseur de la couche de myéline est augmentée et des images de régénération nerveuse intramusculaire sont observées. Ces effets ne sont pas limités au membre injecté. Une dose thérapeutique et un promoteur spécifique du muscle sont aussi proposés.

*Sahenk Z, Galloway G, Clark KR, Malik V, Rodino-Klapac LR, Kaspar BK, Chen L, Braganza C, Montgomery C, Mendell JR, AAV1.NT-3 Gene Therapy for Charcot-Marie-Tooth Neuropathy. Mol Ther, 28 Oct 2013. doi: 10.1038/mt.2013.250*

CMT1A résulte d'une augmentation d'expression de PMP22, un phénomène que l'on ne sait pas encore contrôler finement par des approches géniques ciblées : il est en effet difficile de réduire fortement mais sans l'éteindre, et de manière systémique, l'expression de gènes.

Cette nouvelle approche présente donc l'avantage d'un bénéfice global et à long terme, à partir d'un réservoir de production légère et continue, évitant les à-coups d'administrations répétées. Cependant, ce type de délivrance expose aussi à des risques d'effets secondaires potentiels, chroniques et mal connus. La distribution des vecteurs, la localisation tissulaire des sécrétions ne sont pas réellement contrôlées et le caractère immunogène des vecteurs n'est pas abordé. Le modèle animal utilisé, la souris *Trembler*, ne mime pas la maladie sur le plan moléculaire, mais il est utilisé à des fins de traitement symptomatique. En visant ainsi à empêcher la dégénérescence axonale et la mort de cellules de Schwann, de manière non spécifique, cette stratégie pourrait être étendue à d'autres formes de neuropathies, plutôt distales dont l'évolution partagerait ces traits physiopathologiques.

## Clinique

# Myopathies congénitales et DMC : consensus sur le diagnostic

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

Les auteurs, North et collaborateurs<sup>[1]</sup>, rapportent les conclusions de l'*International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies*. Les caractères communs aux myopathies congénitales, permettant de les distinguer d'autres pathologies se manifestant également par hypotonie, hyporéflexie et déficit moteur, sont décrits : atteinte faciale marquée, hypotonie généralisée, déficit généralisé ou prédominant aux membres et, quand sévère, touchant les muscles respiratoires et bulbares. Des signes tels que des réflexes vifs, des anomalies du système nerveux central doivent évoquer un diagnostic différentiel. Une revue des examens complémentaires conclut que la biopsie musculaire (avec toutes les techniques, sans oublier la microscopie électronique) reste l'examen de base pour le diagnostic (même s'il ne faut pas négliger le développement de la résonance magnétique nucléaire).

Les signes cliniques distinctifs pour chaque type de myopathies sont exposés avec séparation en deux groupes

Le résumé ci-contre est axé sur l'article de North et al<sup>[1]</sup>, mais les deux publications citées sont des articles de référence, exhaustifs, clairs et très utiles dans la pratique courante. Dans les deux cas, un consensus international a été obtenu par une revue de la littérature, la consultation d'un groupe d'experts, puis « validation » par un questionnaire visant une audience plus large. Le clinicien est ainsi guidé dans sa démarche pour le diagnostic positif, différentiel et étiologique. Le rôle prépondérant de la biopsie musculaire est souligné. Elle permet d'orienter au mieux l'analyse en biologie moléculaire, tout en connaissant les limites de l'adéquation lésions/maladies.

Les difficultés actuelles de classification sont clairement exposées. En effet, malgré les grands progrès des techniques de génétique, l'interprétation d'une mutation donnée doit tenir compte de

(nouveau-né/nourrisson et enfant plus âgé). Les anomalies histologiques spécifiques lesquelles, en association avec le tableau clinique, peuvent guider l'analyse moléculaire (bâtonnets, cores, minicores, noyaux internalisés, caps, corps hyalins...) sont décrites et rapportées à chacune des pathologies (définies sur le plan génétique). La liste des données génétiques est exhaustive. Dans le même numéro d'avril de *Neuromuscular Disorders*, l'article de Bonnemann *et al*<sup>(2)</sup> présente la même démarche diagnostique, mais pour les dystrophies musculaires congénitales (DMC).

1) North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, Amburgey K, Quijano-Roy S, Beggs AH, Sewry C, Laing NG, Bönnemann CG, International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies, Approach to the diagnosis of congenital myopathies, *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(2) : 97-116

2) Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, Muntoni F, Sewry C, Bérout C, Mathews KD, Moore SA, Bellini J, Rutkowski A, North KN, Members of the International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies, Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies, *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(4) : 289-311

**Françoise Chapon**  
Professeure des  
Universités,  
Praticien Hospitalier,  
Consultations  
neuromusculaires,  
CHU Caen  
chapon-f@chu-caen.fr

trois points : des lésions histologiques identiques peuvent être observées pour des mutations dans des gènes différents ; des mutations dans un même gène peuvent être à l'origine de pathologies différentes ; l'expression clinique pour une mutation donnée peut varier d'un sujet à l'autre dans une même famille et même chez un individu tout au long de sa vie. Il faut souligner que ces difficultés ne sont pas uniquement liées aux myopathies et aux dystrophies musculaires congénitales, mais se rencontrent également dans d'autres pathologies (myopathies myofibrillaires...). Bonnemann *et al*<sup>(2)</sup> terminent leur article par un algorithme décisionnel très utile.

## SMA : comparaison de deux échelles de fonctions motrices

TUY NGA BRIGNOL

COMMENTAIRE

Une étude prospective longitudinale, incluant huit centres situés dans six pays, a été réalisée dans le cadre d'une étude européenne concernant l'histoire naturelle de l'amyotrophie spinale (SMA). Elle vise à établir, sur une période de 12 mois, une éventuelle corrélation entre les mesures de l'échelle de fonction motrice Hammersmith (HFMS) et celles de l'échelle MFM-20 (version réduite de la Mesure de Fonction Motrice ou MFM) chez les enfants et les adultes atteints de SMA (71 de type II et 3 de type III) ayant perdu la marche. Parmi les 74 patients ayant effectué les deux mesures à l'inclusion, 49 ont eu une évaluation 12 mois plus tard. L'échelle HFMS a été réalisée avant la MFM-20. Si nécessaire, les patients ont été laissés au repos entre les deux évaluations. Les items se chevauchant dans les deux échelles n'ont été effectués qu'une seule fois et les notations correspondantes ont été marquées en fonction des instructions de chaque échelle. Les résultats ont montré une bonne corrélation entre les deux échelles malgré quelques différences. L'échelle Hammersmith semble être mieux adaptée aux patients ayant perdu la marche, mais ayant encore de la force. L'échelle MFM, quant à elle, serait plus sensible pour évaluer les activités motrices et leurs éventuelles variations chez les patients très déficitaires. Bien qu'il soit difficile de comparer l'amplitude des variations des deux échelles sur 12 mois, les auteurs ont trouvé « pas ou peu » de changements chez 50% des patients quelle que soit l'échelle. Ils ont noté une concordance (soit amélioration, soit détérioration des scores) entre les deux échelles dans 20% des cas et une discordance dans 30% des cas. Le choix des échelles de fonction

De nombreuses échelles fonctionnelles sont utilisées dans les maladies neuromusculaires. Elles présentent des différences, mais aussi des similitudes. L'échelle Hammersmith (HFMS) et la MFM sont les échelles les plus fréquemment utilisées. Alors que la HFMS a été développée en incluant toutes les activités qui pourraient être réalisées même par les jeunes nourrissons, la version originale de la MFM a été validée pour les patients à partir de l'âge de 7 ans. Un sous-ensemble de 20 items (parmi les 32 items de la version originale), convenant également à des enfants plus jeunes, a été identifié afin de constituer une échelle plus courte, la MFM-20. D'après les résultats trouvés dans les récents essais cliniques, la possibilité d'évaluer les jeunes enfants est importante, car ceux de la tranche d'âge entre 3 et 5 ans auraient mieux répondu au traitement. Les échelles HFMS et MFM-20 présentent un certain chevauchement pour certaines activités, telles que la position assise autonome et le retournement, mais différent dans leur conception. La HFMS a été spécifiquement conçue pour évaluer les patients SMA ayant perdu la marche. La MFM par contre explore trois domaines différents. Elle comporte un plus large éventail d'items d'évaluation du tronc, des capacités proximales et distales, couvrant différents degrés de faiblesse musculaire dans diverses maladies neuromusculaires. Dans cette étude, les changements observés dans

motrice dans les essais cliniques devrait être fait en fonction des critères d'inclusion et des variations théoriques attendues concernant les aptitudes motrices pendant la durée de l'essai.

*Mazzone E, De Sanctis R, Fanelli L, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, Ash M, de Vries R, Fagoaga Mata J, Schaefer K, D'Amico A, Colia G, Palermo C, Scoto M, Mayhew A, Eagle M, Servais L, Vigo M, Febrer A, Korinthenberg R, Jeukens M, de Viesser M, Totoescu A, Voit T, Bushby K, Muntoni F, Goemans N, Bertini E, Pane M, Mercuri E, Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients, *Neuromuscul Disord*. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2014 Jan 16. pii: S0960-8966\(14\)00006-6](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2014 Jan 16. pii: S0960-8966(14)00006-6).*

**Tuy Nga Brignol**  
AFM-Téléthon, Evry  
tnbrignol@dafm-telethon.fr

l'évaluation des patients par les deux échelles sur 12 mois étaient toutefois très faibles. Des cohortes plus importantes permettraient de déterminer si cela est dû à un manque de sensibilité ou lié une variabilité aléatoire.

