



DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Jean-Marc Quilbé

RÉDACTION

RÉDACTEUR EN CHEF

Hervé Chneiweiss (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Thierry Jouault (Paris-Lille)

ADJOINTE À LA RÉDACTION

Claire Wardak (Tours)

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL

DE LA RÉDACTION

François Flori (Paris)

CONSEILLÈRE SCIENTIFIQUE

Laure Coulombel (Paris)

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION

Marie-Thérèse Dron (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE

Martine Krief-Fajnzylberg

CONSEILLÈRE ET

REPRÉSENTANTE DE L'INSERM

Suzy Mouchet

EDP Sciences/Éditions EDK
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 06 09 34 98 84
Fax : 01 49 85 03 45
francois.flori@edpsciences.org

Indexée dans

PubMed/Medline

Current Contents,

série Life Sciences

EMBASE/Excerpta Medica

PASCAL

CABS

BIOSIS

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

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- 5 Vue exceptionnelle d'un nouveau site...
Laurence Tiennot-Herment, Gisèle Bonne

HISTORIQUE

- 7 Sur la technique des biopsies musculaires un retour historique
Michel Fardeau

CAS CLINIQUE

- 11 Syndrome de Chanarin-Dorfman : quand la myopathie et l'atteinte cutanée ne font qu'un
Christine Barnérias, Guillaume Bassez, Olivier Schischmanoff

PRISE EN CHARGE

- 14 Les explorations des muscles respiratoires sont-elles utiles pour poser l'indication d'une étude du sommeil chez l'enfant neuromusculaire ?
Sonia Khirani, Adriana Ramirez, Jorge Olmo-Arroyo, Alessandro Amaddeo, Susana Quijano-Roy, Isabelle Desguerre, Brigitte Fauroux
- 18 DM-SCOPE, bilan d'étape et atouts des bases de données pour les maladies neuromusculaires
Céline Dogan, Jack Puymirat, Guillaume Bassez

MISE AU POINT

- 20 Myopathies GNE
J. Andoni Urtizbera, Anthony Béhin

LU POUR VOUS

- 28 Génétique
Valérie Allamand
- 30 Préclinique
Jean-Thomas Vilquin
- 32 Clinique
Tuy Nga Brignol, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 34 Myologie et minorités ethniques : tous les chemins mènent aux Roms
J. Andoni Urtizbera, Hanns Lochmuller, Ivailo Tournev

PARTENARIATS

- 39 Première réunion franco-italienne des laminopathies et autres pathologies liées à l'enveloppe nucléaire
Rabah Ben Yaou, Annachiara De Sandre-Giovannoli, Nicolas Lévy, Gisèle Bonne

PHOTO DE COUVERTURE : Accumulation de citernes réticulaires dans l'espace intermyofibrillaire (Photo © Nathalie Streichenberger).



COMITÉ ÉDITORIAL

Antoine Brill (Paris)
Carine Franc (Villejuif)
Marie Gaille (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Xavier Jeunemaitre (Paris)
Bertrand Jordan (Marseille)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Jean-Michel Rigo (Hasselt)
Anna Salvetti (Lyon)
Jean-Luc Teillaud (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

CLIN D'ŒIL

- 41 Clin d'œil du Dinosauré émérite
L'enfer du génothérapeute est pavé de POC
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 45 Le Centre de Référence Caraïbéen des maladies neuromusculaires et neurologiques rares
Rémi Bellance
- 48 Société Française de Myologie : 12^{es} Journées et 8^e Prix Master
Edwige Biard
- 50 AFM-Téléthon : des investissements dans des projets innovants
Gaëlle Barrier, Edwige Biard

51 AGENDA

Comité de pilotage

de ce numéro :

Gisèle Bonne
Laurence Tiennot-Herment
Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea
Jean-Claude Kaplan
Guillaume Bassez
Tuy Nga Brignol
Valérie Allamand

Ont participé à ce numéro :

Valérie Allamand
Alessandro Amaddeo
Christine Barnérias

Gaëlle Barrier
Guillaume Bassez,
Anthony Béhin
Rémi Bellance
Edwige Biard
Gisèle Bonne
Tuy Nga Brignol
Isabelle Desguerre
Annachiara De Sandre-
Giovannoli
Céline Dogan
Michel Fardeau
Brigitte Fauroux
Jean-Claude Kaplan

Sonia Khirani
Nicolas Lévy
Hanns Lochmuller
Jorge Olmo-Arroyo
Jack Puymirat,
Susana Quijano-Roy
Adriana Ramirez
Christian Réveillère
Olivier Schischmanoff
Laurence Tiennot-Herment
Ivailo Tournev
J. Andoni Urtizberea,
Jean-Thomas Vilquin
Rabah Ben Yaou



Special issue :
Les Cahiers de Myologie
(invited journal)

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 Exceptional view of a new website...
Laurence Tiennot-Herment, Gisèle Bonne

HISTORICAL NOTES

- 7 About the technique of muscle biopsy - A historical flash-back on the technique of muscle biopsies
Michel Fardeau

CASE REPORT

- 11 Chanarin-Dorfman syndrome in a 7-year-old child: when myopathy and skin involvement are all but one
Christine Barnérias, Guillaume Bassez, Olivier Schischmanoff

MANAGEMENT

- 14 Are respiratory muscle testing helpful to prompt sleep studies in children with neuromuscular disease?
Sonia Khirani, Adriana Ramirez, Jorge Olmo-Arroyo, Alessandro Amaddeo, Susana Quijano-Roy, Isabelle Desguerre, Brigitte Fauroux
- 18 DM-SCOPE, an intermediary appraisal report and benefits of databases in neuromuscular disorders
Céline Dogan, Jack Puymirat, Guillaume Bassez

REVIEW

- 20 GNE myopathy
J. Andoni Urtizbera, Anthony Béhin

LITERATURE REVIEW

- 28 Genetics
Valérie Allamand
- 30 Preclinical studies
Jean-Thomas Vilquin
- 32 Clinical Research
Tuy Nga Brignol, Christian Réveillère

MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 34 Myology and ethnic minorities: all roads lead to the Roma
J. Andoni Urtizbera, Hanns Lochmuller, Ivailo Tournev

PARTNERSHIPS

- 39 First Italo-French meeting on laminopathies and other pathologies related to the nuclear envelope
Rabah Ben Yaou, Annachiara De Sandre-Giovannoli, Nicolas Lévy, Gisèle Bonne

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

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

CRÉDITS PHOTOS :

p. 7 : © AFM-Téléthon/Christophe Hargoues ;
p. 18 : © Céline Dogan ;
p. 20 : © Anthony Béhin ;
p. 28 : © Anne Bigot ;
p. 30 : © 66627500 – Jacob ST/ Folia.com ;
p. 34 : © 79491046 – Erica Guilane Nachez/Folia.com ;
p. 39 : © Gisèle Bonne ;
p. 41 : Dinsaure_ Folia_3993924-V
p. 48 : © alxhar/Folia.com ;
p. 45 : © Wikimedia Commons. www.demis.nl
p. 50 : © AFM-Téléthon/ Christophe Hargoues.



AT A GLANCE

- 41 The Emeritus Dinosaur's viewpoint
The road to hell of gene therapists is paved with POC
Jean-Claude Kaplan

NEWS

- 45 The Caribbean Reference Centre for Rare Neuromuscular and Neurological Disorders
Rémi Bellance
- 48 XIIth Annual Meeting and 8th Master Price of the French Society of Myology
Edwige Biard
- 50 AFM-Telethon: investments in innovative projects
Gaëlle Barrier, Edwige Biard

51 FORTHCOMING MEETINGS

ÉDITEUR

EDP Sciences/Éditions EDK
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex, France
Tél. : 01 41 17 74 05
Fax : 01 49 85 03 45
editorial@edk.fr

EDP SCIENCES/ÉDITIONS EDK

SAS au capital de 40 000 €
RCS Nanterre 403 452 816
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis, France
www.edpsciences.org

IMPRIMEUR

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

INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE

Desk
25, boulevard de la Vannerie
53940 St-Berthevin, France

SERVICE ABONNEMENTS

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

PUBLICITÉ

Claudine Trufer
Tél. : 01 41 17 73 95
claudine.trufer@edpsante.fr

Copyright© « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reproduction à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur. Commission paritaire n° 1117 T 81597 EDK, Paris, Dépôt légal : à parution
ISSN n° 07670974
ISSN électronique n° 1958-5381

INDEX DES ANNONCEURS : EDK, 2^e couv. – Bulletin d'adhésion SFM, p. 6. – 8^e Appel d'offres SMA-Europe, p. 13. – AFM-Téléthon, p. 17. – Myology 2016, p. 38. – EDK, p. 47. – Bulletin d'abonnement, 3^e couv. – AFM-Téléthon, 4^e couv.

Éditorial

Vue exceptionnelle d'un nouveau site...

Laurence Tiennot-Herment, Gisèle Bonne



> Si vous êtes déjà un habitué des *Cahiers de Myologie*, que ce soit en feuilletant la version papier ou le e-Pdf posté sur les sites Internet de la Société Française de Myologie (SFM), de l'Association Française contre les Myopathies (AFM-Téléthon) ou de l'Institut de Myologie, vous allez découvrir à partir de ce numéro de novembre 2015 des nouveautés significatives.

Les deux numéros annuels des *Cahiers de Myologie* seront désormais consultables en ligne sur le site d'EDP Sciences, société spécialisée dans l'édition de revues scientifiques de haut niveau, sur supports papier ou électronique. Pour chaque article d'auteur, EDP Sciences attribuera un numéro DOI et référencera l'édition numérique de l'article à la DOI Foundation et à Crossref.

Seul le numéro publié en novembre lors des Journées annuelles de la SFM continuera à exister en version papier. Il sera publié comme un numéro hors-série de la revue *médecine/sciences (m/s)* et consultable également en ligne sur le site de *médecine/sciences*. Ainsi, certains articles publiés dans le hors-série de *médecine/sciences* seraient susceptibles d'être référencés dans PubMed, mais nous n'avons pas encore de garantie à ce sujet. Des liens de renvoi vers le nouveau site EDP des *Cahiers de myologie* seront indiqués sur les sites de la SFM, l'AFM-Téléthon et de l'Institut de Myologie où vous trouviez jusqu'à présent le e-Pdf.

La revue *Les Cahiers de Myologie*, première revue francophone de référence dans le domaine de la myologie est née en 2009, dans le cadre d'un partenariat entre la SFM et l'AFM-Téléthon.

De la biologie fondamentale aux biothérapies les plus innovantes, en passant par la physiologie, la cardiologie ou la psychologie, cette revue se veut être un support de qualité susceptible de favoriser un partage des connaissances et de l'information en général.

L'environnement médical et scientifique a considérablement évolué depuis 1958 lorsque des familles de malades se sont regroupées pour fonder l'AFM. Elles combattaient pour que les maladies neuromusculaires sortent de l'oubli et de l'ignorance. Plus de 50 ans plus tard, les malades neuromusculaires bénéficient, le plus souvent, d'un diagnostic précis et d'une prise en charge médicale adaptée, lesquels leur ont permis de gagner de précieuses années contre la maladie et d'améliorer leur qualité de vie. Un réseau de soins s'est structuré dans toute la France à travers les consultations pluridisciplinaires qui sont, pour la plupart d'entre elles, labellisées comme centres de référence ou centres de compétence.

La Société Française de Myologie a été créée en 2002 par Michel Fardeau, traduisant la volonté de l'ensemble des médecins, biologistes, chercheurs, ingénieurs de toutes origines qui ont souhaité formaliser leurs réunions. La SFM a pour objet de promouvoir la myologie dans tous ces aspects universitaires et académiques, de lui donner une visibilité nationale, d'encourager les collaborations interdisciplinaires, de renforcer son enseignement, et également d'établir des relations étroites avec les Sociétés homologues en particulier européennes. Pour mener à bien ses objectifs, la SFM a progressivement mis en place différentes actions et outils au service de la myologie : les Journées annuelles de la SFM, journées conjointes depuis 2012 avec le « Colloque Myogenèse », le prix Master et prix Communications décernés lors des JSFM, les ateliers SFM lors des Journées annuelles de neurologie de langue française, un site internet dédié à la myologie (www.sfmyologie.org), sans oublier les *Cahiers de Myologie* depuis 2009 (voir l'article sur les actions du bureau de la SFM, n° 11, octobre 2014, page 45). Continuer à fédérer l'ensemble des acteurs de la myologie française et attirer les plus jeunes vers cette discipline riche et variée restent le cœur de l'action de la SFM.

Avec cette nouvelle formule des *Cahiers de Myologie*, s'ouvrent également de nouvelles possibilités pour chacun de venir contribuer aux contenus des Cahiers et enrichir les différentes rubriques. En effet, si jusqu'à présent la grande majorité des articles des *Cahiers de Myologie* étaient sollicités sur invitation, nous souhaitons dorénavant ouvrir plus largement les Cahiers avec un appel à contributions (voir instructions aux auteurs). Par exemple, les introductions de thèse représentent très souvent d'excellentes mises au point sur un sujet donné. Ces introductions, mises en forme au format des *Cahiers de Myologie* par le doctorant(e) sous la tutelle de son directeur de thèse pourraient faire l'objet d'article de synthèse. De même, il est maintenant demandé aux récipiendaires du Prix master SFM de rédiger un article sur leurs travaux à paraître dans les Cahiers. Toutes autres initiatives venant contribuer à la promotion de la myologie dans tous ses états (de la myogenèse la plus fondamentale aux aspects les plus translationnels et cliniques de la myologie) sont bien sûr

les bienvenues. Le futur référencement des articles dans PubMed représentera, nous l'espérons, un levier supplémentaire à la valorisation des contributions du plus grand nombre.

Le tout nouveau site des *Cahiers de myologie* vous offre une vue panoramique sur toutes les maladies touchant les muscles squelettiques, cardiaque et lisses, ainsi que les maladies du système nerveux périphérique anatomiquement définies autour de l'unité motrice.

Nos remerciements vont à tous ceux qui ont su se mobiliser, donner les moyens et apporter leur compétence, savoir-faire, aide et disponibilité, pour la pérennité de cette revue.

Le moment est vraiment venu d'aller voir de découvrir cette nouvelle formule. Vous êtes invités, lecteurs, internautes, à participer à un échange vivant et collectif, actuel et évolutif.

Nous souhaitons à tous une agréable lecture et une excellente navigation ! ♦

Exceptional view of a new website...