## Stigmatisation et qualité de vie chez les patients MNM

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Pour étudier l'influence de la stigmatisation sur la qualité de vie (QdV), une enquête transversale, sous forme d'un auto-questionnaire envoyé par voie postale, a été réalisée aux Pays-Bas. Elle a inclus 315 patients atteints de maladies neuromusculaires (MNM). Les quatre catégories majeures de MNM étaient représentées : maladies du motoneurone, du muscle, de la jonction neuromusculaire et du nerf périphérique. Au total, 235 patients ont répondu (75%). Les échelles de stigmatisation (*Stigma Scale*) pour les maladies chroniques, de qualité de vie (WHOQOL-version abrégée), ainsi qu'un questionnaire sur certaines expériences liées à la maladie ont été utilisés. La *Stigma Scale* permet de distinguer les expériences de stigmatisation ou d'exclusion des sentiments associés (auto-stigmatisation : honte et peur d'être stigmatisé ou discriminé). La QdV perçue varie de modérée à bonne. Une stigmatisation de soi (auto-stigmatisation) a été retrouvée chez la majorité des patients (86%), alors que 64% ont rapporté une expérience de stigmatisation. La stigmatisation de soi a largement influencé la QdV dans tous les domaines : santé physique et psychologique perçues, qualité de l'environnement, relations sociales. Pour les relations sociales, son impact diminue avec l'âge. En conclusion : la QdV des personnes atteintes de MNM est particulièrement affectée par le vécu des expériences de discrimination.

*van der Beek KM, Bos I, Middel B, Wynia K, Experienced stigmatization reduced quality of life of patients with a neuromuscular disease : a cross-sectional study, *Clin Rehabil*, 2013, 27(11) : 1029-38*

La stigmatisation (*undesirable differentness*) est un processus social, caractérisé par l'exclusion, le rejet, le blâme... Goffman (1963) a été le premier à définir la stigmatisation en tant que réactions négatives d'un groupe, d'une société à l'égard de l'un de ses membres présentant des caractéristiques différentes de celles des autres. Bien documentée du point de vue de la population générale, la stigmatisation a été peu et tout récemment étudiée dans le domaine de la maladie chronique. L'échelle utilisée par l'équipe néerlandaise a été construite en 2009 (Rao *et al*, *Qual Life Res*, 2009; 18(5) : 585-95). Outre ses qualités psychométriques, son intérêt est de mesurer et de distinguer, selon deux facteurs, les expériences de stigmatisation ou d'exclusion (exemple d'items : j'ai perdu des amis en leur disant que j'avais cette maladie ; perte d'emploi quand la maladie est connue de l'employeur ; à cause de ma maladie des personnes m'évitent) des sentiments associés à ces expériences (auto-stigmatisation : honte et peur de stigmatisation). La stigmatisation perçue est importante à prendre en compte. Diverses études montrent les liens entre expériences et sentiments négatifs liés à la stigmatisation et évitement social, dissimulation de son état, réduction des possibilités d'emploi, augmentation de la détresse psychologique (comme la dépression). Au final, il en résulte un impact négatif sur la qualité de vie.

**Christian Réveillère**  
Psychologue  
Attaché Centre de  
Référence Maladies  
Neuromusculaires,  
CHU Henri Mondor,  
Créteil  
AFM, Evry  
Professeur Université  
Tours  
creveillere@d  
afm-telethon.fr

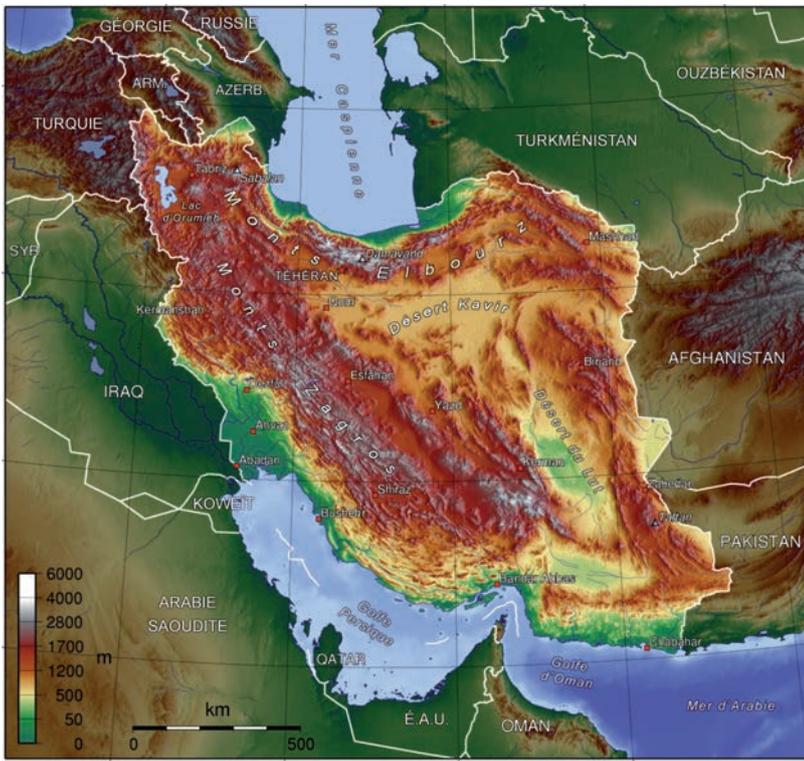
# Myologie en Iran : des échanges privilégiés avec la France

J. ANDONI URTIZBEREA, FARZAD FATEHI

Les maladies génétiques, spécialement les affections autosomiques récessives, représentent un réel problème de santé publique en Iran. Depuis 2002, s'est instaurée, dans le domaine de la myologie, une collaboration avec les équipes françaises. Malgré divers obstacles, la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires (MNM) commence à se mettre en place. La MDA-Iran, association iranienne de patients MNM a mis en place des registres de patients et plaide pour que les soins soient mieux organisés et accessibles aux plus démunis.

Il n'est pas si loin le temps où Montesquieu faisait référence, dans ses « Lettres Persanes », à la complexité des mœurs et des usages dans ce pays lointain à la civilisation multimillénaire. Trois cents ans

humides du Golfe persique ou de la Mer Caspienne, la sécheresse des grandes étendues désertiques (salées ou non) ou encore les massifs montagneux (à l'Est et au Nord) avec un hiver passablement rude, mais où le ski est possible. L'Iran est également une véritable mosaïque de peuples, d'ethnies et de langues. Les minorités kurdes, arméniennes, tadjiks, afghanes, baloutches, juives ou arabes cohabitent avec un peuple perse de souche. Pour les généticiens des populations, ce *melting-pot* représente du pain béni ! Peu d'entre eux ont eu l'opportunité de se rendre sur place et ainsi de se forger leur propre opinion. Tous ceux croisés à leur retour de ce pays sont revenus séduits par la grande culture de la population, la qualité des relations humaines et l'esprit de « débrouillardise » rendu nécessaire par un isolationnisme, parfois voulu mais le plus souvent subi. La francophilie n'est pas en Iran un vain mot. Malgré les vicissitudes du moment, grâce est encore rendue à la France d'avoir hébergé l'imam Khomeiny à Neauphle-le-Château avant son retour triomphal au pays... C'est tout dire !



**J. Andoni Urtizberea**  
Praticien hospitalier,  
MPR, Hôpital Marin  
de Hendaye  
ja.urtizberea@free.fr

**Farzad Fatehi**  
Assistant Professor,  
Neurologie, CHU Shariati,  
Tehran University of  
Medical Sciences,  
Téhéran, Iran

ou presque plus tard, l'empire perse, devenu entre-temps l'Iran au prix d'une drastique réduction de son territoire, reste encore *terra incognita* pour beaucoup d'entre nous. Ce territoire grand comme trois fois la France reste une terre de contrastes. Au niveau géographique, alternent les contreforts verdoyants du Kurdistan ou du Khorasan, les rivages

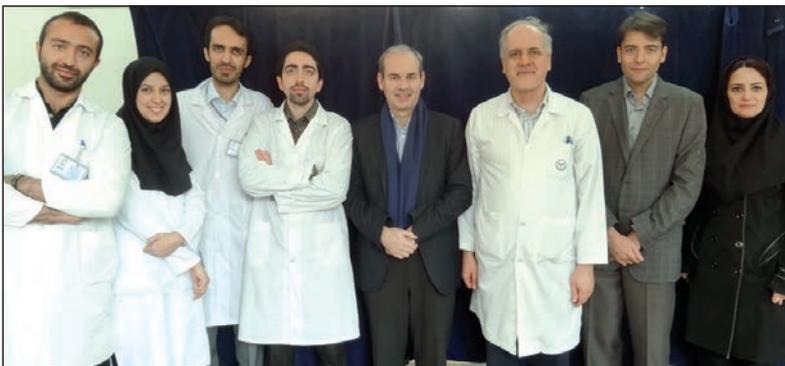
première faculté de médecine créée à Gundishapur à l'initiative du roi sassanide Shapoor 1<sup>er</sup>. En Iran, vu de l'extérieur, secteurs public et privé font « bon ménage ». Malgré le durcissement de l'embargo décrété par l'Occident, il est possible d'établir des diagnostics dans de bonnes conditions et de se soigner (plus difficilement selon les spécialités, il est

vrai] à condition d'y mettre le prix et d'accepter de se fournir au marché parallèle. Car c'est un autre paradoxe, on trouve de tout, au moins à Téhéran. Le marché parallèle notamment à travers le détroit d'Ormuz est florissant. En revanche, les restrictions sur les échanges commerciaux, particulièrement bancaires, ont encore des effets très pénalisants sur la vie quotidienne. Gare à l'étranger de passage qui penserait pouvoir utiliser sa carte de crédit sur place, il serait déçu.

Les maladies génétiques, spécialement les affections autosomiques récessives, constituent un véritable fléau de santé publique dans ce pays où les unions consanguines sont légion. Pour autant, contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, le conseil génétique est bien organisé et le diagnostic prénatal n'est pas un sujet tabou, bien au contraire. Avec ses 78 millions d'habitants, un réseau de généticiens publics ou privés assurant un maillage presque complet du territoire et un taux de fécondité encore élevé en dehors des villes, l'Iran est une sorte d'eldorado pour la génétique. De plus en plus d'équipes locales, avec le concours de consortiums internationaux, commencent à le valoriser (dans le domaine du retard mental, des surdités ou des syndromes neurodégénératifs pour ne citer que les plus productifs).