LIENS D'INTÉRÊT

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



L. Tiennot-Herment
Présidente AFM-Téléthon
G. Bonne
Présidente SFM

TIRÉS À PART

Laurence Tiennot-Herment
et Gisèle Bonne



Bulletin d'adhésion

NOM/Prénom :

Clinique Fondamentale Autre fonction

Adresse :

.....

Code Postal : Ville :

E-mail :

ADHÉSION : Je désire adhérer en qualité de (rayer la mention inutile)

Membre titulaire : 40 €

Membre étudiant : gratuit (fournir un justificatif de votre qualité d'étudiant non salarié)

RÈGLEMENT

Je joins un chèque libellé à l'ordre de la Société Française de Myologie d'un montant de 40 €

J'effectue un virement bancaire de 40 €

A RETOURNER A :

Rémi.mounier@univ-lyon1.fr

ou

Rémi MOUNIER – Trésorier de la SFM

CR HDR CNRS – UMR CNRS 5534

Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire

Université Claude Bernard Lyon 1

Bâtiment Gregor Mendel – 2^e étage

16 Rue Raphaël Dubois

F-69622 Villeurbanne Cedex

N.B. : Bulletin à photocopier et à diffuser à toute personne intéressée

Sur la technique des biopsies musculaires

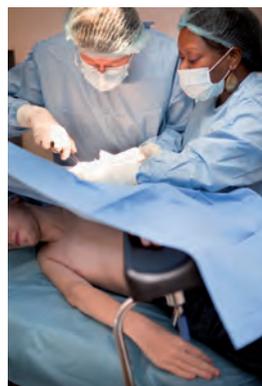
Un retour historique

Michel Fardeau



Dans la troisième édition de « *L'Électrisation localisée* », Duchenne, soucieux d'étayer sa description de la paralysie pseudo-hypertrophique des jeunes garçons par un examen anatomo-pathologique de leur tissu musculaire, afin de ne pas retomber dans les errances de la description de l'atrophie musculaire progressive, ne se satisfait pas d'attendre leur vérification anatomique *post-mortem* [1]. Ayant appris qu'en Allemagne, deux de ses collègues, Griesinger et Billroth, ont fait prélever chirurgicalement un fragment de muscle deltoïde hypertrophié, il envisage de faire de même du vivant du malade. Mais le prélèvement réalisé par ses collègues a nécessité une anesthésie chloroformique et la plaie a suppuré longtemps : elle n'était pas guérie au bout de cinq semaines. Il imagine donc de faire créer un « emporte pièce histologique » qui lui permettra, pour peu de douleurs, d'aller chercher de petits fragments dans la profondeur du muscle. Il le fait fabriquer chez Charrière, fabricant d'outils chirurgicaux, à Paris. Il put ainsi, pour la première fois, examiner de petits fragments de tissu musculaire au microscope, les photographier, détecter leurs anomalies, ainsi que l'hyperplasie du tissu connectif interstitiel : d'où le terme de « paralysie myosclérotique » qu'il accole à celui de « pseudo-hypertrophique ». Duchenne donne, en note, une description précise de son instrument, avec une tige cylindrique comportant une petite cavité dans laquelle peut s'engager un peu de tissu musculaire ; un dispositif coulissant et tranchant permet de sectionner le tissu ainsi engagé et de l'enfermer, pour pouvoir être retiré rapidement sans accrocher les tissus traversés.

Ainsi naquirent les premières ponctions-biopsies musculaires. Nous sommes en 1867. Duchenne pratiqua un certain nombre de ponctions-biopsies chez des patients. Il fut secondé, pour l'interprétation des lésions histologiques du tissu musculaire, par Jean-



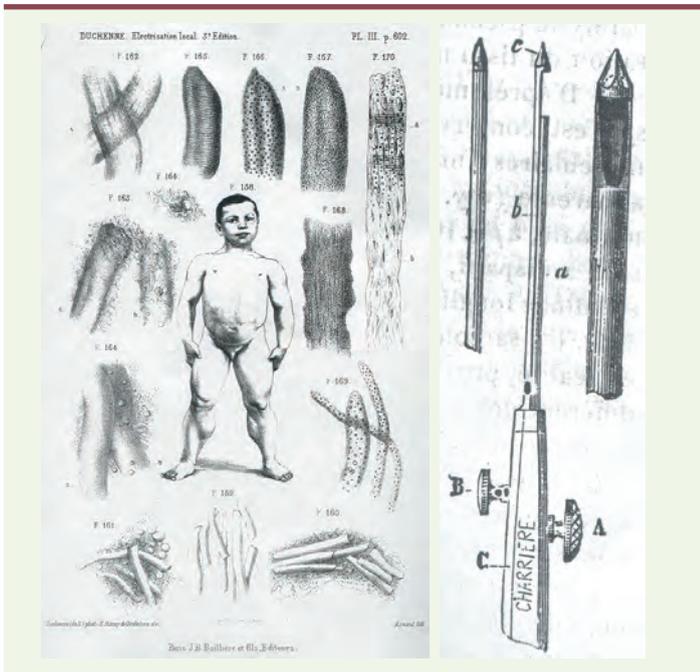
Professeur honoraire au CNAM, Fondateur de la Société Française de Myologie, Paris, France.

Martin Charcot. Ce dernier fit également l'examen anatomique de la moelle épinière et des nerfs périphériques de l'un de ses patients, pour en constater l'intégrité. Ce qui permit à Duchenne d'en affirmer l'origine primitivement musculaire.

Les études *post-mortem*

Son exemple fut peu suivi, et les études anatomo-pathologiques du tissu musculaire restèrent limitées au matériel recueilli *post-mortem* (Heller, Eulenburg et Connheim en Allemagne). Un autre instrument fut introduit plus tard, en 1943, par Shank et Hoagland, mais sans plus de succès. Jusqu'aux années 1950, l'essentiel des données fut tiré du matériel d'autopsie. D'importantes séries furent analysées (R. Adams, D. Denny-Brown, C. Pearson [2]), avec de longs développements concernant la sélection des territoires musculaires examinés, les techniques de fixation (solutions de Zenker, de Bouin, formaldéhyde à 20 %), et de coloration (hématoxyline-éosine, trichrome de Masson pour l'essentiel). Des colorations au chlorure d'or, selon Cajal, aux sels d'Argent (Gros-Bielchowsky) pouvaient être utilisées pour visualiser les nerfs intramusculaires et leurs terminaisons. L'analyse des différents artéfacts que les manipulations de prélèvement et de fixation entraînaient (en particulier les « bandes de contraction » décrites par Nageotte) fut faite avec soin. Cependant, les techniques ne permettaient guère d'aller au-delà d'une distinction assez grossière entre les atrophies par dénervation – dans lesquelles les fibres atrophiques étaient groupées en fascicules – et les atteintes cachectiques ou par immobilisation dans lesquelles les fibres présentaient une « atrophie simple », sans altération de leur structure myofibrillaire, ou les atteintes dystrophiques, dans lesquelles

Vignette (Photo © AFM-Téléthon/Christophe Hargoues).



prédominaient des lésions dégénératives segmentaires (hyalines, nécrosantes, etc.), distribuées de façon aléatoire, et accompagnées d'une « surcharge » fibro-adipeuse plus ou moins intense. Les atteintes inflammatoires, groupées sous le terme de « dermatomyosites » étaient identifiées par la présence de nombreux aspects « dégénératifs » ou « régénératifs » et la présence d'une infiltration inflammatoire interstitielle plus ou moins marquée. Tel était l'état de la pathologie musculaire dans les laboratoires de neuropathologie jusqu'à la fin des années 1950.

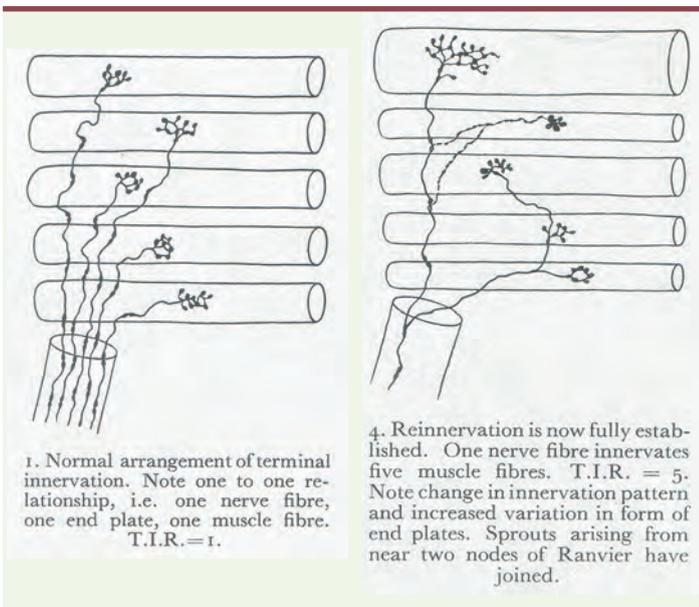
Détour par les études de l'innervation motrice terminale

1943 avait vu la découverte de la structure des zones de jonction entre neurite moteur et fibre musculaire, avec la description précise des plaques motrices et de l'appareil sous-neural par R. Couteaux. Grâce à la collaboration entre ce dernier et D. Nachmansohn, avait été vue la concentration de cholinestérase dans les zones de contact nerf-muscle. Les premières images obtenues en microscopie électronique avaient confirmé, sur des matériels variés, le bien-fondé de ces observations. En 1949, Koëlle avait réussi à visualiser cette activité cholinestérasique dans les zones de contact. La méthode décrite par Koëlle et Friedenwald avait été affinée par Couteaux et Taxi en 1952 [3]. Comme l'une des grandes questions que les examens anatomo-pathologiques ne permettaient le plus souvent pas de résoudre, était le caractère « neurogène » ou « myogène » de l'atteinte musculaire, un neurologue et pathologiste belge, Christian Coërs, entreprit d'étudier directement le dispositif d'innervation motrice en utilisant la méthode décrite par Ehrlich de coloration « vitale » par le Bleu de Méthylène, « se soustrayant » ainsi qu'il écrit lui-même, « à cette sorte de fascination que les procédés d'imprégnation métallique exerçaient depuis longtemps sur la plupart des histologistes qui étudiaient le système nerveux ». Coërs lui associa la visualisation des activités cholinestérasiques

des plaques motrices par la technique de Koëlle qu'il vint apprendre chez Couteaux. Coërs, bientôt secondé par A.L. Woolf, développa une technique de repérage de la zone d'innervation par stimulation électrique au point moteur, et pratiqua *in vivo* des injections de bleu de méthylène, suivies d'une fixation par une solution à 10 % de molybdate d'ammonium [4]. Ceci lui permit de faire un large inventaire des modifications du dispositif d'innervation terminal dans diverses conditions pathologiques, de déterminer un « Rapport d'innervation terminal » (rapport entre le nombre d'axones terminaux et celui des fibres musculaires innervées – ou nombre de fibres innervées par un axone terminal), rapport qui reste voisin de 1 dans les dystrophies et les atteintes « myogènes », et s'élève dans les atteintes neuropathiques. L'analyse des biopsies musculaires entraînait dans une nouvelle ère, à la fois plus précise et d'une certaine façon quantifiable. Ce travail original fut poursuivi par D. Harriman en Angleterre et M. Fardeau en France à partir de 1958. Les variations de taille et de forme des plaques motrices dans diverses conditions pathologiques furent mises en évidence [5] et poursuivies à partir de 1962 par des études en microscopie électronique. De fait, ces études constituaient un premier pas vers une nouvelle analyse des biopsies musculaires.

L'ère moderne

L'application de techniques biochimiques à la visualisation de substrats ou d'activités enzymatiques sur coupes à congélation se développait en effet à la même époque en plusieurs endroits du monde (G. Gomori à Chicago, A.G.E. Pearse à Londres, T. Takeuchi à Tokyo). Les applications au tissu musculaire squelettique se révélèrent immédiatement de premier intérêt, car permettant d'individualiser clairement différents types de fibres musculaires : d'abord à l'aide de réactions mettant en œuvre des activités oxydatives et phosphorylasiques (Ogata à Tokyo, V. Dubowitz dans le laboratoire de Pearse à Londres [6]), puis de techniques visualisant les activités ATP-asiques de la myosine (H. Padykula à Boston, L. Guth à Bethesda). Ces techniques prirent cependant leur véritable essor dans le laboratoire de Milton Shy au NIH (Bethesda) grâce aux travaux de W. King Engel. La netteté des résultats obtenus pour caractériser les différents types de fibres musculaires à l'aide de techniques de plus en plus simples et fiables, fut une vraie révolution dans l'analyse des biopsies musculaires. L'article publié en 1962 dans *Neurology* par W. King Engel [7] fut pendant des années l'article le plus référencé de la revue. Le laboratoire du NIH devint rapidement le lieu de convergence de tous les pathologistes et chercheurs travaillant sur les tissus musculaires.



Des perfectionnements et simplifications techniques pour visualiser sur le muscle adulte les trois types principaux de fibre musculaire furent mises au point dans ce laboratoire, en particulier par M.H. Brooke [8]. Une corrélation précise et rigoureuse avec les données électrophysiologiques, grâce à la technique de déplétion glycogénique provoquée par les stimulations nerveuses, fut établie avec la collaboration de W. Burke – toujours au NIH – révélant que les fibres d'une même unité motrice étaient toutes du même type. On pouvait donc pour la première fois « voir » sur une biopsie le territoire des unités motrices. Les applications aux biopsies provenant de pathologies neuromusculaires variées se révélèrent immédiatement si fructueuses que la généralisation de ces méthodes fut réellement explosive, permettant de révéler des champs pathologiques entièrement nouveaux : myopathies congénitales structurales, dans la lignée de la « *Central Core Disease* » identifiée par Shy et Magee, « *nemaline myopathies* » myopathies centronucléaires, etc., mais aussi myopathies métaboliques, avec surcharge glycogénique ou lipidique et myopathies mitochondriales. Les corrélations avec les données de la microscopie électronique suivirent très rapidement : la pathologie musculaire « moderne » était née.

Dès lors, les techniques d'analyse en microscopie optique des biopsies musculaires furent rapidement standardisées : une « batterie » d'une vingtaine de techniques histologiques, cytochimiques et cytoenzymologiques sur coupes sériées à congélation faites au cryostat, formant le « cœur » de ces techniques. Elles furent après quelques années complétées par la mise au point de techniques immunocytochimiques à l'aide d'anticorps dirigés contre le système majeur d'immunocompatibilité, puis contre les myosines, les protéines membranaires, etc. L'analyse en microscopie électronique des biopsies s'articulait avec celles-ci afin d'identifier la nature et l'origine des anomalies décrites, et de détecter les inclusions non décelées ou difficiles à identifier en microscopie optique, comme les anomalies de structure mitochondriale, les agrégats tubulaires, les diverses inclusions intra-cytoplasmiques ou intra-nucléaires, etc. Les techniques histologiques classiques, après fixation

formolée et inclusion en paraffine étaient dès lors limitées à la recherche d'anomalies vasculaires ou inflammatoires interstitielles (granulomes sarcoïdiens par exemple) et à l'analyse des parasitoses ou des tumeurs. Le conditionnement des fragments prélevés par biopsies évoluait en conséquence dans ses modalités et dans la nécessaire rigueur des manipulations : congélation immédiate dans l'isopentane refroidi à -180° par l'azote liquide, fixation aldéhydique pour les fragments destinés à la microscopie électronique, la fixation formolée restant utilisée uniquement pour les fragments destinés à l'inclusion en paraffine et à leur étude en histologie classique. En fonction des questions pathologiques posées, des prélèvements complémentaires peuvent être nécessaires pour les analyses biochimiques particulières et conservés dans l'azote liquide, ou à -80° , ou pour des cultures cellulaires. Pour les études d'innervation terminale et des plaques motrices, les prélèvements requièrent repérage per-opératoire. Ces techniques particulières seront précisées dans un article ultérieur.

Quant aux techniques de biopsie elles-mêmes, elles ont évolué différemment selon les traditions « culturelles » des différentes écoles

Un grand nombre de laboratoires, sans doute une majorité, ont développé les techniques de prélèvement à ciel ouvert (*open biopsies*) : aux États-Unis, au Canada, en France, en Italie, en Allemagne... Les interventions s'effectuent tantôt en milieu chirurgical, sous anesthésie locale ou générale selon l'âge des patients et les conditions hospitalières, avec présence dans la salle d'opération du technicien/ou du médecin chargé du recueil et de la préservation immédiate des prélèvements ; tantôt dans de petites salles dédiées à la chirurgie ambulatoire et à la pratique de biopsies, celles-ci étant effectuées par des médecins cliniciens et/ou pathologistes spécialement formés, assistés de techniciens(nes) en charge du recueil des prélèvements. Les modalités pratiques varient éventuellement en fonction des laboratoires aux fins d'obtenir les meilleurs résultats possibles en microscopie optique et électronique. À l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière, des techniques particulières ont été développées dès les années 1960 en fonction de contextes cliniques et pathologiques particuliers : biopsies « couplées » nerf périphérique - tissu musculaire et « *mini-open biopsies* » chez les tout-petits.

• Chez les patients présentant une atrophie musculaire distale associée à une atteinte nerveuse périphérique, par exemple dans les amyotrophies Charcot-Marie, il fut proposé de réaliser des biopsies couplées, en un temps, de tissu musculaire et de nerf périphérique. La proximité ana-



tomique, très favorable, du muscle court péronier latéral et de la branche terminale, purement sensitive, du nerf musculo-cutané, fut à l'origine de cette proposition de technique opératoire. Cette technique sera précisée dans le chapitre « Matériel et Méthodes » d'un travail consacré à l'étude des amyotrophies de type « Dejerine-Sottas [9]. Elle sera montrée aux différents pathologistes intéressés par ces affections, et reprise et publiée quelques années plus tard par l'équipe de la *Mayo Clinic*.

• Ce furent ensuite les « *mini-open biopsies* » chez les tout-petits : la fréquence de plus en plus grande des demandes concernant les hypotonies sévères du nourrisson, et l'importance du diagnostic pathologique dans ces conditions, firent se développer une technique de biopsie utilisant une instrumentation dérivée de la chirurgie plastique et ophtalmologique (utilisation par exemple d'écarteurs à paupière pour maintenir ouvertes les lèvres de l'incision cutanée). Ceci permettait de réaliser sur le chef moyen du deltoïde du petit enfant l'ensemble des prélèvements nécessaires au diagnostic par une incision de six à huit millimètres de longueur, dans d'excellentes conditions de visibilité et de sécurité. Cette technique fut très utilisée par M. Fardeau à partir des années 1970.

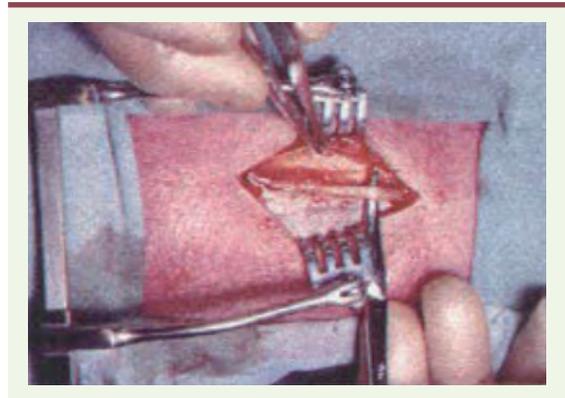
• Certains centres ont au contraire opté pour le développement des techniques de ponction-biopsie, en particulier en Angleterre et en Scandinavie. Différents types de trocarts ont été mis au point et utilisés de façon routinière [10-12]. Les ponctions-biopsies ont été utilisées essentiellement chez l'enfant et dans les études nécessitant des prélèvements itératifs par exemple chez les sportifs et pour l'étude de la sarcopénie et du vieillissement musculaire. Les prélèvements réalisés permettent toutes les analyses cytochimiques, cytoenzymologiques et biochimiques ; ils sont moins favorables pour les études ultrastructurales et ne permettent pas les études du dispositif d'innervation. Dans la plupart des laboratoires pratiquant des biopsies « à ciel ouvert », les ponctions-biopsies sont généralement réservées aux analyses faites secondairement aux fins d'études biochimiques complémentaires ou de mises en culture cellulaires.

• Avec les progrès réalisés ces dernières années en imagerie musculaire, on peut aujourd'hui proposer de réaliser des prélèvements, en dehors des sites classiques de biopsie, dans des territoires identifiés comme importants pour le diagnostic. Ceci est en particulier utile pour certaines atteintes inflammatoires ou pour des atteintes focales du tissu musculaire.

Conclusion

Cette évolution des techniques de prélèvement souligne l'importance de la formation des opérateurs. Il est bon qu'ils aient au moins une initiation aux gestes chirurgicaux (à cet égard la chirurgie expérimentale est une excellente préparation). La formation, ensuite, par une personne entraînée est indispensable. Il est essentiel également que les opérateurs connaissent la suite des opérations sur les prélèvements jusqu'à leur examen au microscope, afin de bien connaître les difficultés d'interprétation qu'entraînent les pincements, étirements, dilacérations, ou taille trop petite des prélèvements effectués. Inutile de préciser que l'emploi du bistouri électrique est réhébitorique.

Cette évolution des techniques et leur diffusion ont nécessité une évolution juridique et administrative de ses prescriptions. Autre-



Photographie per-opératoire d'une biopsie couplée court péronier latéral et nerf musculo-cutané.

fois précédé d'un simple consentement oral à sa prescription, tout prélèvement biopsique nécessite aujourd'hui de façon impérative, après information complète du patient, ou des parents s'il s'agit d'un enfant, un consentement écrit, signé et daté, qui doit être conservé dans les cahiers de comptes rendus opératoires. ♦

About the technique of muscle biopsy - A historical flash-back on the technique of muscle biopsy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Duchenne GBA (1883). *L'Électrification localisée*, 3^e ed. 1872 : 486-563. Translated by Poore GV. *Selections from the clinical works of Dr Duchenne (de Boulogne)*. London : The New Sydenham Society, pp 42-87.
2. Adams RD, Denny Brown D, Pearson CM. *Diseases of muscle. A study in Pathology*, 2^e ed. London : Henry Kimpton Limited, 1962.
3. Taxi J. René Couteaux ou la vision moderne de la jonction neuromusculaire. *Les Cahiers de Myologie* 2011 ; 4 : 5-9.
4. Coërs C, Woolf AL. *The innervation of muscle. A biopsy study*. Oxford : Blackwell, 1959.
5. Fardeau M. Technic and results of the study of motor plates in the pathology of skeletal muscle. *Rev Neurol (Paris)* 1960 ; 103 : 30-40.
6. Dubowitz V, Pearse AGE. Enzymic activity of normal and diseased human muscle: a histochemical study. *J Pathol Bacteriol* 1961 ; 81 : 365-78.
7. Engel WK. The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. *Neurology* 1962 ; 12 : 778-94 (commentary : *Neurology* 1998 ; 51 : 655).
8. Brooke MH, Kaiser KK. Muscle fiber types: how many and what kind? *Arch Neurol* 1970 ; 23 : 369-79.
9. Garcin R, Lapresle J, Fardeau M, De Recondo J. Electron microscopic study of a peripheral nerve biopsy specimen in four cases of Dejerine-Sottas hypertrophic neuritis. *Rev Neurol* 1966 ; 115 : 917-32.
10. Bergström J. Muscle electrolytes in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1962 ; 14 (suppl) : 1-110.
11. Edwards R. Percutaneous needle-biopsy of skeletal muscle in diagnosis and research. *Lancet* 1971 ; ii : 593-5.
12. Henriksson KG. Semi-open muscle biopsy technique. A simple outpatient procedure. *Acta Neurol Scand* 1979 ; 59 : 317-23.

TIRÉS À PART

M. Fardeau



> Le syndrome de Chanarin-Dorfman (CDS) est une entité rare entraînant une ichtyose congénitale et une accumulation de gouttelettes lipidiques dans différents tissus (peau, foie, muscle...). Une anomalie dans le gène *ABHD5* (appelé aussi *CGI-58*), en perturbant l'activité de la triglycéride-lipase et des facteurs lipolytiques, est à l'origine de cette pathologie. Nous rapportons l'observation d'une fillette de 7 ans présentant depuis la naissance une ichtyose érythrodermique. Elle présente un déficit pelvien stable depuis la petite enfance, peu de plaintes fonctionnelles, avec des CPK élevées autour de 1 000 UI/l. La biopsie musculaire met en évidence une accumulation de gouttelettes lipidiques dans les myocytes, conduisant, avec le tableau clinique, au diagnostic de syndrome de Chanarin-Dorfman. <

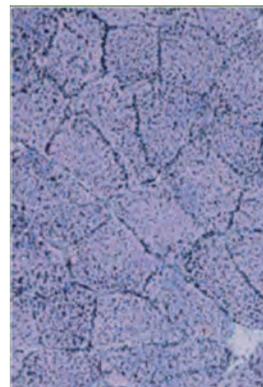
Observation

La patiente est une fillette âgée de 7 ans, au moment du diagnostic. Ses parents sont apparentés (cousins germains). Toute sa famille est kurde, originaire de Turquie. Elle est née prématurément à 36 SA, après une grossesse s'étant déroulée normalement. Sont rapportées à la naissance une microcéphalie modérée (PC au 10^e percentile), une érythrodermie néonatale et une hypocalcémie transitoire. L'érythrodermie va persister dans le temps, mais reste stable. Elle s'associe à une ichtyose, sans poussée inflammatoire ni prurit important sauf lorsque la peau est très sèche. Elle reçoit pour cela un traitement à base d'émollients. Elle a un retard de langage alors qu'elle est scolarisée en maternelle, lequel sera rapporté à un trilinguisme. Une évaluation neuropsychologique retrouve une efficacité cognitive de bonne qualité, mis à part ce retard de langage. La croissance du périmètre crânien post-natal est normale. Lors d'un bilan sanguin, un dosage retrouve des transaminases élevées (8 fois la norme). Ce résultat conduit à pratiquer un dosage des CPK, s'avérant élevé

Syndrome de Chanarin-Dorfman

Quand la myopathie et l'atteinte cutanée ne font qu'un

Christine Barnérias¹, Guillaume Bassez²,
Olivier Schischmanoff³



¹Service de neuropédiatrie et Centre de Référence des maladies neuromusculaires Garches-Necker-Mondor-Hendaye, site Necker, AP-HP.

²Laboratoire d'anatomopathologie et Centre de Référence des maladies neuromusculaires Garches-Necker-Mondor-Hendaye, site Mondor, AP-HP.

³UF de génétique et oncogénétique moléculaires, Hôpital Avicenne, AP-HP.

christine.barnerias@nck.aphp.fr

par deux fois : 1 023 et 937 UI/l (N < 160 UI/l). À l'examen clinique, elle présente un déficit de la ceinture pelvienne, avec un signe de Gowers net. Elle a depuis toujours des difficultés à courir et a besoin de se tracter pour monter les escaliers. Il existe par ailleurs un minime déficit axial, mais pas de déficit scapulaire évident, pas d'atteinte faciale, pas d'amyotrophie. Elle n'a pas de rétractions, pas d'atteinte squelettique, pas de scoliose. Elle a par ailleurs une surcharge pondérale avec un poids à + 3DS, semblant secondaire à ses habitudes alimentaires. Dans ce contexte, une biopsie musculaire du deltoïde est réalisée. L'histologie met en évidence une microvacuolisation du cytoplasme des myocytes, prédominant dans les fibres de type I (Figure 1). Ces vacuoles de petites tailles sont vides en coloration PAS et révèlent un contenu lipidique en coloration noir soudan. Par ailleurs, l'expression des marquages membranaires est normale sur des coupes de muscle en congélation (HLA classe I, CD3, CD 56, complexe d'attaque membranaire, dystrophine, sarcoglycane, dysferline, mérosine, cavéoline 3, desmine, fast-myosine). Le *western blot* montre un aspect décalé pour la calpaïne, avec une surexpression de la fraction 94kD, mais sans anomalie du gène de la calpaïne. D'emblée cet aspect de lipodose fait poser le diagnostic de syndrome de Chanarin-Dorfman. Ce résultat sera ensuite confirmé par l'étude moléculaire, avec la mise en évidence d'une mutation homozygote dans le gène *ABHD5* (*CGI-58*) : insertion d'un nucléotide à l'état homozygote dans l'exon 4 (c.[594_595insC] ; [594_595insC]). Cette mutation délétère a déjà été rapportée auparavant dans une famille turque. Le bilan complémentaire réalisé chez l'enfant montrera une discrète hypertrophie du ventricule gauche concentrique, avec une fonction cardiaque normale.