### Des collaborations franco-iraniennes

Concernant la myologie, la collaboration avec les équipes françaises a véritablement débuté en 2002



© D.R.

**Le Pr Nafissi**  
(3<sup>e</sup> à partir de la droite)  
et ses collaborateurs  
à Téhéran.

lors du 1<sup>er</sup> congrès national de génétique humaine organisé à Téhéran. A l'invitation du Pr Hossein Najmabadi, un jeune généticien iranien revenu de Dallas pour développer la biologie moléculaire au sein de l'*University of Social Welfare and Rehabilitation* (USWR) et de sa collaboratrice pédiatre Kimia Kahrizi, P. Guicheney (Institut de Myologie) et J.A Urtzbera ont pu témoigner des progrès réalisés dans le démantèlement et la prise en charge des dystrophies musculaires congénitales et des amyotrophies

spinales infantiles. A partir de cet événement fondateur, de nombreux échanges ont eu lieu entre les deux institutions notamment pour l'accueil à Paris de jeunes cliniciens ou de chercheurs iraniens. L'Ecole d'Eté de Myologie, organisée chaque année depuis 1997, a joué un rôle pivot pour toute une génération de jeunes et moins jeunes médecins. Elle est devenue un passage obligé, fortement apprécié par tous, d'une vingtaine de collègues iraniens.

Au fil des années, la collaboration s'est étendue à d'autres services et institutions, à Téhéran (CHU *Shariati*, *Toos Hospital*, *Imam Khomeini Hospital*) mais aussi à Mashad (Nord-Est) et plus récemment à Kerman (Sud-Est). Sont surtout impliqués des neurologues, des pédiatres ou des neuropédiatres, des généticiens ou des anatomopathologistes. L'expertise acquise par Yalda Nilipoor, une jeune anatomopathologiste iranienne formée à l'hôpital Saint-Anne à Paris, mérite d'être soulignée. Malgré les obstacles liés à la maintenance des appareils et à l'approvisionnement parfois problématique en consommables, les biopsies musculaires effectuées dans son laboratoire sont de loin ce qui se fait de mieux dans cette région du Moyen-Orient. A citer également comme acquis très appréciable, le transfert de technologie réussi en matière d'imagerie musculaire à visée diagnostique.

Un nombre très important de diagnostics de myopathie à corps d'inclusion (IBM) ayant été relevé dans un village à 250 km de Téhéran dans le district de Semnan, des études génétiques ont pu être menées en 2012. Réalisées sur place, elles ont permis de mettre en évidence que la mutation ancestrale, historiquement et initialement décrite dans les communautés juives iraniennes, était en fait beaucoup plus répandue dans le pays, notamment dans cette région de l'Iran.

### Des actions pour la prise en charge des MNM

Les maladies neuromusculaires (MNM), concernant vraisemblablement près de 100 000 individus dans le pays, commencent à sortir de l'ombre. Un petit noyau de cliniciens, issus principalement de la neurologie, en font la promotion et mettent en place des actions concrètes : consultations neuromusculaires identifiées au sein de leur hôpital ; publication d'observations ou d'études dans les revues nationales ou internationales, de génétique ou de neurologie ; création d'un « club muscle » réunissant régulièrement des cliniciens... Un colloque international dédié à la pathologie neuromusculaire a même eu lieu à Téhéran en juillet 2012, à l'initiative de Shariar Nafissi et de son équipe du *Shariati Hospital*.



© D.R.

Le pont Khadju à Isfahan.

Signe des temps, la société civile s'en mêle aussi. La jeune association iranienne de patients neuromusculaires (Iranian-MDA, [www.dystrophy.ir](http://www.dystrophy.ir)) a désormais pignon sur rue, même si elle dispose de peu de moyens. Elle a mis en place des registres de patients et plaide auprès des pouvoirs publics pour que les soins soient mieux organisés et accessibles aux plus démunis. Elle a récemment pu convaincre des chirurgiens orthopédistes de pratiquer, avec succès, des arthrodèses rachidiennes chez des adolescents atteints de myopathie de Duchenne. En revanche, la question de la prise en charge respiratoire reste entière, les ventilateurs et les dispositifs de désencombrement (type Cough-Assist®) étant jusqu'à présent impossibles à importer. La levée attendue des sanctions commerciales serait de nature à leur redonner un peu d'espoir. La disponibilité de médicaments comme le périndopril laisse aussi à désirer. Beaucoup de familles arrivent néanmoins à s'en procurer grâce à des envois de la diaspora iranienne très active en France et en Californie.

#### Remerciements à :

- Shariar Nafissi et ses collaborateurs du CHU Shariati ainsi qu'à Hossein Najmabadi, Kimia Kahrizi, Ariana Karimi-Nejad, Yalda Nilipoor, Hassan Tonekaboni, Reza Zamani, Omid Aryani, Massoud Houshmand, Reza Boostani et Kaveh Shafiee impliqués dans les collaborations franco-iraniennes en myologie ;
- Bezaad Moghadazadeh, Payam Soltanzadeh (myologues iraniens formés à Paris) ;
- ceux restés en France comme Shahram Attarian ;
- l'Association Iranienne contre les myopathies ;
- France Leturcq, Pierre Carlier.

#### Encore des obstacles à surmonter

Pour les myologues iraniens, les défis restent nombreux. A commencer par la disponibilité des tests génétiques. S'il n'y a pas de problème (en dehors de leur coût souvent conséquent pour des familles à faibles revenus) pour les études du gène *DMD* en MLPA ou pour la recherche de la délétion homozy-

gote *SMN1* dans la SMA, les choses se compliquent pour les myopathies ou neuropathies héréditaires plus rares. Les collaborations avec des laboratoires étrangers, surtout européens, ont permis d'aboutir à des génotypages précis et, le cas échéant, à des diagnostics prénataux dans plusieurs maladies neuromusculaires. On citera, pour y avoir été impliqué directement, la résolution en biologie moléculaire de cas de MNGIE (syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial autosomique récessif) ou de syndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (une atrophie spinale pontobulbaire sensible à la vitamine B2). Un autre défi est la nécessité de rejoindre la communauté myologique internationale pour contribuer à développer les essais cliniques. Avec un tel « matériau » clinique et un niveau d'expertise de plus en plus proche de celui d'équipes occidentales, l'Iran doit pouvoir jouer un rôle important dans ce domaine dans un avenir proche.

Avicenne, ou Ibn Sina (980-1037) est médecin, scientifique, philosophe et écrivain persan. Il s'intéressa à de nombreuses sciences, notamment l'astronomie, l'alchimie, la chimie et la psychologie. Fondé sur ses propres observations, son apport en médecine est immense. Il a même écrit sur la fonction locomotrice et les rôles respectifs des nerfs et des muscles. Le nombre d'œuvres écrites d'Avicenne dépasse les deux cents ouvrages et thèses. Il a principalement écrit en arabe classique, mais parfois aussi dans la langue vernaculaire, le persan.



# Fondation maladies rares et TWAS : engagées pour la recherche en Méditerranée

EDWIGE BIARD

Le 1<sup>er</sup> octobre 2013, la Fondation maladies rares et *The World Academy of Sciences* (TWAS) ont ouvert un programme commun afin de soutenir des collaborations pour la recherche sur les maladies rares. Dans la première phase de ce programme, les chercheurs des pays du pourtour méditerranéen (Afrique du Nord et Moyen-Orient) ont été encouragés à initier et/ou renforcer des collaborations transnationales durables en Méditerranée dans le champ des maladies rares. Après remise des propositions d'initiatives en novembre 2013, l'annonce du projet sélectionné a été faite en février 2014.

En dépit des efforts significatifs faits par la France ces dernières années pour promouvoir la recherche, les connaissances sur les maladies rares restent très hétérogènes. La recherche souffre du nombre

réduit de patients, de groupes de recherche et de ressources ainsi que du manque d'interactions entre les secteurs publique et privé.

### La Fondation maladies rares

Mesure-phare de l'axe « recherche » du 2<sup>e</sup> Plan National Maladies Rares 2011-2014, la Fondation maladies rares a été créée par l'Inserm, l'AFM-Téléthon, l'Alliance Maladies Rares, la Conférence des directeurs généraux de CHU et celle des présidents d'Universités. Son objectif est de favoriser et de développer la recherche dans le domaine des maladies rares et aussi de contribuer à l'amélioration des connaissances cliniques, du diagnostic, du traitement et de la qualité de vie des patients. La Fondation finance des projets de recherche sur la base d'appels d'offres auprès de la communauté médicale et scientifique. Elle a pour vocation première d'exercer ses

missions en France, mais elle représente aussi la France dans le cadre de projets de recherche européens et internationaux.

### The World Academy of Sciences (TWAS)

La TWAS est une académie des sciences internationale basée à Trieste (Italie). Légalement, c'est une « unité de programmes » au sein de l'Unesco. Elle représente le meilleur de la science dans les pays en

développement. Ses objectifs sont de reconnaître, de soutenir et de promouvoir la qualité de la recherche scientifique dans le monde en développement, de répondre aux besoins des jeunes scientifiques, de promouvoir des coopérations Sud-Sud et Sud-Nord dans les domaines scientifique, technologique et de l'innovation ainsi que d'encourager le partage d'expériences pour résoudre les problèmes majeurs de ces pays en développement.

### Pour des collaborations méditerranéennes

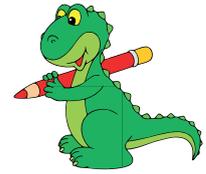
Souvent d'origine génétique, les maladies rares touchent 6 à 8% de la population mondiale. La région méditerranéenne et les zones géographiques voisines sont spécialement concernées à cause de facteurs démographiques, historiques et étiologiques. De ce fait, dans le cadre de leur programme de coopération dédié à la recherche sur les maladies rares, la Fondation maladies rares et la TWAS ont lancé, en octobre 2013, un appel d'offres ciblant les chercheurs (doctorants, scientifiques, cliniciens...) d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Les organisations et/ou les institutions des pays éligibles devaient soumettre leurs propositions visant à initier ou à renforcer des collaborations méditerranéennes au plus tard le 12 novembre 2013. Ces collaborations peuvent revêtir des formes diverses d'échange (atelier, groupe de travail, conférence...).