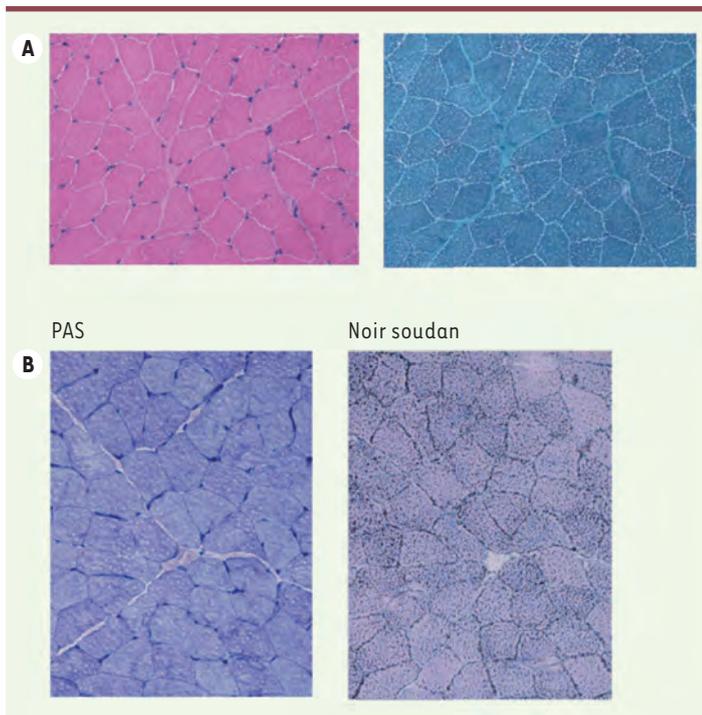


Figure 1. Biopsie musculaire (deltoïde). A. Coloration HE et trichrome : microvacuolisations prédominant dans les fibres de type 1. B. Vacuoles vides en PAS, contenu lipidique en coloration noir soudan.

Le reste du bilan est normal (pas de surdité, pas d'atteinte ophtalmologique, pas d'hépatomégalie, ni de stéatose).

Commentaire

Le syndrome de Chanarin-Dorfman (CDS) est une pathologie rare récessive autosomique, rapportée dans un peu moins d'une centaine de cas environ. La plupart des familles sont originaires du bassin méditerranéen ou du Moyen-Orient, mais certaines ont aussi été décrites au Japon ou en Inde [1]. Ce syndrome est l'unique cause d'ichtyose congénitale associée à une accumulation de lipides neutres. L'atteinte cutanée est systématique et congénitale ; elle prend la forme d'une ichtyose non bulleuse sur peau érythrodermique (NCIE pour *Non Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma*), avec de fines ou moyennes desquamations et sans hyperkératose [2]. En plus de l'ichtyose, on peut observer d'autres atteintes d'organes.

La fréquence de l'atteinte myopathique n'est pas clairement connue. Elle est décrite comme symptôme présent dans 60 % à 100 % des cas selon les séries. Cette atteinte est peut-être sous-estimée car elle n'est pas rapportée systématiquement. Son évolution n'est pas non plus clairement établie. Alors qu'elle semble être le plus souvent lentement progressive et touchant plutôt les adultes, elle est parfois stable. Elle prédomine au niveau des ceintures et ne semble, en tous cas, jamais être très invalidante. La biopsie musculaire quand elle est réalisée montre toujours une accumulation de lipides neutres. Le diagnostic différentiel de cette myopathie avec accumulation de lipides neutres est la myopa-

thie due aux mutations du gène *PNPLA2* impliqué dans la première étape de l'hydrolyse des triglycérides. Cette dernière forme de myopathie ne touche que le muscle squelettique et cardiaque et n'entraîne pas d'ichtyose, laquelle est donc un signe distinctif majeur [3].

L'atteinte hépatique, assez fréquente, est rapportée dans environ 64 % des cas. La principale manifestation est l'hépatomégalie avec ou sans élevation des transaminases, mais des stéatoses hépatiques, parfois sévères, ont été rapportées pouvant conduire à une fibrose et à une cirrhose hépatique.

L'atteinte neurologique centrale est rare : elle se manifeste par un retard mental, cependant rarement décrit. D'autres signes comme l'ataxie, l'épilepsie ou la microcéphalie paraissent encore plus rares. L'atteinte sensorielle à type de surdité paraît, elle, fréquente et évolutive au cours du temps.

D'autres atteintes d'organes sont encore possibles : cataracte, ptosis, nystagmus, cardiomyopathie, splénomégalie, retard de croissance statural, insuffisance rénale ou encore rachitisme par insuffisance en vitamine D.

L'existence de vacuoles lipidiques dans les leucocytes (corps de Jordan) est un test diagnostique facile à réaliser en routine et permet lorsqu'il existe une ichtyose érythrodermique d'orienter rapidement le diagnostic. L'accumulation de lipides est du reste visible dans d'autres tissus quand elle est recherch e : par exemple dans la peau, le foie.

L'origine de cette pathologie est une anomalie dans le gène *ABHD5* (*CGI-58*), α/β -Hydrolase Domain Containing Protein 5, gène situé en 3p21 et comprenant 7 exons [4]. Il est exprimé de façon préférentielle à la surface des gouttelettes lipidiques. Dans le syndrome de Chanarin-Dorfman, il existe une accumulation importante de gouttelettes lipidiques cytosoliques contenant du triacylglycérol dans différents tissus comme la peau, le foie ou les leucocytes. Dans les adipocytes, la protéine ABHD5 participe à la dégradation du triacylglycérol (comme co-activateur de la triglycéride lipase) et ce, avec la participation d'autres facteurs lipolytiques comme la p rilipine. Certaines mutations du gène *ABHD5* perturberaient son interaction avec la p rilipine ou sa capacité à activer la triglycéride lipase des adipocytes. La distribution cellulaire de ces facteurs lipolytiques, expliquerait les multiples cibles de l'action du gène *ABHD5*, conduisant à des phénotypes aussi divers que l'ichtyose, la stéatose hépatique ou la surdité [5]. ♦

Chanarin-Dorfman syndrome in a 7-year-old child: when myopathy and skin involvement are all but one

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Redaelli C, Coleman RA, Moro L, et al. Clinical and genetic characterisation of Chanarin-Dorfman syndrome patients: first report of large deletions in the ABHD5 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2010 ; 5 : 33.
2. Schmutz M, Martinz V, Janecke AR, et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet* 2013 ; 21 : 123-33.
3. Reillich P, Horvath R, Krause S, et al. The phenotypic spectrum of neutral lipid storage myopathy due to mutations in the PNPLA2 gene. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1987-97.
4. Lefevre C, Jobard F, Caux F, et al. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1002-12.
5. Yamaguchi T. Crucial role of CGI-58/alpha/beta hydrolase domain-containing protein 5 in lipid metabolism. *Biol Pharm Bull* 2010 ; 33 : 342-5.

TIRÉS À PART

C. Barnérias



8^e Appel d'offres SMA-Europe

- Membre du réseau SMA Europe pour l'amyotrophie spinale, l'AFM-Téléthon soutient les appels d'offres concernant le développement de thérapeutiques pour cette pathologie et le soutien de jeunes chercheurs.
- L'appel d'offres SMA-Europe est ouvert à tout projet de recherche visant à trouver un traitement pour l'amyotrophie spinale (SMA) ou à élucider les processus physiopathologiques de base de la maladie.
- SMA-Europe vise à aider la communauté scientifique et médicale internationale dans la recherche de traitements pour les SMA. Les projets ayant le plus de chance d'aboutir à des traitements efficaces seront privilégiés.
 - Deux types de subventions de recherche seront attribués pour un maximum de deux ans :
 1. des subventions de fonctionnement
 2. des bourses postdoctorales

La date limite de dépôt des dossiers est fixée au 9 décembre 2015

Pour en savoir plus

http://www.afm-telathon.com/media/files/SMA%20Europe%208th%20Call%20for%20Research%20Projects_final.pdf

SMA Europe 8th Call for Proposals

This new Call for SMA Projects will be open to any research project aimed at finding a therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA) or at elucidating the basic pathophysiological processes of the disease.

Read more about the 8th call for proposals launched by SMA-Europe

http://www.afm-telathon.com/media/files/SMA%20Europe%208th%20Call%20for%20Research%20Projects_final.pdf

Applicant portal

https://sis.afm-telathon.fr/eAwards_applicant/faces/jsp/login/login.xhtml?lang=EN

Les explorations des muscles respiratoires sont-elles utiles pour poser l'indication d'une étude du sommeil chez l'enfant neuromusculaire ?

Sonia Khirani¹, Adriana Ramirez²,
Jorge Olmo-Arroyo³, Alessandro Amadeo⁴,
Susana Quijano-Roy⁵, Isabelle Desguerres⁶,
Brigitte Fauroux⁷

L'atteinte des muscles respiratoires est très fréquente au cours de nombreuses maladies neuromusculaires (MNM). De plus, la faiblesse des muscles respiratoires engendre un déficit pulmonaire restrictif et une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures, qui peuvent aggraver les troubles respiratoires du sommeil (TRS) tels que l'hypoventilation alvéolaire nocturne et/ou les apnées obstructives du sommeil [1, 2]. Lorsque l'on sait que les MNM constituent un groupe de maladies relativement commun (prévalence 1/3 000) et que l'insuffisance respiratoire chronique est la cause la plus fréquente de mortalité dans les MNM [3], on comprend bien l'importance d'un suivi clinique et d'une évaluation de la fonction respiratoire réguliers.

Les TRS représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'enfant neuromusculaire, avec une prévalence environ 10 fois supérieure à celle de la population générale [4]. Cependant, le diagnostic des TRS est parfois difficile. Il n'y a en effet aucun symptôme et/ou index clinique diurne capable de prédire les TRS chez l'enfant neuromusculaire. La polysomnographie reste l'examen de référence pour diagnostiquer les TRS, mais cet examen n'est pas toujours faisable facilement et rapidement dans tous les centres, et requiert du temps et une certaine expertise. D'autre part, il semble important de déterminer à quel moment réaliser la polysomnographie et selon quels critères, vu qu'aucune indication n'est clairement validée pour l'enfant neuromusculaire.

De nombreuses études se sont intéressées à évaluer les liens possibles entre paramètres diurnes (symptômes, fonction pulmonaire, gaz du sang, etc.) et nocturnes des TRS chez l'enfant présentant diverses MNM, avec pour objectif d'identifier un paramètre diurne simple, fiable et hautement spécifique des TRS. Nous présentons ici une synthèse de ces études, assez contradictoires, après un bref aperçu de la physiopathologie des TRS chez les enfants neuromusculaires.



Le sommeil chez les patients neuromusculaires

Chez le sujet normal, le sommeil a de nombreux effets sur la respiration, avec une modification de la réponse des chémorécepteurs et mécanorécepteurs, une réduction de la réponse (éveil) aux stimulus (hypercapnie, hypoxémie), une modification de la mécanique respiratoire, ayant pour conséquence une réduction physiologique de la ventilation. De plus, le tonus des muscles pharyngés dilatateurs et des muscles intercostaux diminue avec la profondeur du sommeil, avec une atonie complète pendant le sommeil REM (*rapid eye*

¹Chercheur, ASV Santé, Gennevilliers et Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

²Ingénieur de recherche, ADEP Assistance, Suresnes, et Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

³Technicien de recherche subventionné AFM, Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

⁴Chef de clinique, Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

⁵Neuropédiatre, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires (GNMH), Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Université Versailles UVSQ, Inserm, UMR51176, Montigny-le-Bretonneau

⁶Neuropédiatre, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires (GNMH), Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, Université Paris Descartes

⁷Pneumo-pédiatre, Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, Université Paris Descartes, Inserm U955, Équipe 13, Créteil brigitte.fauroux@aphp.fr

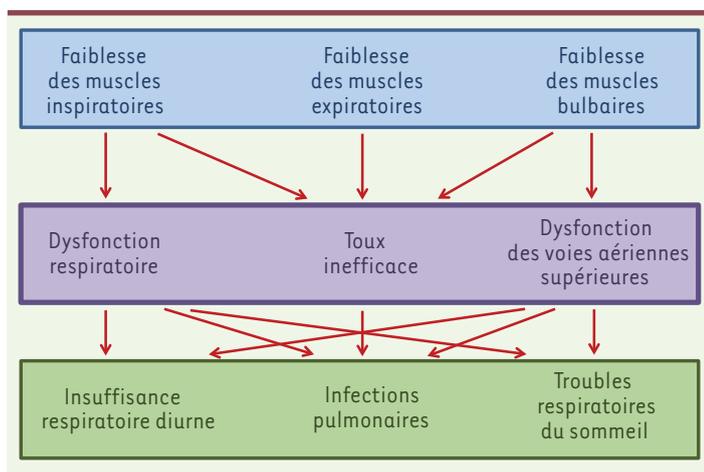


Figure 1. Pathogenèse des troubles respiratoires chez les patients atteints de maladie neurologique.

movement), tandis que le diaphragme maintient son activité pendant le sommeil non REM mais voit son activité tonique se réduire en phase REM. Cette « hypoventilation nocturne physiologique », beaucoup plus marquée au cours du sommeil REM, est responsable d'une réduction modérée de la pression artérielle en oxygène et d'une augmentation modérée de la pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO_2). Toutes ces variations ventilatoires nocturnes n'ont cependant aucun effet chez le sujet sain ; en revanche, dans le cas d'une faiblesse des muscles respiratoires, elles peuvent précipiter la survenue de TRS, d'une hypoxémie ou d'une hypoventilation nocturne, allant jusqu'à conduire à une insuffisance respiratoire nocturne.

Chez l'enfant neuromusculaire, les TRS sont généralement le résultat d'une combinaison de deux événements principaux : une hypoventilation alvéolaire et des apnées obstructives du sommeil. D'autres événements respiratoires peuvent aussi être observés, comme des apnées centrales, principalement dans les MNM avec atteinte de la structure et de la fonction cérébrales, des limitations de débit, une respiration périodique, et des éveils liés à des efforts respiratoires (RERA). Les TRS surviennent principalement au cours du sommeil REM lorsque la faiblesse musculaire est encore modérée et les manifestations respiratoires diurnes pas encore patentes. Au fur et à mesure de la progression de la MNM, les TRS se généralisent sur l'ensemble de la nuit (phases REM et non REM), et une insuffisance respiratoire nocturne, puis diurne, peut survenir en l'absence de traitement (Figure 1).

Les apnées obstructives chez les patients neuromusculaires peuvent être dues non seulement à une hypertrophie adéno-amygdalienne, une obésité, une macroglossie, une glossoptose, ou à des anomalies des voies aériennes supérieures comme c'est le cas chez d'autres patients ou pathologies, mais aussi à une faiblesse des muscles pharyngés dilateurs – nécessaires au maintien de l'ouverture des voies aériennes – qui va entraîner une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. Ce mécanisme est surtout observé pendant le sommeil REM du fait de l'atonie des muscles pharyngés.

L'hypoventilation alvéolaire – dont la définition exacte n'est pas consensuelle chez l'enfant – peut résulter de la survenue d'un ou de plusieurs mécanismes plus ou moins associés [5, 6] : (1) une faiblesse des muscles respiratoires, des muscles oropharyngés et des muscles de la cage thoracique ; (2) une altération de la mécanique respiratoire augmentant le travail respiratoire et aggravant la fatigue des muscles respiratoires ; (3) une hypotonie et/ou atonie des muscles respiratoires au cours du sommeil REM ; (4) une diminution de la réponse des chémorécepteurs ; (5) un syndrome restrictif secondaire à une scoliose. Avec la progression de la MNM, l'hypoventilation alvéolaire devient de plus en plus sévère et s'accompagne d'une hypercapnie et d'une hypoxémie nocturnes.

La présence d'une scoliose, d'anomalies anatomiques (morphologie crano-faciale), d'une obésité, et/ou une paralysie diaphragmatique sont autant de facteurs susceptibles d'aggraver les TRS et doivent être corrigés dans la mesure du possible.

Relation entre TRS et symptômes cliniques-questionnaires

Les patients neuromusculaires présentant une faiblesse des muscles respiratoires se plaignent souvent de céphalées matinales, d'un sommeil non réparateur, d'une hypersomnolence diurne, d'une concentration altérée et/ou de troubles de l'attention, d'une fatigue voire même d'une léthargie. Cependant, les TRS et l'insuffisance respiratoire nocturne peuvent se manifester de manière insidieuse, c'est-à-dire en l'absence de tout symptôme clinique [7-9].

Plusieurs études ont recherché un lien entre la présence et/ou la sévérité des symptômes cliniques diurnes et les TRS, une hypoxémie et/ou une hypercapnie nocturnes. Les résultats de ces études sont très contradictoires. En effet, de nombreuses études n'ont observé aucun lien ou seulement de très faibles corrélations entre symptômes et TRS et/ou gaz du sang nocturnes chez des enfants/adolescents avec une dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une amyotrophie spinale (SMA) ou diverses MNM [4, 10-12]. Par ailleurs, parmi le petit nombre d'études réalisées chez l'enfant/adolescent neuromusculaire qui ont établi un lien entre symptômes et TRS [13-15], aucune n'a clairement démontré une association significative entre les différents paramètres. Seule l'étude de Steier *et al.* [16] a observé, chez l'adulte présentant une paralysie diaphragmatique, le fort pouvoir prédictif d'un questionnaire pour détecter les TRS. Le questionnaire recherche (a) la présence ou non d'une

dyspnée (a1) en position couchée, (a2) lorsque le patient se penche, ou (a3) lorsque le patient nage ou est allongé dans son bain, (b) si la position du patient pour dormir a changé, (c) si le patient a noté une modification de la qualité de son sommeil (éveils, sommeil agité, sommeil non réparateur). Ce simple questionnaire mériterait certainement d'être testé chez une population d'enfants/adolescents dans les mêmes conditions.

Une recherche systématique et explicite de symptômes cliniques diurnes (maux de tête, somnolence...) est quand même recommandée pour orienter ou confirmer des TRS sur des enregistrements poly(somno)graphiques. En effet, ces symptômes peuvent aussi bien passer inaperçus, être sous-rapportés et/ou être confondus avec la symptomatologie de la pathologie neuromusculaire sous-jacente.

Relation entre TRS et fonction respiratoire-muscles respiratoires

De nombreuses études ont comparé divers paramètres diurnes, tels que des paramètres de fonctionnalité respiratoire (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, capacité résiduelle fonctionnelle, volume résiduel, fréquence respiratoire, commande ventilatoire, etc.), et/ou des paramètres de mesure de la force des muscles (pression inspiratoire maximale ou lors du reniflement, pression expiratoire maximale), et/ou les gaz du sang artériels diurnes, à des paramètres nocturnes tels que l'index d'apnées-hypopnées (IAH), les gaz du sang nocturnes, l'index de désaturations nocturnes. Parmi plus d'une vingtaine d'études concernant des populations d'enfants/adolescents avec une DMD, une SMA ou diverses MNM, on retiendra l'étude de Toussaint *et al.* [17] qui a montré chez 114 adolescents et jeunes adultes avec DMD que la capacité vitale s'avère utile pour détecter une hypercapnie nocturne, bien qu'avec une faible spécificité. La capacité vitale (en position assise ou couchée) est d'ailleurs l'un des paramètres les mieux corrélés aux gaz du sang nocturnes [7, 11, 17, 18] ou aux TRS [18]. Seule l'étude de Ragette *et al.* [18] s'est intéressée à la variation de la capacité vitale de la position assise à la position couchée (ΔCV) – qui indique une faiblesse diaphragmatique lorsque le ΔCV est supérieur à 25 % – et a montré que la faiblesse diaphragmatique représentait un facteur de risque important pour les TRS et l'insuffisance respiratoire nocturne et diurne.

Contrairement à ces études, plusieurs études [4, 9, 12, 14, 20] n'ont pas réussi à identifier des paramètres diurnes clairement prédictifs des anomalies des échanges gazeux nocturnes et/ou des TRS. L'étude de Bersanini *et al.* [21], qui est la seule étude à avoir comparé un nombre aussi important de paramètres diurnes (volumes pulmonaires, mécanique respiratoire, force des muscles, endurance des muscles, gaz du sang artériels diurnes) aux paramètres polysomnographiques et gazométriques nocturnes, n'a en effet retrouvé que de faibles corrélations, chez 52 enfants avec diverses MNM : entre la capacité vitale, la capacité résiduelle fonctionnelle, la pression maximale lors du reniflement, la pression gastrique à la toux et l'hypoxémie nocturne ; entre la $PaCO_2$ diurne, le pH diurne et l'hypercapnie nocturne ; ou entre la $PaCO_2$ diurne et l'IAH.

Ces résultats discordants peuvent être expliqués par la diversité des populations étudiées (populations constituées de différentes MNM, âge et sévérité des patients, etc.), au manque de consensus pour les différentes définitions utilisées et/ou critères de normalité choisis. De larges études sont nécessaires tout d'abord pour établir des définitions et des critères de normalité propres à la pédiatrie (hypoventilation, hypoxémie nocturnes, etc.) et comprendre les mécanismes conduisant aux TRS dans les différentes MNM, avant de pouvoir identifier et quantifier plus précisément les TRS chez ces patients. En effet, la définition d'une hypoventilation alvéolaire nocturne « cliniquement pathologique » dans une MNM n'est pas validée chez l'enfant alors que cette situation constitue un des principaux événements conduisant à une insuffisance respiratoire nocturne.

Conclusions

Devant le manque de cohérence et la discordance entre les différentes études, il apparaît indispensable d'élargir les indications d'une étude du sommeil chez les enfants neuromusculaires, tant que la pathogenèse des TRS ne sera pas clarifiée dans les différentes MNM et que la prise en charge ne sera pas standardisée selon l'atteinte neuromusculaire.

Les recommandations nationales (Haute Autorité de Santé, mai 2012) [22] et/ou internationales [3, 23, 24] n'apportent pas plus de consensus quant aux définitions à adopter ou à la place de la polysomnographie. Cependant, les enfants neuromusculaires devraient avoir au moins une fois par an une mesure de la capacité vitale en position assise et couchée, des gaz du sang à l'éveil et une oxymétrie nocturne. Une capnographie nocturne devrait être couplée à l'oxymétrie dans la mesure du possible. En fonction des résultats de ces examens, la polysomnographie se discutera au cas par cas. La mise en place d'un traitement ne devrait cependant pas être retardée, si un examen polysomnographique n'est pas accessible rapidement, dans le cas d'anomalies nocturnes patentes.

Une attention particulière devrait être portée aux patients neuromusculaires susceptibles de développer une faiblesse diaphragmatique, ce qui est le cas dans des MNM telles que les myopathies par mutation de *SEPN1*, la maltase acide, les collagénopathies 6 (dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich, myopathie de Bethlem). ♦

Are respiratory muscle testing helpful to prompt sleep studies in children with neuromuscular disease?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Arens R, Muzumdar H. Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. *Paediatr Respir Rev* 2010 ; 11 : 24-30.
2. Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187 : 1046-55.
3. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. british thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012 ; 67 (suppl 1) : i1-40.
4. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996 ; 47 : 1173-80.
5. Chokroverty S. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disorders: a condition in search of recognition. *Muscle Nerve* 2001 ; 24 : 451-5.
6. Katz SL. Assessment of sleep-disordered breathing in pediatric neuromuscular diseases. *Pediatrics* 2009 ; 123 (suppl 4) : S222-5.
7. Katz SL, Gaboury I, Keilty K, et al. Nocturnal hypoventilation: predictors and outcomes in childhood progressive neuromuscular disease. *Arch Dis Child* 2010 ; 95 : 998-1003.
8. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994 ; 49 : 157-61.
9. Manni R, Cerveri I, Ottolini A, et al. Sleep related breathing patterns in patients with spinal muscular atrophy. *Ital J Neurol Sci* 1993 ; 14 : 565-9.
10. Kirk VG, Flemons WW, Adams C, et al. Sleep-disordered breathing in Duchenne muscular dystrophy: a preliminary study of the role of portable monitoring. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 29 : 135-40.
11. Mellies U, Ragette R, Schwake C, et al. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2003 ; 13 : 123-8.
12. Suresh S, Wales P, Dakin C, et al. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. *J Paediatr Child Health* 2005 ; 41 : 500-3.
13. Barbé F, Quera-Salva MA, McCann C, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 1403-8.
14. Kotterba S, Patzold T, Malin JP, et al. Respiratory monitoring in neuromuscular disease: capnography as an additional tool? *Clin Neurol Neurosurg* 2001 ; 103 : 87-91.
15. Mellies U, Dohna-Schwake C, Stehling F, et al. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004 ; 14 : 797-803.
16. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, et al. Screening for sleep-disordered breathing in neuromuscular disease using a questionnaire for symptoms associated with diaphragm paralysis. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 400-5.
17. Toussaint M, Steens M, Soudon P. Lung function accurately predicts hypercapnia in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 2007 ; 131 : 368-75.
18. Ragette R, Weinreich G, Schwake C, et al. Diaphragmatic weakness and its impact on respiratory function in primary myopathies. *Pneumologie* 2005 ; 59 : 311-5.
19. Ragette R, Mellies U, Schwake C, et al. H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002 ; 57 : 724-8.
20. Anderson VB, McKenzie JA, Seton C, et al. Sniff nasal inspiratory pressure and sleep disordered breathing in childhood neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : 528-33.
21. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, et al. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 1206-12.
22. Haute Autorité de Santé. *Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil*. Saint-Denis : mai 2012.
23. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005 ; 28 : 499-521.
24. Royal College of Paediatrics and Child Health. *Working party on sleep physiology and respiratory control disorders in childhood. Standards for services for children with disorders of sleep physiology*. London : September 2009.

TIRÉS À PART

B. Fauroux



NEW INTERNATIONAL CALL FOR PROPOSALS IN MYOTONIC DYSTROPHY

Opening : October 15, 2015

AFM-Téléthon is pleased to announce a new international Call for Strategic Translational research projects aimed at developing **innovative therapeutic approaches** to treat Myotonic Dystrophy.

How to apply :

Please follow the proposal instructions on the AFM-Téléthon website via the link:

<http://www.afm-telethon.com/research/calls-for-proposals/current-calls-for-proposals.html>

Application deadline: December 18, 2015

► Il y a 7 ans, l'Observatoire français des dystrophies myotoniques, DM-Scope, était lancé pour améliorer la connaissance et la prise en charge des dystrophies myotoniques dont l'expression clinique extrêmement variable représente un frein pour la recherche et la prise en charge. Quel bilan d'étape peut-on formuler aujourd'hui ? Plus particulièrement, quelles catégories d'avancées des connaissances et de prise en charge sont susceptibles de bénéficier d'un tel outil ? ◀



Toute perspective d'exploitation du contenu d'une base de données à des fins épidémiologiques, de recherche biomédicale ou de prise en charge est indissociable de son niveau d'activité. Ce prérequis, largement sous-estimé, marque l'étape longue, fastidieuse et limitante pour bon nombre de projets de bases de données dans le domaine de la santé.

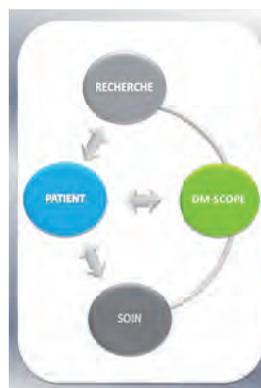
Une vaste implantation

L'Observatoire Français des Dystrophies Myotoniques est implanté dans l'ensemble des Centres de Référence et de Compétences français. Il recense et recueille les données génétiques, cliniques et socioprofessionnelles des patients adultes et enfants atteints de dystrophie myotonique (DM) de type 1 ou de type 2. À ce jour, 51 consultations de centres experts participent à la collecte des données et utilisent DM-Scope pour le suivi de leurs patients (28 consultations adultes, 23 pédiatriques) (Figure 1). Cette mobilisation a permis de dépasser le seuil de 2000 patients renseignés (n = 2312, avril 2015). DM-Scope

Vignette (Photo © Céline Dogan).

DM-SCOPE, bilan d'étape et atouts des bases de données pour les maladies neuromusculaires

Céline Dogan¹, Jack Puymirat², Guillaume Bassez³



¹Responsable réseau - Chef de projet (PhD), Observatoire Français des Dystrophies Myotoniques, Centre de Références des maladies Neuromusculaires - Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.

²Neurologue, Directeur de l'Unité de Recherche en Génétique Humaine, CHU Québec, Canada. jack.puymirat@crchul.ulaval.ca

³MD, PhD, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires GNMH, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, AP-HP et IMRB - Institut Mondor de Recherche Biomédicale, UMRS UPEC/Inserm 955, Université Paris-Est Créteil (UPEC), France. guillaume.bassez@hmn.aphp.fr

compte la plus large cohorte de patients DM au monde. Au-delà des chiffres, les personnes malades renseignées bénéficient d'un suivi multicentrique standardisé adossé aux structures d'expertise (Figure 2).