Les propositions sont ouvertes à toutes les thématiques scientifiques concernant au moins une maladie rare. Les leaders et les co-organisateur des projets collaboratifs sont des chercheurs des pays éligibles (Afghanistan, Algérie, Arabie Saoudite, Bahreïn, Egypte, Emirats Arabes Unis, Iran, Irak, Jordanie, Koweït, Liban, Libye, Maroc, Oman, Palestine, Qatar, Syrie, Tunisie, Turquie et Yémen). Les leaders sont invités à impliquer des équipes de recherche françaises soit en tant que co-organisateur soit comme participant. Les critères de sélection des projets sont leur capacité à initier ou à étendre des collaborations transnationales durables en Méditerranée, leur créativité et l'impact attendu sur la prise en charge des malades.

### L'initiative 2014 sélectionnée

Le 20 février 2014, la Fondation maladies rares et *The World Academy of Sciences* (TWAS) ont annoncé les résultats de leur 1<sup>er</sup> programme conjoint dédié à la coopération internationale en matière de recherche sur les maladies rares. Quatre-vingt-dix équipes de 17 pays différents se sont mobilisées sur 19 propositions de collaboration internationale dédiées aux maladies rares. Le projet retenu a été porté par le Dr Sonia Abdelhak (chef du laboratoire de Génomique Biomédicale et Oncogénétique à l'Institut Pasteur de Tunis) au nom d'un consortium impliquant l'Institut Pasteur de Tunis, l'Institut Pasteur de Paris et le Collège de France, l'Institut Pasteur du Maroc, la Faculté de Médecine de l'Université Alger 1, le *National Centre of Medical Research* (Libye) et l'Université de Nouakchott (Mauritanie). Ce consortium organisera un symposium international (financé par la Fondation maladies rares et TWAS), à Tunis en septembre 2014, sur la thématique « consanguinité et maladies rares héréditaires : challenges et perspectives en post-génomique ». Plus de 100 experts y sont attendus incluant des professionnels de santé, des chercheurs en génétique moléculaire humaine et des praticiens en génétique médicale.

# Le génome *low cost* : entre Cassandre<sup>(1)</sup> et Prométhée<sup>(2)</sup>



JEAN-CLAUDE KAPLAN



Jan Cossiers  
(1600-1671)  
**Prométhée  
volant le feu**  
Entre 1636 et 1637  
Madrid,  
Musée du Prado.

Les exigences de l'actualité m'obligent à risquer le blépharospasme en revenant encore sur le génome dont j'ai déjà parlé à quatre reprises dans mes « Clins d'œil<sup>(3)</sup> ». Mais l'affaire est d'importance puisqu'il s'agit de la mise sur le marché d'une machine capable de reconstituer en 24 heures et pour une poignée de dollars la séquence des 3 milliards de paires de bases constituant le génome haploïde d'un individu. Ainsi la barrière quasi-mythique des mille dollars, véritable « mur du son » de la technologie de grand séquençage, serait franchie.

L'annonce a été faite en janvier 2014 par la compagnie *Illumina* qui lance la machine *HiSeq X<sup>4</sup>* dont le débit annoncé est ahurissant : 16 génomes complets en 3 jours avec une couverture de 30 fois<sup>(5)</sup>. L'appareil coûte 1 million de dollars, mais n'est vendu que par 10 unités à la fois, ce qui assure un débit total annuel de 18 000 génomes individuels ! Depuis cette annonce, la fièvre s'est emparée des média et de la presse scientifique<sup>(6)</sup>, et a aussitôt enflammé les milieux boursiers<sup>(7)</sup>. Pour éclairer à chaud les lecteurs des Cahiers de Myologie sur la portée de cet événement, et plutôt que de leur servir la rengaine des bénéfices médicaux escomptés<sup>(8)</sup>, j'ai choisi de consulter les dieux de l'Olympe<sup>(9)</sup>.

## L'oracle d'Athéna<sup>(10)</sup>

La déesse de la sagesse estime que les mortels sont désormais pourvus des moyens de satisfaire leur curiosité scientifique en rendant possible l'exploration de l'« igitome ». C'est ainsi qu'elle désigne l'océan des séquences non encore annotées (98% du génome humain, soit 2,97 milliards de nucléotides) dans lequel baignent éparées les régions déjà interprétées (23 000 gènes, dont 6 000 incriminés dans une maladie monogénique). Elle m'a révélé que c'est Hermès<sup>(11)</sup>, le dieu de l'économie, du commerce et des voleurs, qui sur les instances combinées d'Asclépios<sup>(12)</sup> et de Prométhée, a doté l'humanité des moyens méthodologiques indispensables. Athéna estime que le nouveau savoir-faire, c'est-à-dire l'analyse du génome entier ou WGS (*Whole Genome Sequencing*) à très haut débit, permettra de séquencer le génome complet de millions d'individus normaux et malades pour reconstituer le *variome* de chacun et rechercher des corrélations entre le *variotype* et le *phénotype*. Cette entreprise de longue haleine est du domaine de la recherche fondamentale, avec à plus ou moins long

terme des bénéfiques très importants tels que la découverte de nouveaux gènes de maladies, de nouvelles fonctions pour l'ADN non codant, de nouveaux mécanismes de maladies monogéniques et même complexes, de nouveaux médicaments. Pour les applications cliniques immédiates, elle m'a renvoyé vers Asclépios. Elle m'a aussi mis en garde à la fois contre le messianisme délirant de Prométhée et le pessimisme déprimant de Cassandre. Enfin elle m'a formellement déconseillé de consulter Hermès, vu le sérieux conflit d'intérêts résultant de son allégeance aux sociétés de génomancie<sup>(13)</sup>.

## L'avis d'Asclépios

Le dieu de la médecine me reçoit entouré de ses filles Hygieia et Panacée. Il ne pense pas que la pratique du WGS puisse faire immédiatement partie de l'arsenal clinique, car l'outil fournit plus d'interrogations que de réponses. Il a insisté sur le grave problème de l'*incidentalome*, c'est-à-dire la collection des mutations fortuitement découvertes et peut-être pathogènes, mais n'ayant rien à voir avec la maladie considérée<sup>(14)</sup>. C'est pour lui un grave problème éthique car il est conscient des dégâts collatéraux qui résulteraient de l'annonce précoce d'une fatalité tardive pour laquelle on ne dispose encore d'aucun moyen de prévention. Il sait que chez les Hommes, il n'y a pour le moment aucun consensus à ce sujet, car de part et d'autre de l'Atlantique les avis divergent<sup>(14)</sup>. Aux USA, on est plutôt enclin à tout divulguer au patient, au nom de son libre-arbitre (ou de celui de ses parents s'il est mineur). Dans cette attitude, Asclépios décèle l'influence d'Hermès. En Europe, les experts sont plus circonspects, car ils sont très sensibles au précepte *primum non nocere* d'Hippocrate. En plus du grave problème de l'*incidentalome*, Asclépios remarque que l'outil du WGS est encore imparfait comme l'a montré un article très récent<sup>(15)</sup>. Cependant il voit le WGS rendre dès à présent d'éminents services en oncologie<sup>(16)</sup>. Puisque le cancer est une maladie progressive du génome, l'accès systématique à l'ADN somatique de chaque tumeur est un progrès majeur pour la découverte des marqueurs pronostiques et du *ciblome* thérapeutique propre à chaque cas particulier. La pharmacologie est aussi pour lui un champ prioritaire tant en matière de sensibilité aux médicaments connus que par la découverte de nouvelles cibles traitables<sup>(17)</sup>. Pour le diagnostic moléculaire des



Evelyn De Morgan  
(1855-1919)  
**Cassandra**  
1898  
Londres,  
*The De Morgan  
Centre.*

maladies monogéniques, il considère que puisque le WGS fournit pour le moment trop d'informations inexploitable, voire indésirables, il est plus raisonnable en première intention de se contenter du séquençage exonique. Dans les maladies très hétérogènes au lieu de procéder gène par gène comme à l'heure actuelle, on peut balayer simultanément une plus ou moins large collection de gènes dont tous les exons auront été capturés sur des *puces dédiées*. La cible préélectionnée peut aller de l'exome des 50 gènes candidats de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, à la panoplie complète des gènes déjà incriminée dans un même type de pathologie, comme par exemple les maladies neuromusculaires<sup>(18)</sup>. Récemment, l'Université d'Emory à Atlanta a proposé une exploration simultanée de la totalité du « patho-exome » connu, soit plus de 4 000 gènes de maladies monogéniques<sup>(19)</sup>. En dernière analyse, on peut recourir à l'exploration de l'exome entier (WES = *Whole Exome Sequencing*) qui n'occupe en somme que 30 à 60 Mb sur le génome, ce qui permet à la fois de redresser une errance diagnostique et de découvrir l'implication de nouveaux gènes<sup>(20)</sup>. De nombreux projets pilotes sont en cours dans le monde pour valider ces méthodes. S'agissant de maladies rares, une coopération internationale s'impose, notamment avec la mise en commun de données voire d'échantillons pathologiques dans des banques mutualisées.

Quant au problème toujours non résolu des maladies communes à déterminisme complexe, il est au cœur d'innombrables programmes nationaux et internationaux portant sur de grandes cohortes d'individus pour l'analyse des *variomes* individuels. Ils devraient se trouver grandement accélérés par le séquençage *low cost* à très haut débit. Mais ce champ d'activité du WGS n'est malheureusement pas près d'aboutir rapidement en clinique.