Au-delà de la « base de données »

Ce résultat d'envergure est lié non seulement à la forte mobilisation des centres experts mais aussi à une approche nouvelle du concept de la « base de données ». En effet, en complément des missions traditionnelles des bases de données, stocker et gérer les caractéristiques d'une cohorte d'individus particuliers, DM-Scope a été conçu pour proposer aux cliniciens des outils innovants avec pour but de faciliter le suivi clinique des malades. Par le biais d'une connexion sécurisée (www.dmscope.fr), le système permet aux professionnels de santé enregistrés de consulter les données collectées et offre différentes applications. Le système calcule des scores, propose l'édition de fiches synoptiques de l'atteinte clinique, des indicateurs de sévérité, facilite la visualisation graphique de l'évolution de la maladie, permet l'impression d'un compte rendu individuel de consultation, la gestion d'une cohorte locale ou régionale.

Ce concept a favorisé le recensement d'une proportion importante des patients français atteints de dystrophies myotoniques (près de 80 % selon Orphanet, mai 2014) et de pérenniser la participation des méde-

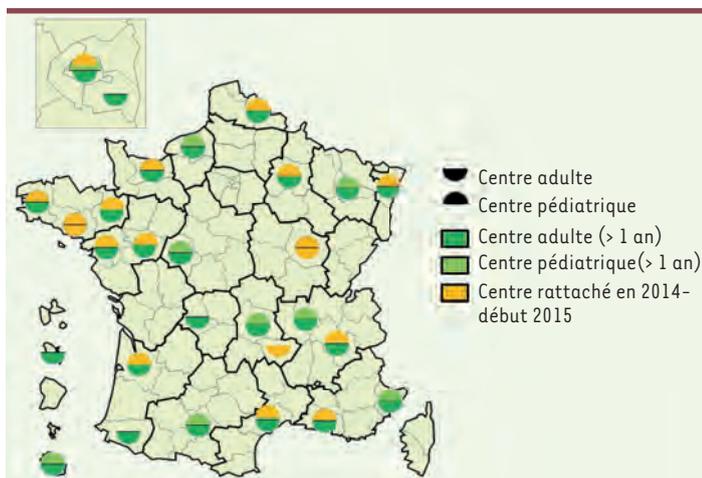


Figure 1. Consultations neuromusculaires participantes.

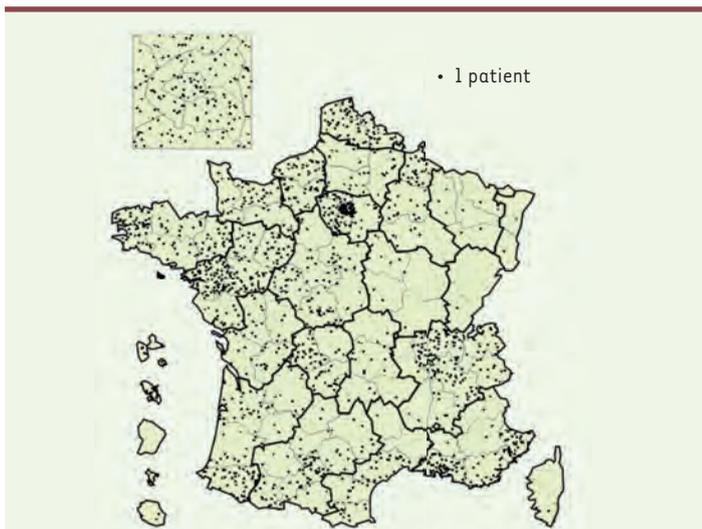


Figure 2. Répartition géographique des patients Dystrophies Myotoniques enregistrés dans DM-Scope.

cins pour actualiser les données en vue du recrutement de patients pour des projets de recherche (741 sujets suivis) (Figure 3).

Un socle pour la recherche et le soin

L'observatoire contribue, depuis 2012, à préciser le pronostic et à améliorer la prévention. Une première caractérisation des patients adultes a permis de mettre en évidence l'influence du genre sur l'expression et la sévérité de la maladie. Une description de la population pédiatrique est en cours et devrait améliorer la connaissance des profils d'atteinte clinique chez l'enfant.

DM-Scope a également facilité le recrutement de patients pour leur participation à des études de recherche clinique, qu'elles soient observationnelles (étude NATHIS-DM1 : histoire naturelle), ou interventionnelles (études DYVINE : évaluation de l'efficacité de la mise en place précoce de la ventilation assistée, OPTIMISTIC : projet européen visant à évaluer un traitement non pharmacologique par thérapie cognitive comportementale dans le traitement de la fatigue), ainsi qu'à deux projets de recherche fondamentale orientés vers l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques.

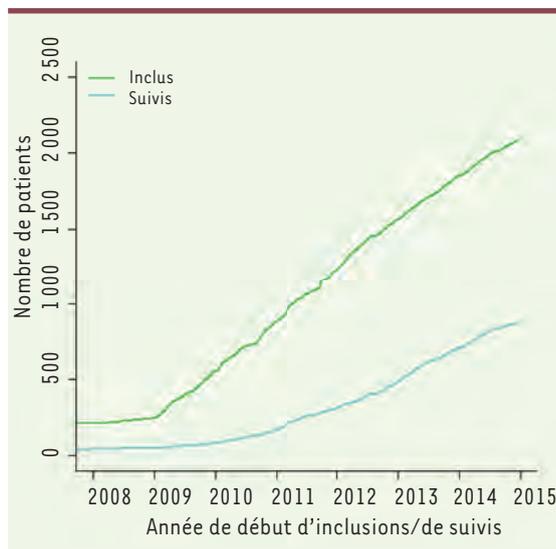


Figure 3. Nombre de patients inclus et suivis dans DM-Scope.

En somme, un observatoire tel que DM-Scope est donc une plate-forme de choix pour optimiser la prise en charge des patients atteints de dystrophies myotoniques et soutenir des projets de recherche variés émanant d'investigateurs participants au projet ou d'investigateurs tiers.

Au cœur d'une nouvelle organisation des bases de données maladies rares

Plusieurs initiatives sont à l'œuvre à l'échelon national et international avec pour but d'homogénéiser et d'optimiser le fonctionnement des bases de données. En France, au sein de la nouvelle filière neuromusculaire FILNEMUS, DM-Scope fort de son efficacité, de sa pérennité apparaît comme un bon modèle pour les projets existants ou en développement. Il répond en tout point au cahier des charges proposé par la filière pour les bases de données, matérialisé entre autres par le développement de son interface d'interopérabilité avec la prochaine base des maladies rares (BAMARA).

À l'échelle internationale, l'Observatoire, est un partenaire actif, depuis 2013, de groupes de travail internationaux sur la structuration, européenne et mondiale, des bases de données maladies rares (EPIRARE, RD-Connect). En parallèle, le projet aborde un virage international par la mise en œuvre d'un consortium franco-canadien. ♦

DM-SCOPE, an intermediary appraisal report and benefits of databases in neuromuscular disorders

LIENS D'INTÉRÊT

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

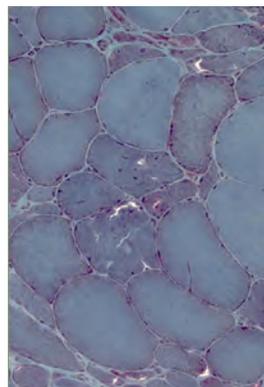
TIRÉS À PART

C. Dogan

Myopathie GNE

J. Andoni Urtizbera¹, Anthony Béhin²

► La myopathie GNE est une maladie neuromusculaire rare et de description relativement récente. Elle touche une population majoritairement d'âge adulte et se transmet selon un mode autosomique récessif. Bien que rare et universelle, elle prévaut dans la communauté juive d'origine perse installée en Israël ou aux États-Unis, dans des populations extrême-orientales (Japon et pays avoisinants) et, plus près de chez nous, en Bulgarie. Elle entraîne une faiblesse musculaire prédominant sur les extrémités (myopathie distale), touchant initialement, et de façon prépondérante, les muscles releveurs de pieds. Le terme générique de myopathie GNE fait désormais consensus et recouvre plusieurs entités précédemment décrites : la myopathie respectant le quadriceps, la myopathie à inclusions autosomique récessive (hIBM), la myopathie distale de type Nonaka (ou DMRV pour *distal myopathy with rimmed vacuoles*). Cette myopathie est due à un dysfonctionnement du gène *GNE* codant une enzyme bifonctionnelle, l'UDP-N-acétylglucosamine-2-épimérase/N-acétylmannosamine kinase. Celle-ci intervient à deux niveaux dans la voie métabolique aboutissant à la synthèse de l'acide sialique. L'acide sialique, aussi appelé acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac ou NANA en abrégé), est un monosaccharide indispensable à d'autres molécules, protéiques ou lipidiques, nécessitant des résidus sucrés à leur surface pour un bon fonctionnement. La myopathie GNE s'accompagne de lésions histologiques (vacuoles bordées) à l'intérieur des fibres musculaires. Celles-ci sont assez typiques dans un contexte clinique évocateur, mais non spécifiques et inconstantes d'un muscle à l'autre. Le diagnostic positif de la myopathie GNE repose sur la clinique, dont l'imagerie musculaire, et sur les études génétiques. Si des essais thérapeutiques prometteurs se développent actuellement pour pallier le défaut métabolique récemment mis au jour, le traitement de cette myopathie reste pour l'instant purement symptomatique. ◀



¹Praticien hospitalier, APHP, Hôpital Marin, Hendaye. Centre de Référence GNMH, Chargé de Mission, FILNEMUS, Marseille, France.

²Praticien hospitalier, Institut de Myologie CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris Est, France.

andoni.urtizbera@aphp.fr

anthony.behin@aphp.fr

Épidémiologie

La myopathie GNE répond à la définition d'une maladie rare avec une prévalence inférieure à 1 personne atteinte sur 2 000. Toutefois, les chiffres exacts d'incidence ou de prévalence de la maladie restent encore mal connus. Parmi les facteurs explicatifs, on citera le caractère récent de la description de cette nouvelle entité, le défaut de reconnaissance de ce type de myopathie par le corps médical, y compris parmi les spécialistes de pathologie neuromusculaire (les pièges diagnostiques sont nombreux dans la myopathie GNE), et enfin, les imperfections du registre international qui peine à répertorier de manière exhaustive les cas diagnostiqués dans le monde.

Concernant la prévalence, Orphanet avance le chiffre de 0,1 cas pour 100 000 habitants. Cette estimation varie toutefois sensiblement d'une zone géographique à l'autre. En France, on estime que moins d'une centaine de personnes pourraient être concernées par cette myopathie dont une quarantaine a déjà été confirmée en biologie moléculaire (Béhin, 2008). Un quart environ de ces patients vivent dans l'île de la Réunion.

La myopathie GNE est plus fréquente dans au moins cinq pays : au Japon, où elle a été décrite pour la première fois par Nonaka, en Iran, en Israël, aux États-Unis et en Bulgarie.

En Iran, aux États-Unis et en Israël, la grande fréquence des cas rapportés est liée à l'émergence et la dissémination d'une mutation ancestrale du gène *GNE* (p.Met743Thr) au sein de la minorité juive d'origine perse. De tels patients ont été diagnostiqués en Iran et dans les pays avoisinants (Ouzbékistan, Irak, Afghanistan). Une bonne partie de ces communautés juives d'origine perse a émigré vers Israël, vers la côte ouest des États-Unis, en Californie, et à New York. La même mutation a été retrouvée dans d'autres populations juives, sans lien direct avec l'Iran et installées en Syrie et en Égypte (notamment dans la minorité religieuse karaïte) (Argov 2014).

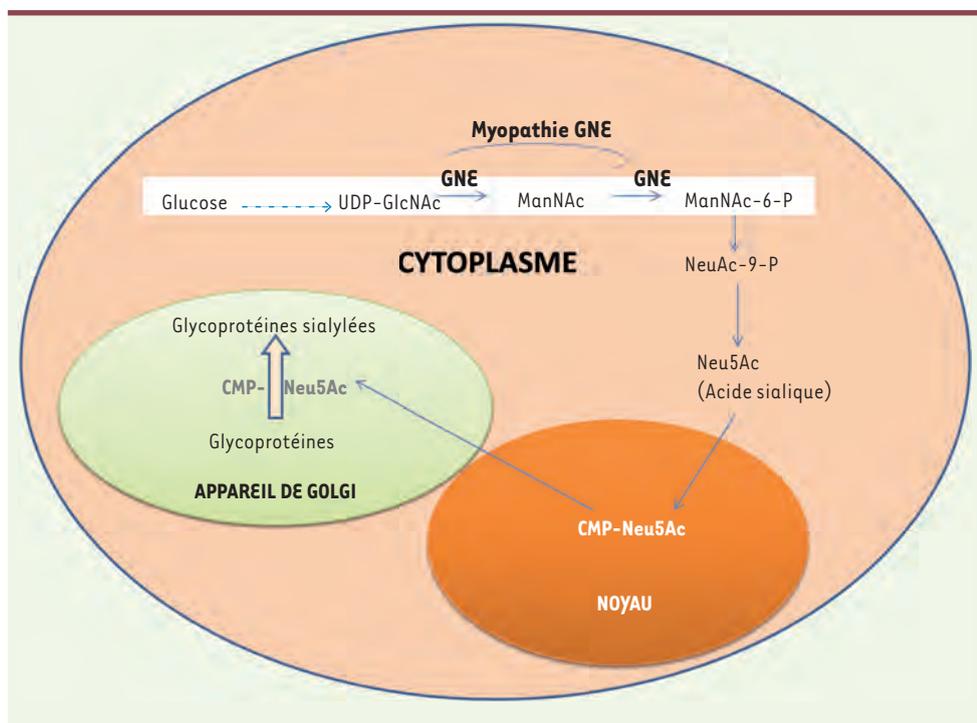


Figure 1. Biosynthèse de l'acide sialique.

autre registre, plus ancien, mis en place par une association californienne de patients (l'ARM). Au Japon, les patients sont enregistrés dans le registre national REMUDY lequel est interfacé avec le registre international. En France, les patients suivis sont également intégrés dans la base de données générale des centres de référence de maladies rares (CEMARA).

Physiopathologie

La myopathie GNE est due à des anomalies dans le

gène *GNE*. L'effet fondateur, qui daterait de 2 500 ans, a diffusé plus largement au Moyen-Orient et au Maghreb, en Tunisie notamment (Amouri, 2005), et ce dans des populations non-juives (Haghighi, 2015). Plusieurs familles ont ainsi été diagnostiquées dans des communautés palestiniennes et bédouines du Moyen-Orient établies en Israël, en Arabie Saoudite, au Yémen, et au Koweït. Un article fait état d'un isolat de patients dans une petite ville à l'est de Téhéran (Sangesar) dans une communauté de confession bahaïe (une religion établie au XIX^e siècle et dont les liens avec le judaïsme font l'objet de débats) (Khademian, 2013). Au total, plus de 300 patients seraient porteurs de la mutation p.Met743Thr à l'état homozygote, toutes origines confondues.

Le Japon, et dans une moindre mesure le nord de la Chine et la Corée, sont des pays où la myopathie GNE est également rapportée en grand nombre (200 cas recensés pour le seul Japon) (Sim, 2013 ; Zhao, 2015). En revanche, la diversité mutationnelle y est beaucoup plus grande qu'au Moyen-Orient. En Inde (Nalini, 2013), il faut distinguer la partie méridionale et celle plus septentrionale du sous-continent avec deux spectres mutationnels distincts.

En Europe, on retiendra surtout l'existence d'un *cluster* de patients découvert en Bulgarie par Ivailo Tournev au sein de la communauté Rom (Chamova, 2015). Ces derniers sont porteurs à l'état homozygote d'une mutation décrite également chez des patients indiens originaires du Rajasthan. De façon plus anecdotique, une prévalence élevée de patients a également été rapportée en Irlande du Nord et dans le Nord de l'Angleterre (Chaouch, 2014).

Un registre international de la myopathie GNE a vu récemment le jour dans le cadre d'un partenariat entre une firme pharmaceutique (Ultragenyx, basée à Novato, en Californie) et l'Alliance TREAT-NMD. Les formulaires, traduits en plus de six langues, sont remplis par les patients avec l'aide de leurs médecins. Ce registre vient s'ajouter à un

gène *GNE*. Identifié en 2001 par une équipe israélienne (Eisenberg, 2001), le gène *GNE* est localisé sur le chromosome 9 et code une protéine ayant une double fonction enzymatique : l'une de type épimérase, l'autre de type kinase, d'où son nom particulièrement complexe : UDP-N-acétylglucosamine-2-épimérase/N-acétylmannosamine kinase (ou GNE en abrégé) (Kayashima, 2002 ; Reinke, 2009 ; Tong, 2009 ; Yardeni, 2011).

La protéine contient, dans sa version longue récemment revue et corrigée, 753 acides aminés (Huizing, 2014) (Figure 2). Elle intervient dans le métabolisme de l'acide sialique, un composé essentiel qui peut être d'origine exogène (apporté par l'alimentation) ou synthétisé par l'organisme lui-même dans le cadre d'une cascade de réactions enzymatiques endogènes (Kurochkina, 2010). L'acide sialique, ou acide 5-N-acétylneuraminique (Neu5Ac), est un monosaccharide déposé, de manière active, à la surface de glycoprotéines ou de glycolipides. Ce processus appelé sialylation se produit dans le réticulum endoplasmique (Krause, 2005). La production d'acide sialique a lieu quant à elle dans le cytosol, sous le contrôle de plusieurs enzymes. Le substrat initial est le N-acétylglucosamine et dérive du glucose. Sous l'action de l'épimérase de la GNE, celui-ci est transformé en N-acétylmannosamine (ManNAc) puis, par la kinase de cette même enzyme, en acide sialique (Neu5Ac). Pour être actif et entrer dans le processus de sialylation, l'acide sialique doit ensuite être couplé à un résidu cytidine monophosphate (CMP-Neu5Ac) sous l'influence d'une synthétase située dans le noyau cellulaire. Le

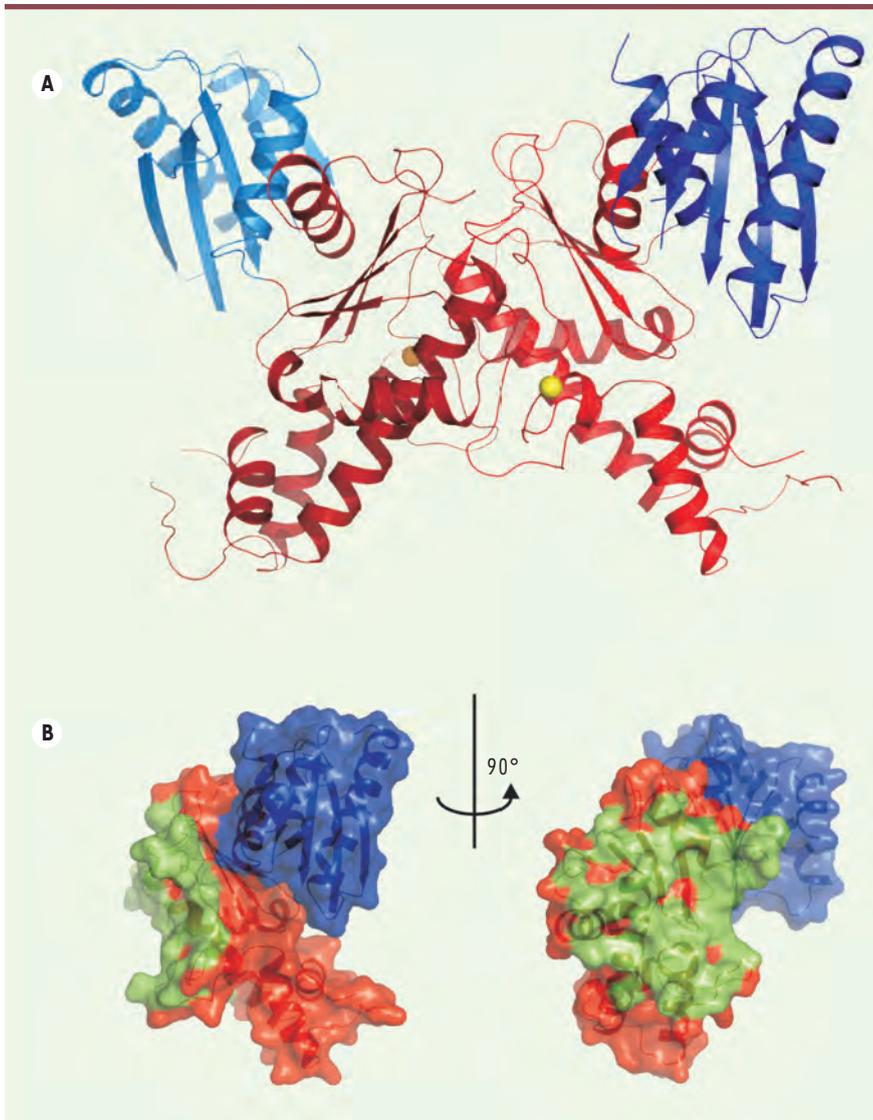


Figure 2. Image en cristallographie de la protéine GNE (© Y. Tong et al. *PLoS One*, octobre 20, 2009 - © avec l'autorisation de *PLoS One*).

loppé un phénotype non musculaire, en l'occurrence rénal (glomérulopathie sévère). Une autre souris *knock-in* contenant la mutation p.Val603Leu, prévalente au Japon, a abouti à un résultat similaire. Seule la souris *knock-in* incorporant la mutation p.Asp207Val, très présente également en Asie et mise au point par les chercheurs japonais, développe un phénotype très proche de la maladie humaine. Ce modèle *Gne*^{As-p207Val}, désormais disponible pour les chercheurs et laboratoires du monde entier, a servi et sert de base pour établir la preuve de concept de nombreux essais thérapeutiques.

D'autres modèles animaux sont aussi à l'étude, comme le poisson-zèbre, et font l'objet de travaux plus fondamentaux comme la recherche, non complètement aboutie à ce jour, des partenaires potentiels de la GNE.

Aspects cliniques

La myopathie GNE est une maladie musculaire relativement rare, vraisemblablement sous-diagnostiquée et/ou diagnostiquée tardivement. Et

cela malgré un tableau clinique et histopathologique assez évocateur. Les premiers signes apparaissent généralement à la troisième décennie, même si des débuts plus précoces (à l'adolescence) ont pu être rapportés. La présentation la plus classique est celle d'un déficit progressif des releveurs du pied, parfois unilatéral au début. L'extension aux muscles de la loge postérieure est fréquente et généralement rapide. Il est beaucoup plus rare que les membres supérieurs soient atteints en premier. La progression du processus dégénératif vers le haut aboutit plus ou moins rapidement à une atteinte proximo-distale associant steppage et dandinement caractéristiques. Ceci contraste, même à un stade très avancé de la maladie, avec le respect du volume et de la force du muscle quadricipital (Figure 3). Cette formule sémiologique inhabituelle a été à la base des premières descriptions cliniques (Z. Argov rapporte régulièrement le cas de ses

taux de CMP-Neu5Ac exerce un rétrocontrôle sur l'activité du site épimérase de la GNE (Figure 1). La GNE est exprimée dans tous les tissus mais plus particulièrement dans le foie et les muscles. Pour autant, l'activité enzymatique est variable, y compris d'un muscle à l'autre. La pathogénie de la GNE reste incomplètement connue. En cas de mutation du gène *GNE*, le taux d'acide sialique est diminué, de 30 à 60 % selon les muscles. Le lien entre cette hyposialylation et le phénotype observé, quasiment exclusivement musculaire, reste obscur. La GNE aurait possiblement d'autres fonctions au sein de l'organisme. La preuve indirecte de l'implication d'une hyposialylation dans la survenue de la maladie a été apportée par les effets, à certains égards spectaculaires, de la supplémentation en acide sialique chez l'animal. Dans un premier temps, et faute de disposer d'un mutant naturel, plusieurs modèles animaux transgéniques ont été mis au point (Malicdan, 2007). La souris *knock-out* pour le gène *GNE* s'est avérée non viable, preuve du rôle majeur de cette enzyme dans une voie métabolique primordiale. La souris *knock-in* mise au point par les chercheurs israéliens et portant la mutation humaine moyen-orientale (p.Met743Thr) a déve-



Figure 3. À l'examen clinique, la conjonction d'un déficit des muscles releveurs de pied (*foot drop*) et d'une parfaite conservation du muscle quadriceps doit faire évoquer une myopathie GNE.

propres patients d'âge mûr, pourtant en fauteuil roulant, capables de faire tenir leurs petits-enfants sur leur jambe tendue...). Une atteinte du quadriceps, d'ailleurs variable en intensité, n'est décrite que dans 5 % des cas. Quelques rares patients se présentent comme des myopathies dites des ceintures, dans lesquelles l'atteinte distale est parfois absente ou plus subtile à détecter cliniquement (Park, 2012). De tels cas n'ont pas été observés en France jusqu'à présent. L'atteinte des membres supérieurs est plus volontiers de topographie distale (déficit des mains, et notamment des fléchisseurs de doigts) et plus tardivement scapulaire (défaut d'abduction, décollement des omoplates plus rarement). Le déficit peut parfois être asymétrique.

L'atteinte cardiaque ne fait pas partie du tableau classique de la myopathie GNE. Elle a toutefois été rapportée à plusieurs reprises, notamment dans la cohorte de patients décrits en Bulgarie, sans que l'on puisse éliminer formellement une association fortuite. Un suivi cardiologique régulier des patients fait néanmoins partie des recommandations d'experts. Il en est de même pour l'atteinte respiratoire que l'on observe exceptionnellement, essentiellement chez des personnes en fauteuil roulant (Mori-Yoshimura, 2013). Dans certains cas exceptionnels, et très tardivement dans l'évolution, il a pu être noté un petit déficit au niveau des muscles du visage et de ceux du cou. Quant aux fonctions cognitives, elles sont toujours conservées, sauf trouble associé.

Histologie

Trois lésions histologiques caractérisent la myopathie GNE. Les vacuoles bordées, l'accumulation de dépôts protéiques et des inclusions filamenteuses. Les vacuoles bordées apparaissent en hématine-éosine mais surtout au trichrome modifié de Gomori. Improprement appelées « vacuoles » et donnant l'impression d'être vides en microscopie optique, elles sont en fait le reflet d'un processus d'autophagie pathologique avec accumulation de protéines. Les protéines accumulées y sont pour l'essentiel ubiquitinées et témoignent d'un phénomène d'agrégation défectueux. Ces dépôts protéiques comprennent entre autres l'alpha-synucléine, la protéine β -amyloïde, et la protéine tau (Figure 4). Les vacuoles bordées ne sont pas spécifiques et peuvent être observées dans de nombreux processus pathologiques (autres myopathies, y compris dans les myosites à inclusions) ou physiologiques (vieillesse). Elles ne prennent vraiment une valeur diagnostique que dans le contexte

clinique particulier de la myopathie GNE, à savoir celui d'une myopathie distale avec respect du quadriceps. Prédominant dans les muscles les plus atteints cliniquement, elles n'ont pas de réelle valeur pronostique. En d'autres termes, il n'existe pas de corrélation entre le nombre de fibres musculaires avec vacuoles bordées et la sévérité ou l'évolutivité de la myopathie.

Dans les vacuoles situées dans le cytoplasme et/ou à l'intérieur même des noyaux cellulaires, des inclusions de nature filamentaire sont souvent observées. En microscopie électronique, elles ont généralement 12 à 18 microns de diamètre et côtoient les agrégats protéiques. Les phénomènes inflammatoires sont très exceptionnellement notés à la périphérie des fibres musculaires, de même que les phénomènes de nécrose-dégénération (ces derniers pouvant, le cas échéant, faire discuter un processus dystrophique). Une inflammation importante avec réexpression des protéines de classe I s'observe très exceptionnellement et fait discuter des formes frontières avec les formes sporadiques, d'origine auto-immune, de myosites à inclusions.

Malheureusement, et trop souvent, la biopsie musculaire peut être prise en défaut, surtout si elle porte sur un muscle non atteint, comme le quadriceps, ou tardivement atteint comme le deltoïde. L'idéal serait de prélever un muscle fréquemment atteint comme le jambier antérieur, mais pas trop tardivement tout de même, ou bien alors un muscle gastrocnémien. L'imagerie est, dans ce contexte, particulièrement utile pour guider le geste biopsique.