### L'exaltation de Prométhée

Sur son rocher, enchaîné et hépato-dévoré, Prométhée ne cache pas sa joie. « J'ai donné aux Hommes le feu, et ils ont maintenant le Livre de la Vie » exultait-il. Tous les mécanismes des maladies seront élucidés fournissant les cibles thérapeutiques appropriées. Le « génome pour tous », dès la naissance, inscrit dans le « googlome »<sup>(21)</sup> et téléchargeable sur son smartphone<sup>(22)</sup> permettra l'avènement de la *4P medicine* (*Predictive, Personalized, Preventive, Participatory*) conçue par Lee Hood avec sa Biologie des Systèmes<sup>(23)</sup>. Grâce au pouvoir prédictif de la séquence génomique totale, chaque Homme pourra enfin connaître son avenir pathologique. Grâce au DPN généralisé et obligatoire effectué sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel et au DPI généralisé, il ne naîtra plus que des enfants parfaits, customisés et

certifiés AFNOR. À plus long terme, il prédit que l'humanité accèdera enfin à l'immortalité grâce aux travaux de Calico (*California Life Company*)<sup>(24)</sup>, une nouvelle création de Google dans la *Silicon Valley*, laquelle selon la revue *Time* a pour objectif de « tuer la mort »<sup>(25)</sup>.

### Le lamento de Cassandra

Évidemment elle prophétise les plus grandes calamités. Selon elle, en banalisant l'accès **par tous** au génome **de tous**, l'humanité ouvre la boîte de Pandore<sup>(26)</sup>. Ce faisant l'Homme, encore une fois conseillé par Hermès, renouvelle le geste fatal de celle qui n'était autre que la belle-sœur de Prométhée<sup>(26)</sup>. Cassandra justifie son pessimisme par des exemples concrets tels que le développement inéluctable des tests génétiques en libre accès sur internet, les fameux DTC (*Direct To Consumer*) et maintenant les BTC (*Beyond The Clinic*)<sup>(27)</sup> aboutissant à faire du génome un objet de consommation comme un autre. Pour elle, le WGS non ciblé n'est aucunement prédictif. Cette génomique conjecturale offerte par les génomanciens<sup>(13)</sup> doit être considérée comme seulement récréative<sup>(28)</sup> et à l'usage du « gogome »<sup>(29)</sup>. Elle en déduit la démedicalisation du génome donc de la génétique, le pouvoir médical étant remplacé par celui des « algorithmocrates », terme qu'elle emploie pour désigner les bio-informaticiens. Elle est convaincue de l'impuissance des instances publiques et des comités d'éthique pour réguler ces pratiques, tant est grande l'influence d'Hermès attiseur des bourses mondiales<sup>(30)</sup>. Pour finir, Cassandra se dit atterrée par le programme d'eugénisme moléculaire affiché sans tabou<sup>(31)</sup> par le *Beijin Genomics Center* (BGI)<sup>(32)</sup> qui vise à élucider les gènes des aptitudes physiques et intellectuelles des individus, afin de sélectionner les plus aptes selon leur génotype et en fonction des besoins de la société. Négligeant les retombées propices aux fameux Jeux nés dans la région<sup>(33)</sup>, elle voit se profiler les scénarios d'« augmentation » (*enhancement*) de l'espèce humaine<sup>(34)</sup>, la création à volonté des individus dont on a besoin, l'immortalité pour une élite sélectionnée et à terme le remplacement de l'espèce *Homo sapiens sapiens* par *Homo numericus roboticus*. En somme un scénario pire que dans le *BNW* (*Brave New World*)<sup>(35)</sup> !

### En redescendant du Mont Olympe, j'ai rencontré Hippocrate

Reconnaissant en moi un confrère, il m'a accueilli avec une grande bienveillance. Je lui ai fait part de ma perplexité devant l'antinomie entre les points de vue de Prométhée et de Cassandra. Hippocrate m'a répondu en médecin responsable, plus attentif au bien-être des malades qu'à celui de Wall Street. Sa

pensée se résume ainsi : *Homo* ne peut rester humain que s'il reste *sapiens*. Le père-fondateur de la Médecine préfère ne retenir que les aspects raisonnables des prédictions de Prométhée et de Cassandre, et ne pas céder à la « tentation de la démesure » décrite par Nietzsche<sup>[36]</sup>, ajoutant que cette formule a été récemment reprise par son éminent disciple Jean-François Mattéi<sup>[37]</sup>. Il ne prend pas au sérieux le délire de Prométhée, de *Calico* et de *BGI* invitant l'Homme à se transformer en demiurge. En revanche, il est très préoccupé par le grief de Cassandre concernant la démedicalisation de la génétique. Il pense que les

préceptes qu'il a édictés dans son fameux serment sont désormais caducs. La médecine génomique fondée sur la connaissance obtenue par le WGS aura tôt ou tard sa place dans la pratique non plus médicale mais sociétale. Alors, une organisation industrielle, mécanisée et informatisée à outrance<sup>[38]</sup>, remplacera la pratique diagnostique semi-artisanale de nos laboratoires actuels, où les biologistes œuvrent dit-il, tels des « luthiers moléculaires », espèce vouée à une extinction rapide. Je n'ai pas pu m'empêcher de songer à un précédent lointain : l'extinction des dinosaures...

## NOTES

- (1) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cassandre>
- (2) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Prométhée>
- (3) Voir les Clins d'œil des Cahiers de Myologie n° 2, 3, 4 et 7
- (4) <http://www.businessweek.com/articles/2014-01-14/illumina-dna-supercomputer-ushers-in-the-1-000-human-genome>
- (5) Chaque base est lue de manière itérative à 30 reprises
- (6) Hayden E.C., *Is the \$1,000 genome for real? With the release of the HiSeq X Ten genetic-sequencing company Illumina attempts to cement market dominance*, *Nature/News*, 15 Jan 2014 [Nature doi:10.1038/nature.2014.14530] ; Hayden E.C., *Technology: The \$1,000 genome*, *Nature*, 507(7492) : 294-5
- (7) L'action Illumina a bondi de 68% entre janvier et mars 2014
- (8) Voir les innombrables articles de Francis Collins, directeur du NIH Voir aussi McCarthy J.J) *et al*, *Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities*, *Sci Transl Med*, 2013, 5(189) : 189sr4
- (9) [http://fr.wikipedia.org/wiki/Portail:Mythologie\\_grecque](http://fr.wikipedia.org/wiki/Portail:Mythologie_grecque)
- (10) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ath%C3%A9na>
- (11) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Hermès>
- (12) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ascl%C3%A9pios>
- (13) Kaplan J.C., « Génomique et Médecine : du bon usage du génome humain », *Cahiers de Myologie*, 2011, 4 : 46-47
- (14) Green R.C. *et al*, *ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing*, *Genet Med*, 2013, 15(7) : 565-74  
van El C.G) *et al*, *Whole-genome sequencing in health care* *Recommendations of the European Society of Human Genetics*, *Eur J Hum Genet*, 2013, 21 (Suppl 1) : S1-5  
Dondorp W.J) et de Wert G.M., *The 'thousand-dollar genome': an ethical exploration*, *Eur J Hum Genet*, 2013, 21 (Suppl 1) : S6-26  
Allyse M) et Michie M., *Not-so-incident findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing*, *Trends Biotechnol*, 2013, 31(8) : 439-41  
van El C.G., Dondorp W.J) *et al*, *Call for prudence in whole-genome testing*, *Science*, 2013, 341(6149) : 958-9  
Pasic M.D., Samaan S) *et al*, *Genomic medicine: new frontiers and new challenges*, *Clin Chem*, 2013, 59(1) : 158-67
- (15) Dewey F.E., Grove M.E) *et al*, *Clinical interpretation and implications of whole-genome sequencing*, *JAMA*, 2014, 311(10) : 1035-45 ; voir aussi le commentaire de Hayden E.C., *Genome sequencing stumbles towards the clinic* *Technology can uncover disease risks but faces technical and scientific hurdles*, *Nature/News*, 11 mars 2014, doi:10.1038/nature.2014.14842
- (16) Voir l'excellente revue de Vogelstein B) *et al*, *Cancer genome landscapes*, *Science*, 2013, 339(6127) : 1546-58
- (17) Harper A.R) et Topol E.J., *Pharmacogenomics in clinical practice and drug development*, *Nat Biotechnol*, 2012, 30(11) : 1117-24 ; Bielinski S.J) *et al*, *Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right time-using genomic data to individualize treatment protocol*, *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1) : 25-33
- (18) Le myopathome comporte aujourd'hui 361 gènes différents déjà catalogués sur le site <http://www.musclegenetable.fr/> Cette approche a été utilisée pour la première fois par Vasli N) *et al*, *Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases*, *Acta Neuropathol*, 2012, 124(2) : 273-83.
- (19) *Emory Genetics Laboratory launches Medical EmExome sequencing for clinical diagnosis* [http://news.emory.edu/stories/2014/03/medical\\_emexome\\_launch/](http://news.emory.edu/stories/2014/03/medical_emexome_launch/)
- (20) Cette stratégie de WES a ainsi permis d'identifier récemment 18 nouveaux gènes de paraplégies spastiques héréditaires, voir Novarino G) *et al*, *Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders*, *Science*, 2014, 343 : 506-11
- (21) Callaway E., *Global genomic data-sharing effort kicks off* *Nature/News*, 6 mars 2014, doi:10.1038/nature.2014.14826
- (22) Hayes D.F., Markus H.S) *et al*, *Personalized medicine: risk prediction, targeted therapies and mobile health technology*, *BMC Med*, 2014, 12(1) : 37
- (23) Hood L) et Flores M., *A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory*, *New Biotechnol*, 2012, 29(6) : 613-24 ; Hood L) *et al*, *Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches*, *Biotechnol J*, 2012, 7(8) : 992-1001
- (24) [http://en.wikipedia.org/wiki/Calico\\_\(company\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Calico_(company))
- (25) *Google vs Death*, *Time Magazine*, 30 sept 2013 <http://time.com/574/google-vs-death/>
- (26) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Pandora>
- (27) Prainsack B) et Vayena E., *Beyond the clinic: 'direct-to-consumer' genomic profiling services and pharmacogenomics*, *Pharmacogenomics*, 2013, 14(4) : 403-12
- (28) van Ommen G) et Cornel M., *Recreational genomics? Dreams and fears on genetic susceptibility screening*, *Eur J Hum Genet*, 2008, 16 : 403-4
- (29) On peut même parler de « peoplome » à propos de l'affaire Elvis Presley dans *Mirror TV* du 26 mars 2014
- (30) Le secteur de la génomique est désormais le fer de lance du NASDAQ, car les analystes le considèrent comme créateur de valeur et d'emplois, donc source de renouveau économique
- (31) Voir le documentaire, *Contrôler le génome : une ambition sans limite*, diffusé sur ARTE le vendredi 21 mars 2014, <http://playtv.fr/programme-tv/898353/controler-le-genome/#replay>
- (32) Le plus gros centre de séquençage du monde situé en Chine à Shenzhen, <http://www.genomics.cn/en/index/>
- (33) Il s'agit d'Olympie
- (34) *National Human Genome Research Institute Genetic enhancement*, <http://www.genome.gov/10004767>
- (35) [http://fr.wikipedia.org/wiki/Le\\_Meilleur\\_des\\_mondes](http://fr.wikipedia.org/wiki/Le_Meilleur_des_mondes)
- (36) Nietzsche F., « Par delà le bien et le mal » [1886]
- (37) Mattéi J.F., « Le sens de la démesure : Hubris et Diké », 2009, Sulliver éditions
- (38) Daneshjou R., Zappala Z) *et al*, *Path-scan: a reporting tool for identifying clinically actionable variants*, *Pacific Symp Biocomput*, 2014, 229-40

# Le Centre de Référence GNMH : Garches-Necker-Mondor-Hendaye

SUSANA QUIJANO-ROY, ISABELLE DESGUERRE, FRANÇOIS-JÉRÔME AUTHIER, J. ANDONI URTIZBEREA

Le Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Garches-Necker-Mondor-Hendaye (GNMH) a vu le jour en 2004. Coordonné par le Pr. Estournet, il a été officiellement agréé lors de la première vague de labellisation des Centres de Référence instaurée par le premier Plan National pour les Maladies Rares. Sa labellisation a été reconduite en 2009 au décours de l'évaluation quinquennale prévue par ledit Plan mis en œuvre par le Ministère de la Santé.



© D.R.

L'équipe du Centre de Référence GNMH.

Pour les patients atteints de maladies neuromusculaires (MNM) de la région francilienne, il avait été initialement décidé, en concertation avec les professionnels concernés et les

associations de malades, de présenter deux projets de Centres de Référence : d'une part, l'offre du Centre Paris-Est regroupant les équipes de la Salpêtrière (Institut de Myologie), de Rothschild, de Tenon et de Trousseau avec à sa tête le Pr. Eymard ; d'autre part, celle du GNMH, Centre de Référence également multi-sites, mais ayant une composante extra-muros très significative (Garches et Mondor se situant en petite couronne et Hendaye, établissement AP-HP à part entière, se trouvant à 800 km) tout en gardant une attache forte en intra-muros (Necker-Enfants Malades). Faute de pouvoir donner une abréviation à connotation géographique, tant il aurait fallu faire le grand écart entre l'Ouest, le Centre et l'Est franciliens et le Sud-Ouest profond..., l'acronyme GNMH reprenant les initiales des hôpitaux ou des villes de rattachement respectives a été gardé. La mission principale de ces deux projets, certes concurrentiels mais au final complémentaires, étant d'assurer et d'optimiser le diagnostic et la prise en charge des patients sur l'ensemble du territoire francilien.

## Des coopérations anciennes ayant fait leurs preuves

Historiquement, Garches et Necker avaient une longue tradition de prise en charge collaborative des patients neuromusculaires d'âge pédiatrique. Jean Demos, le pionnier de la myologie clinique en France, avait initié la consultation « Myogène » à l'hôpital des Enfants-Malades. Et ce, avant qu'Annie Barois, forte

de son expérience dans le domaine de la poliomyélite et des scolioses paralytiques, ne reprenne le flambeau à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches, notamment pour les aspects respiratoires de la prise en charge. Les liens entre les deux hôpitaux se sont ensuite resserrés concernant particulièrement les arthroèses rachidiennes complexes, dont l'évaluation préopératoire, le suivi post-opératoire se faisaient et se font encore à l'hôpital Raymond Poincaré. Depuis longtemps, les services de neurologie et d'histologie de l'hôpital Henri Mondor ont développé des synergies tant dans le domaine des pathologies du nerf périphérique que des pathologies inflammatoires du muscle, y compris celles d'origine iatrogène (myofasciite à macrophages). Françoise Gray, neuropathologiste, a longtemps incarné le lien unissant Mondor et Garches.

L'hôpital d'Hendaye, quant à lui, été impliqué de longue date dans les maladies neuromusculaires, grâce à l'engagement personnel du même Jean Demos. Ce dernier s'y rendait régulièrement. Il a même créé, au sein de l'établissement voisin géré par la Croix-Rouge (le Nid Marin de Hendaye), une section entière dédiée à la scolarisation et aux soins des enfants et adolescents atteints de myopathie. Cette activité historique de myologie s'est ensuite progressivement translaturée vers l'hôpital Marin de Hendaye sous la forme de consultations externes ouvertes à une patientèle neuromusculaire du Sud-Aquitain et de l'Espagne toute proche et d'une unité proposant des séjours de répit aux patients neuromusculaires adultes les plus dépendants (ventilés de manière invasive ou non, gastrostomisés...) venant de la France entière.

## Une offre de soins complète et originale

L'offre de soins du Centre GNMH couvre tous les champs de la pathologie neuromusculaire, tant pour les enfants que pour les adultes, depuis l'établissement du diagnostic jusqu'à l'accompagnement social en passant par la prise en charge

### Susana Quijano-Roy

Service de Pédiatrie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

### Isabelle Desguerre

Responsable de l'Unité de Neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

### François-Jérôme Authier

Consultation Nerf/Muscle, Hôpital Henri Mondor, Créteil

### J. Andoni Urtizberrea

Hôpital Marin de Hendaye ja.urtizberrea@free.fr

### Pour en savoir plus

www.gnmh.org



© D.R.  
Raymond Poincaré (Garches).

va au-delà du seul Centre GNMH, sont impliquées dans de nombreux protocoles de recherche translationnelle : recherche de biomarqueurs dans la myopathie de Duchenne, mise au point de techniques innovantes de prise en charge orthopédique et/ou ventilatoire, optimisation des techniques d'imagerie à visée diagnostique ou de suivi, recherche technologique pour les aides à la personne, pilotage et/ou curation



© D.R.  
Necker-Enfants-Malades (Paris).

d'un certain nombre de bases de données (telles DM-Scope, base MFM, base UMD-DMD, base SMA...).

A l'hôpital Raymond Poincaré de Garches, la continuité de la prise en charge (PEC), lors du passage de l'enfance à l'âge adulte, est mise en place pour les patients ventilés. Elle reste à formaliser pour les autres.

Le Centre GNMH s'est spécialisé dans les cas les plus complexes, ceux dont la prise en charge est la plus lourde, notamment au niveau respiratoire. D'où une activité de recours (par exemple pour les amyotrophies spinales les plus sévères) en lien avec de nombreux Centres de Référence ou de Compétence de province. A noter que le Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de l'hôpital de Nemours (Sorel), spécialisé dans la prise en charge des douleurs des maladies rares, s'est récemment associé au Centre GNMH.

Le Centre GNMH a bien d'autres cordes à son arc. Outre les séjours de répit proposés à Hendaye (pour lesquels les patients suivis par le GNMH sont prioritaires), le Centre a également une activité très soutenue d'expertise à distance, en réseau avec les DOM-



© D.R.  
Mondor (Créteil).

pluridisciplinaire des patients, les protocoles de recherche clinique et thérapeutique. En particulier, le Centre GNMH dispose d'un plateau complet d'explorations spécialisées incluant la neurophysiologie (EMG), la ventilation (EFR), l'imagerie médicale et l'histopathologie musculaire. Ces unités, dont le rayonnement

TOM (Antilles, Guyane, La Réunion, Polynésie et Nouvelle Calédonie) et avec l'étranger. Plus de 300 dossiers sont ainsi traités chaque année, principalement avec les équipes du Moyen-Orient, du Maghreb ou d'Amérique Latine, qu'il s'agisse d'apporter une aide au diagnostic ou une guidance en termes de prise en charge, notamment orthopédique. Cette activité pouvant mener, le cas échéant, à des évacuations sanitaires si les ressources et compétences ne sont pas disponibles sur place.

### L'adossement à des structures de recherche

Le Centre GNMH a la chance d'évoluer dans un environnement très propice à la recherche : recherche technologique et recherche clinique à Garches (centre d'investigation clinique et technologique, centre d'aides au choix des fauteuils roulants, plateforme de robotique adaptée au handicap) ; recherche clinique et recherche génétique, notamment pour les myopathies métaboliques, à Necker (IHU Imagine) et/ou en biothérapies comme à Mondor et à Necker. L'équipe de Mondor est en outre adossée au DHU Pepsy (*Personalized Medicine in Neurology and Psychiatry*). La recherche translationnelle et fondamentale a également toute sa place dans le Centre GNMH. Deux laboratoires de recherche y sont directement rattachés : l'un à Créteil, « Interactions Cellulaires dans le Système Neuromusculaire » (Inserm UMR955, Gherardi) et l'autre aux Saints-Pères, « Dégénérescence et plasticité neuromusculaire » (CNRS UMR8194, Charbonnier). Il existe aussi des liens privilégiés avec les unités Inserm de génétique médicale de Necker (UMR781, Munnich) et de Cochin (Inserm UMR1013, Chelly), ainsi qu'une collaboration étroite avec les équipes de chercheurs de l'Université Versailles-Saint-Quentin impliquées en myologie (Garcia, Amthor). Ces équipes accueillent régulièrement des étudiants thésards dans le cadre du programme Myograd en lien avec l'Université de la Charité de Berlin. L'implication du GNMH dans les essais thérapeutiques ou dans les programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) ayant une thématique neuromusculaire constitue le quotidien des équipes. Cette compétence est notamment reconnue pour la myopathie de Duchenne, les amyotrophies spinales, les myopathies métaboliques et les neuropathies dysimmunitaires. Nombre de cliniciens du Centre sont investigateurs principaux pour ces études, souvent nationales et multicentriques, à titre d'exemple : les protocoles concernant la cardio-protection dans la myopathie de Duchenne (périndopril, association périndopril et bêta-bloquants), le saut d'exon (essai Prosensa), la lecture forcée de codons stop dans la myopathie de Duchenne (essai Ataluren), des essais médicamenteux (essai Asiri avec le riluzole, essai



© DR

Hendaye.

Trophos) et des programmes de réentraînement dans les amyotrophies spinales infantiles. L'équipe de Necker coordonne également un PHRC sur les soins palliatifs dans la forme la plus sévère d'amyotrophie spinale infantile (type I).

### Des collaborations fructueuses

Outre l'activité de recours et d'expertise, le Centre de Référence GNMH, même s'il tient à conserver son indépendance, collabore régulièrement et activement avec son homologue de l'Est parisien ainsi qu'avec les Centres de Référence de Marseille-Nice, de Montpellier et de Bordeaux. Ceci est particulièrement effectif pour la recherche clinique, la ventilation assistée à domicile et pour l'enseignement (participation au Diplôme Inter-Universitaire de pathologie neuromusculaire, animation de l'École d'Été de Myologie de Paris, module neuromusculaire du DIU de neuropédiatrie). Plusieurs myologues du Centre jouent un rôle important dans l'animation du réseau des Centres de Référence et de Compétence neuromusculaires français (CORNEMUS) et dans les sociétés savantes respectives (commission neuromusculaire de la Société Française de Neuropédiatrie, bureau de la Société Française de Myologie, Société Française de Neurologie, Société Française de Neuropathologie...).

Indépendamment de l'activité de recours, l'expertise du Centre GNMH est largement reconnue au niveau international. D'où une implication ou une représentation dans beaucoup de consortiums internationaux par pathologie, notamment européens, ayant permis de contribuer à l'élaboration de bonnes pratiques cliniques pour plusieurs pathologies (SMA, DMC,

dystrophie myotonique de Steinert).

Les membres du Centre GNMH se réunissent une fois par mois, le samedi matin, pour faire le point sur l'actualité myologique, régler les problèmes organisationnels, discuter de cas cliniques avec, le cas échéant, passage en revue des éléments iconographiques (images d'IRM musculaire, lames de biopsie musculaire...) et réfléchir à des projets de recherche. Ces rencontres sont aussi l'occasion d'alimenter le site web du Centre créé en partenariat avec l'industrie pharmaceutique ([www.gnmh.org](http://www.gnmh.org)). Des rencontres régulières ont lieu avec les représentants des patients (Services Régionaux de l'AFM...). Le GNMH célèbre chaque année les maladies rares et organise une journée de formation à cette occasion.

### Des défis substantiels mais pas insurmontables

Les défis attendant le centre GNMH sont nombreux. Le premier est celui de son éclatement géographique pouvant nuire, en partie mais pas complètement, aux échanges. Par ailleurs, le Centre est tributaire des réorganisations annoncées (mais sans cesse repoussées) de l'Assistance-Publique Hôpitaux de Paris. De ce fait, l'avenir du CHU Raymond Poincaré est une source légitime d'inquiétude, tout comme l'absence de locaux dédiés à la consultation à l'hôpital Henri Mondor. Le renouvellement des équipes est un autre défi, la myologie étant une discipline attractive mais difficile à valoriser en terme hospitalo-universitaire. Les compétences, les liens et les collaborations existent, à chacun et aux tutelles administratives ainsi qu'à l'AFM-Téléthon de contribuer à leur valorisation, compte tenu du service rendu au patient reconnu sur le plan national et international, d'une expertise clinique et d'une recherche scientifique de qualité. Pour ces raisons, le Centre GNMH s'inscrit pleinement dans le projet de Filière Neuromusculaire récemment identifié par le Ministère de la Santé.

### Portrait de Brigitte Estournet-Mathiaud, coordinatrice du GNMH

Brigitte Estournet-Mathiaud est PU-PH et chef du service de pédiatrie du CHU Raymond Poincaré de Garches. Cardiologue de formation, elle a eu comme mentors à Raymond Poincaré, Maurice Goulon et Annie Barois, deux éminents pionniers de la réanimation médicale en France. Son service de pédiatrie et ses collaborateurs sont impliqués depuis plus de trente ans dans la prise en charge, mais aussi dans de nombreux projets de recherche dans le domaine des maladies neu-

romusculaires, notamment pour la ventilation assistée ou la neuro-orthopédie. Elle préside, depuis sa création, aux destinées du Centre GNMH et fait partie du bureau de CORNEMUS (coordination des Centres de Référence neuromusculaires français). Ses domaines de prédilection sont les dystrophies musculaires congénitales et les amyotrophies spinales infantiles.



© AFM-Téléthon / Roland

# Société Française de Myologie : 11<sup>èmes</sup> Journées et 7<sup>e</sup> Prix Master

FRANÇOIS RIVIER

Les 11<sup>èmes</sup> Journées annuelles de la Société Française de Myologie (JSFM) se sont tenues du 27 au 29 novembre 2013 à Montpellier. Elles ont rassemblé 274 participants autour des thématiques Dystrophies Musculaires Congénitales, Fibrose musculaire et Dystroglycane. Fort du succès rencontré en 2012, le Colloque Myogénèse et les JSFM se sont à nouveau déroulés conjointement : les échanges ont été nombreux tant au niveau des sessions communes que de la remise du Prix Master et de la soirée de gala de ces journées.



© DR

**JSFM 2013 :**  
soirée de gala  
à l'opéra de  
Montpellier.

Le programme de cette 11<sup>e</sup> édition des JSFM dédiée notamment aux dystrophies musculaires congénitales (DMC) s'est avéré particulièrement riche, tant sur le plan médical que fondamental, rythmé par cinq sessions plénières, trois symposiums, des visites de posters et deux sessions « poster flash » (présentation brève des posters). En plus du Prix Master, deux prix de 1 000 euros ont été

attribués pour la meilleure communication orale et pour la meilleure communication affichée. En introduction à ces JSFM 2013, ont eu lieu la réunion du Groupe des Neuropédiatres Myologues et celle du Groupe d'Etudes en Myologie (GEM) ainsi qu'une conférence retraçant l'histoire des DMC par le Pr Bernard Echenne.

### DMC : une grande diversité clinique et génétique

Les cinq sessions plénières ont abordé les aspects clinique, physiopathologique et génétique des DMC et plus largement le rôle de la matrice extracellulaire, de la fibrose musculaire et des dystroglycane. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ces maladies et les progrès de la biologie moléculaire ainsi que de l'IRM musculaire ont montré qu'il existe un continuum entre des DMC très précoces et sévères et des dystrophies des ceintures de l'adulte très peu symptomatiques. Sont distinguées à ce jour, huit formes différentes de DMC, classées dans six groupes distincts en fonction de la localisation et/ou de la fonction de la protéine impliquée, sous la dépendance de 27 gènes différents. Les trois formes les plus fréquentes sont représentées par : la DMC mérosine négative ou MDC1A secondaire à des mutations du gène *LAMA2* ; la maladie d'Ullrich ou UCMD, collagénopathie impliquant trois gènes différents : *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* ; les dystroglycanopathies secondaires, par trouble de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane, impliquant 17 gènes différents (*FKTN*, *FKRP*, *POMGNT1*, *POMT1*, *LARGE*, *POMT2* et *ISPD* étant les plus fréquemment impliqués). Le syndrome de la colonne raide ou *rigid spine syndrome* de type 1

ou *RSMD1*, sélénopathie par mutation du gène *SEPN1* et la L-CMD, laminopathie impliquant le gène *LMNA* font également partie des formes les plus classiques. Des particularités cliniques, l'élévation ou non des CPK, la présence ou non de signes d'atteinte du système nerveux central permettent une 1<sup>re</sup> orientation diagnostique. A la biopsie musculaire, une formule dystrophique, caractérisée par un processus de nécrose/régénération avec diminution du nombre de fibres musculaires remplacées par des plages de tissu conjonctivo-adipeux, est classiquement retrouvée, mais n'est pas constant. L'étude immunohisto-chimique et le *Western-blot* des protéines de la membrane basale, du sarcolemme et de la matrice extracellulaire apportent une aide majeure à l'élaboration du diagnostic. L'IRM musculaire corps entier constitue un outil précieux d'orientation initiale ou secondaire, en particulier lorsque les CPK sont normales : déterminer un site biopsique, « asseoir » des axes d'exploration génétiques (R. Carlier). La diversité des données cliniques, morphologiques, génétiques, d'imagerie musculaire des patients atteints de DMC impose de proposer un diagnostic intégré de ces MNM devenues très complexes (N.B. Romero).

### Prix Master SFM 2013

Les sept candidats sélectionnés pour le Prix Master 2013 ont présenté leurs travaux, tous de qualité. Après un choix difficile pour le jury, le prix a été remis à Benjamin Chatel pour ses travaux sur l'étude du métabolisme du lactate et de la régulation du pH, au cours ou à la suite d'un exercice physique intense, chez des sujets porteurs du trait drépanocytaire et/ou  $\alpha$ -thalassémique. Ce jeune chercheur a obtenu son Master 2 dans le laboratoire de Physiologie de l'Exercice (Université Jean-Monnet de Saint-Etienne et Université de Savoie), en collaboration avec l'Université de Yaoundé au Cameroun.



© DR

12<sup>èmes</sup> Journées de la SFM à Paris, les 20 et 21 novembre 2014 (thème : myopathies métaboliques).

**François Rivier**  
Neuropédiatrie, Centre de  
Référence Maladies  
Neuromusculaires, CHRU  
Montpellier, Inserm  
U1046, Université  
Montpellier 1  
f-rivier@chu-montpellier.fr

# Association Française contre les Myopathies : un mois de janvier 2014 fructueux

EDWIGE BIARD, LISA CUKIERMAN

Pour l'AFM-Téléthon, janvier 2014 a été marqué par trois événements importants pour la recherche notamment à visée thérapeutique. En effet au cours de ce mois, ont figuré au calendrier : le 1<sup>er</sup> Colloque de l'Institut des Biothérapies pour les Maladies Rares, une publication démontrant l'efficacité expérimentale de la thérapie génique dans la myopathie myotubulaire et la réorganisation, à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, du Centre de Recherche en Myologie.

## 1<sup>er</sup> Colloque de l'Institut des Biothérapies pour les Maladies Rares

Plus de 200 scientifiques appartenant aux 45 équipes de recherche de l'Institut des Biothérapies pour les Maladies Rares (Généthon, I-Stem, Institut de Myologie, Atlantic Gene Therapies) et la Direction scientifique de l'AFM-Téléthon ont participé au 1<sup>er</sup> Colloque scientifique de l'Institut des Biothérapies. Ce Colloque s'est tenu les 21 et 22 janvier derniers à la Cité Internationale Universitaire de Paris. Au cours de ces deux journées, plus de 40 orateurs se sont succédés afin d'exposer les travaux menés dans les quatre laboratoires de l'Institut des Biothérapies. Les présen-



Colloque de l'Institut des Biothérapies à la Cité Internationale Universitaire de Paris.

tations des travaux des différentes équipes permettent à chacun d'avoir une vision globale des travaux en cours, l'objectif étant de favoriser les échanges, le partage des connaissances et des collaborations potentielles.

Le 1<sup>er</sup> jour était consacré aux nouvelles technologies : présentation des plateformes et des outils développés dans le domaine de la recherche thérapeutique et des essais cliniques. La 2<sup>e</sup> journée était plus spécifiquement orientée sur la génétique, la physiopathologie et les approches thérapeutiques innovantes dans les maladies neuromusculaires et autres maladies rares.

## Efficacité de la thérapie génique dans un modèle expérimental de myopathie myotubulaire

Une équipe française dirigée par le Dr Anna Buj Bello

(Généthon/Inserm) et les équipes américaines de l'Université de Washington et de la *Harvard Medical School* ont démontré l'efficacité d'une thérapie génique chez des modèles animaux de la myopathie myotubulaire. Dès 2009, l'équipe du Dr Anna Buj Bello a réalisé les premières études de thérapie génique par voie intraveineuse chez des souris atteintes de cette pathologie liée à une mutation du gène *MTM1* codant la myotubularine. Les résultats positifs ont conduit au développement d'une étude chez des chiens naturellement porteurs de cette anomalie génétique avec les équipes américaines. L'objectif était d'évaluer l'effet thérapeutique systémique d'une seule injection intraveineuse d'un vecteur viral AAV (virus adéno-associé) porteur du gène fonctionnel. Les vecteurs utilisés ont été développés et fabriqués à Généthon. Après cette injection unique, la myotubularine a été exprimée dans les muscles des chiens traités. Les résultats de l'étude montrent, chez ces animaux, une augmentation de la force musculaire, une amélioration de la fonction respiratoire, une meilleure mobilité et une survie prolongée.

Il s'agit de la première démonstration de correction persistante suite à une injection intraveineuse unique d'AAV dans un modèle animal de grande taille de maladie neuromusculaire. Une seule dose du vecteur-médicament a ainsi permis l'expression à long terme de la myotubularine dans les muscles. Ces travaux ont été publiés dans *Science Translational Medicine* en janvier 2014.

## Réorganisation des équipes du CRM

Le Centre de Recherche en Myologie (CRM), dirigé par Thomas Voit est composé de dix équipes de recherche (122 chercheurs) regroupées autour de différentes thématiques couvrant l'ensemble des champs de la myologie, de la recherche fondamentale à la recherche appliquée à visée thérapeutique. L'intégration des multiples facettes de la myologie, la combinaison des expertises ainsi que sa situation dans un environnement biomédical de pointe à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière fait du CRM un centre exceptionnel en Europe.

Edwige Biard  
Lisa Cukierman  
AFM-Téléthon, Evry  
ebiard@aafm-telethon.fr  
lcukierman@aafm-telethon.fr

## AGENDA

# 2014

2-6 juin 2014 (Berlin, Allemagne)

**MyoGrad Summer School for basic Muscle Science**

myograd@charite.de

10-18 juin 2014 (Institut de Myologie, Paris, France)

**Summer School of Myology**

www.institut-myologie.org/

12 juin 2014 (Institut de Myologie, Paris, France)

**Réunion GEM** couplée à la **Summer School of Myology**

ja.urtizberea@free.fr

nb.romero@institut-myologie.org

12-15 juin 2014 (Washington DC, USA)

**Annual SMA Conference (Families of SMA)**

www.fsma.org

15-17 juin 2014 (Sirmione, Italie)

**Italian Congress of Myology 2014**

www.miologia.org

15-19 juin 2014 (Tampere, Finlande)

**EuroMit (congrès européen mitochondries)**

www.euromit2014.org

19 juin 2014 (Maison de la Chimie, Paris)

**Symposium ANTADIR :**

« VNI au long cours chez l'enfant »

www.antadir.com

20 juin 2014 (Institut de Myologie, Paris, France)

**7<sup>e</sup> Journée du Centre de Référence**

**Neuromusculaire Paris-Est**

« Ethique et prise de décision dans les maladies neuromusculaires »

n.haslin@institut-myologie.org

20 juin 2014 (ICM, Paris, France)

**Journée Résocanaux du Centre de Référence**

**Neuromusculaire Canalopathies Musculaires**

savine.vicart@psl.aphp.fr

5-11 juillet 2014 (Nice-Acropolis, France)

**XIIIth International Congress on Neuromuscular Disorders (ICND XIII)**

http://icnmd2014.org

6 juillet 2014 (Nice-Acropolis, France)

**Intermediate Filaments in Neuromuscular Disorders, Satellite Workshop to ICNMD 2014**

g.bonne@institut-myologie.org

11-12 septembre 2014 (Oxford, Grande-Bretagne)

**British Myology Society Annual Meeting**

christine.oldfield@ucl.ac.uk

12-13 septembre 2014 (Oxford, Grande-Bretagne)

**39<sup>e</sup> Oxford Muscle Symposium**

monika.hofer@ndcls.ox.ac.uk

7-11 octobre 2014 (Berlin, Allemagne)

**World Muscle Society (WMS) Annual Meeting**

www.wms.org

20-21 novembre 2014 (Institut de Myologie, Paris, France)

**12<sup>e</sup> Journées de la Société Française de Myologie et Colloque Myogénèse**

« Avancées récentes dans le domaine des maladies métaboliques »

(réunion GEM le 20 novembre)

www.sfmyologie.org

4-6 décembre 2014 (Salvador de Bahia, Brésil)

**Ecole Euro-Latino-Américaine de Myologie (EVELAM)**

https://sites.google.com/site/evelamsalvador

# 2015

10-11 juillet 2015 (Oxford, Grande-Bretagne)

**40<sup>e</sup> Oxford Muscle Symposium**

monika.hofer@ndcls.ox.ac.uk

# 2016

14-18 mars 2016 (Lyon, France)

**Myology/Myologie 2016 :**

**Congrès scientifique de l'AFM-Téléthon**

### 3 **ÉDITORIAL**

### 4 **SOMMAIRE**

#### **PHYSIOLOGIE**

- 5-10 **Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 2**  
Sabrina Sacconi, Claude Desnuelle

#### **CAS CLINIQUE**

- 11-12 **Nouveau syndrome auto-inflammatoire : déficits immunitaire et musculaire associés**  
Brigitte Bader-Meunier, Capucine Picard

#### **PRISE EN CHARGE**

- 13-14 **Maladies neuromusculaires : le passage de l'enfance à l'âge adulte**  
Michèle Mayer
- 15-17 **Désencombrement bronchique : évolution des aides instrumentales**  
Lorena Del Amo, Aurélien Bore, Matthieu Lacombe, Franck Muffat, Jean Pujol, Christian Devaux
- 18-19 **Trachéotomie et MNM : intérêt du soutien psychologique en préopératoire**  
Denis Tiberghien, Delphine Bonnichon, Christian Réveillère

#### **FICHE PRATIQUE**

- 20-21 **Myopathies nécrosantes auto-immunes : démarche diagnostique**  
Emmanuelle Salort-Campana

#### **MISE AU POINT**

- 22-32 **MNM et IRM musculaire/corps entier : apport au diagnostic et au suivi**  
Robert Carlier

#### **LU POUR VOUS**

- 33-34 **Génétique**  
Valérie Allamand
- 35-36 **Préclinique**  
Jean-Thomas Vilquin
- 36-38 **Clinique**  
Françoise Chapon, Tuy Nga Brignol, Christian Réveillère

#### **MYOLOGIE DANS LE MONDE/**

- 39-41 **Myologie en Iran : des échanges privilégiés avec la France**  
J. Andoni Urtizberea, Farzad Fatehi

#### **PARTENARIATS**

- 42 **Fondation nationale maladies rares et TWAS : engagées dans la recherche en Méditerranée**  
Edwige Biard

#### **CLIN D'ŒIL**

- 43-45 **Le point de vue du "dinosauraire" : Le génome *low cost* : entre Cassandra et Prométhée**  
Jean-Claude Kaplan

#### **INFOS**

- 46-48 **Le Centre de Référence GNMH : Garches-Necker-Mondor-Hendaye**  
Susana Quijano-Roy, Isabelle Desguerre, François-Jérôme Authier, J. Andoni Urtizberea
- 49 **Société Française de Myologie : 11<sup>èmes</sup> Journées et 7<sup>e</sup> Prix Master**  
François Rivier
- 50 **Association Française contre les Myopathies : un mois de janvier 2014 fructueux**  
Edwige Biard, Lisa Cukierman

#### **51 AGENDA**