Les autres examens

L'imagerie musculaire constitue aujourd'hui une aide précieuse au diagnostic de myopathie GNE (Tasca, 2012). Qu'il s'agisse d'images produites en tomographie ou en IRM, la grande sélectivité de l'atteinte musculaire apparaît au premier plan, au moins aux stades de début. En IRM, les muscles cibles (muscles

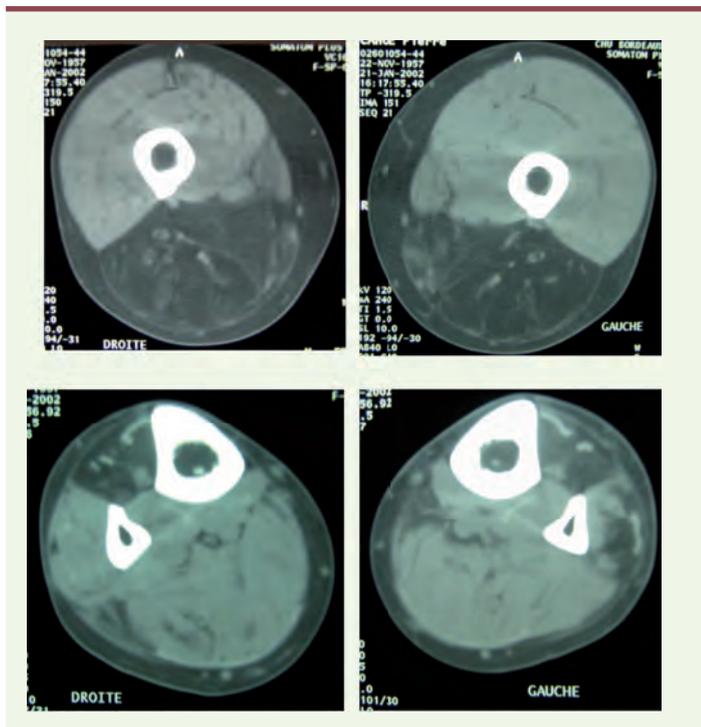


Figure 4. En imagerie (ici, un scanner musculaire), l'association d'une atteinte des muscles de la loge postérieure de cuisse et de la loge antérieure de jambe est très évocatrice de myopathie GNE.

de la jambe, notamment tibial antérieur, muscles de la loge postérieure de cuisse) se rehaussent d'abord en séquence STIR-T2, puis sont remplacés, au fil des mois ou des années, par du tissu adipeux apparaissant en hyper-signal T1 (Figure 5). On note que l'atteinte est ascendante et touche petit à petit les muscles pelviens. Dans tous les cas, le remarquable respect du quadriceps doit attirer l'attention et faire évoquer une myopathie GNE. A l'ère des essais cliniques, l'IRM peut également servir pour suivre l'évolution de la maladie (histoire naturelle) et mesurer l'effet des traitements.

Les autres examens n'ont qu'une valeur d'orientation : les taux de CPK sont inconstamment élevés (et presque toujours inférieurs à 1000 unités par litre) et l'EMG est myogène, parfois mixte, notamment à un stade précoce. Quant aux dosages sanguins ou urinaires de l'acide sialique libre, ils sont inconstamment diminués et relèvent du domaine de la recherche.

Aspects génétiques

La myopathie GNE est une maladie génétique transmise selon le mode autosomique récessif. On dénombre à ce jour plus de 160 mutations différentes du gène *GNE*, dont quatre au moins ont un caractère fondateur dans les pays ou communautés où elles ont été identifiées. Ces anomalies sont dans leur immense majorité (plus de 95 % des cas) des mutations faux-sens, homozygotes ou hétérozygotes composées. Il n'a jamais été rapporté de mutations stop à l'état

homozygote, laissant penser que celles-ci sont létales à l'état embryonnaire. Les mutations peuvent concerner indifféremment le domaine kinase ou le domaine épimérase de l'enzyme.

La liste des transcrits codés par le gène *GNE* est longue et non exhaustive (8 transcrits rapportés à ce jour dans les bases de données). Ce qui a abouti récemment à une refonte de la nomenclature en matière mutationnelle, un exon supplémentaire du gène *GNE* ayant été mis à jour. En conséquence, et à titre d'exemple, la mutation moyen-orientale p.Met712Thr est désormais référencée M743G. L'identification des mutations se fait par séquençage direct du gène. De plus en plus, le gène *GNE* est incorporé dans les panels de gènes ciblés analysés par séquençage à haut débit pour le diagnostic de pathologies musculaires de topographie distale. Plus exceptionnel, le séquençage de l'exome-entier peut également amener au diagnostic moléculaire de myopathie GNE.

En l'absence d'autre biomarqueur fiable, la découverte de mutations pathogènes du gène *GNE* reste le critère de certitude en matière de diagnostic. Il arrive, très rarement il est vrai, qu'une seule mutation sur les deux soit identifiée. Des anomalies plus subtiles du gène, y compris dans les zones introniques, doivent alors être recherchées. En France, le laboratoire de génétique du CHU de la Timone à Marseille est devenu la référence en matière de diagnostic moléculaire.

Si la pénétrance de la myopathie GNE est quasi-complète, il existe quelques très rares exceptions. Z. Argov rapporte le cas exceptionnel d'un patient israélien qui, bien qu'homozygote pour la mutation moyen-orientale, est, à 78 ans passés, toujours asymptomatique. Quant aux personnes hétérozygotes pour une seule mutation délétère, il n'y a pas de symptomatologie associée (à la différence du modèle animal correspondant chez qui la sialylation est légèrement diminuée).

Dans certains isolats génétiques où la prévalence de la maladie est très significative, le dépistage des hétérozygotes pourrait être éthiquement envisageable, notamment dans le cadre d'un conseil génétique prémarital.

Enfin, des phénomènes de transmission pseudo-dominante de la myopathie GNE ont été observés dans des communautés très endogames, notamment au Moyen-Orient, et sont souvent à la source d'une importante errance diagnostique.

Diagnostic différentiel

En regard de l'expérience française mais aussi internationale, rares sont les myopathies qui ont donné lieu à autant d'erreurs diagnostiques que la myopa-



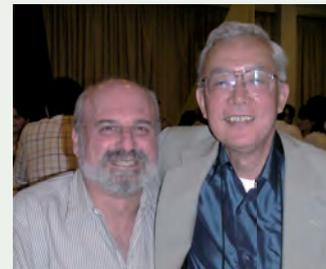
Un peu d'histoire

L'histoire de la myopathie GNE est indissociable de celle de deux myologues de renom : Ikuya Nonaka et Zohar Argov. C'est en 1981 que I. Nonaka, un des meilleurs spécialistes japonais de pathologie musculaire (appartenant au *National Center of Neurology and Psychiatry* – NCNP – de Tokyo), rapporte les trois premiers cas myopathie GNE dans deux familles distinctes. Il en déduit qu'il s'agit d'une entité nouvelle, du fait d'une topographie singulière (atteinte des muscles jambiers antérieurs) et d'une présence d'anomalies histologiques insolites, bien que non spécifiques, appelées vacuoles bordées. Il la rapporte à l'époque comme une « myopathie distale avec vacuoles bordées de transmission autosomique récessive » (DMRV pour *distal myopathy with rimmed vacuoles*). Il tient à ce qu'on la distingue d'une autre myopathie distale, également décrite quelques années auparavant par un autre japonais, Kazuo Miyoshi.

Quelques années plus tard, en 1984, une étude portant sur quatre familles d'origine juive perse présentant une myopathie autosomique récessive à vacuoles bordées de transmission autosomique récessive est publiée par Zohar Argov et son équipe de l'hôpital Hadassah de Jérusalem. Les auteurs dont les premières observations remontent à quelques années auparavant, estiment qu'il s'agit d'un nouveau type de myopathie. Ils revendiquent le terme d'« *hereditary Inclusion Body Myopathy* » (h-IBM), soit en français, la forme héréditaire de myopathie à inclusions. Ils soulignent une caractéristique très frappante à savoir le respect, même à un stade très avancé de la maladie, du muscle de la loge antérieure de cuisse (le muscle quadriceps).

Pendant plusieurs années, Japonais et Israéliens s'opposèrent sur un possible apparentement entre ces deux entités (DMRV et h-IBM). En parallèle, des chercheurs californiens, V. Askanas et A. Engel, travaillaient sur une forme très proche de l'h-IBM mais dans laquelle l'origine était clairement auto-immune. Cette forme portait l'acronyme de s-IBM (pour *sporadic Inclusion Body Myositis*) et présentait des similitudes avec les lésions cérébrales observées dans la maladie d'Alzheimer (agrégats protéiques, inclusions filamenteuses, etc.). Une théorie est même ébauchée à l'époque selon laquelle la s-IBM constituerait une sorte de maladie d'Alzheimer du muscle, l'h-IBM en représentant la variante familiale (à l'instar de ce que l'on observe aussi dans les formes familiales de maladie d'Alzheimer).

Il faudra finalement attendre 2001 et la découverte des mutations dans le gène *GNE* par Stella Mitrani-Rozenbaum, la collaboratrice directe de Zohar Argov formée à l'Institut Pasteur de Paris, pour que les phénotypes observés au Japon et en Israël soient bien réunis au sein d'une seule et même entité clinique, la myopathie GNE (cette appellation faisant désormais consensus depuis 2013).



Zohar Argov (Jérusalem, Israël) et Ikuya Nonaka (Tokyo, Japon) désormais unis pour une même et unique cause, la myopathie GNE.

thie GNE. Ceci aboutit, encore parfois de nos jours, à une errance diagnostique pouvant atteindre 30 ans chez certains patients. Beaucoup de facteurs concourent à cette constatation : le caractère parfois discret et/ou ancien de l'atteinte distale, l'absence d'antécédents familiaux, des arguments ténus en faveur d'une myopathie plutôt que d'une neuropathie, des données électrophysiologiques contradictoires, l'absence de vacuoles bordées à l'histologie, etc. L'affirmation du caractère distal du processus myopathique est une première étape importante dans la démarche diagnostique. Ceci permet de discuter, dans les cas atypiques, d'autres étiologies. La question se pose rarement concernant la myopathie distale de type Miyoshi (déficit en dysferline) ou sa variante, l'anocaminopathie (déficit en anocamine 5) : si la transmission est la même (autosomique récessive), les taux de CPK sont nettement plus élevés et la topographie de l'atteinte beaucoup plus marquée, sauf exception, au niveau de la loge postérieure de jambe. Les lésions histologiques sont aussi beaucoup plus « dystrophiques » que dans la myopathie GNE. Les autres myopathies distales à CPK normales ou peu élevées sont à considérer le cas échéant : il s'agit notamment des formes récessives de titinopathies, ou plus rarement des myopathies normalement transmises selon un mode autosomique dominant (myopathie de Welander, myopathies myofibrillaires). À un stade plus avancé, quand l'atteinte proximale des membres inférieurs devient prépondérante, on s'interrogera sur un possible diagnostic de myopathie des ceintures. L'atteinte préférentielle des loges postérieures

de cuisse se discute notamment avec une calpainopathie primitive.

Une observation fait également état d'une confusion possible avec une amyotrophie spinale de type 3.

En cas de transmission pseudo-dominante de myopathie GNE, certaines myopathies des ceintures, la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH), les myopathies myofibrillaires et certains syndromes scapulo-péroniers pourront être évoqués.

Reste le cas, au demeurant le plus fréquent, de la confusion entre une myopathie distale et une forme spinale de maladie de Charcot-Marie-Tooth de transmission autosomique récessive. Là aussi, il faut savoir évoquer une myopathie GNE au moindre doute.

Chez les personnes chez qui la maladie se déclare à un stade beaucoup plus tardif, et notamment si l'histologie révèle la présence d'infiltrats inflammatoires, certains auteurs ont pu discuter le diagnostic de myosite en général, et de myosite à inclusions en particulier.

La myopathie autosomique dominante VCP associant une formule histologique de type IBM, une maladie de Paget et une démence fronto-temporale peut faire également partie du diagnostic différentiel si les deux dernières composantes manquent au tableau et s'il s'agit d'un cas sporadique.

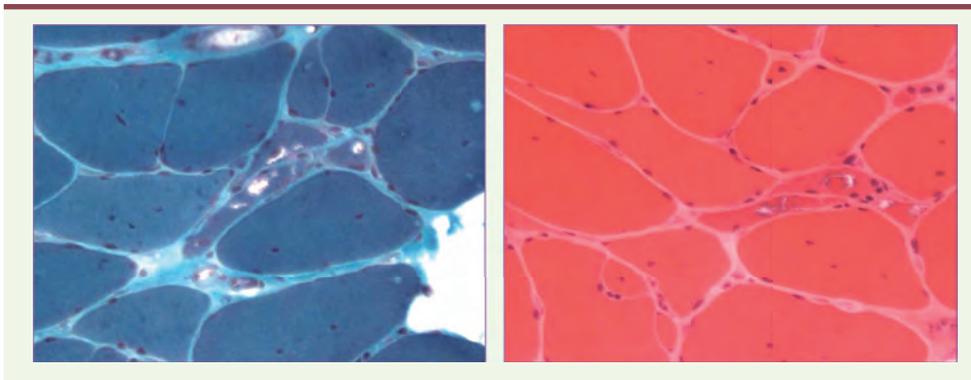


Figure 5. Images de biopsie musculaire (colorations en trichrome Gomori modifié, et en hématoxyline-éosine). Les vacuoles bordées à l'intérieur de fibres musculaires atrophiées sont, à défaut d'être pathognomoniques, évocatrices de myopathie GNE.

Dans tous ces cas difficiles, l'imagerie musculaire est très souvent d'un apport majeur, sauf à un stade très avancé de la maladie. Le recours au séquençage du gène *GNE* en est un autre, celui-ci étant relativement simple, fiable, et peu coûteux.

Recherche et essais thérapeutiques

L'histoire naturelle de la myopathie GNE reste à écrire. Une étude pilotée par le NIH américain a été lancée en 2011 et vise à mesurer dans le temps les paramètres cliniques et biologiques les plus pertinents en vue des essais thérapeutiques. Les chercheurs n'ont pas identifié à ce jour de biomarqueurs fiables et corrélant bien avec l'évolution de la maladie. Une autre étude, similaire dans ses objectifs, est en cours au niveau international, avec le soutien du laboratoire Ultragenyx.

Même si la physiopathologie de la myopathie GNE est imparfaitement comprise, le rationnel de la grande majorité des essais thérapeutiques repose actuellement sur la restauration de la sialylation à l'échelle cellulaire (Nishino, 2015 ; Yonekawa, 2014).

Pour valider cette hypothèse, et outre les études précliniques encourageantes chez les souris transgéniques (Malicdan, 2009 ; Malicdan, 2010), un premier essai a consisté à administrer des cures intraveineuses d'immunoglobulines, celles-ci étant connues pour leur concentration élevée en acide sialique. L'étude a été réalisée en ouvert au NIH en 2005 chez quatre individus avec des résultats cliniques intéressants, mais sans modification des lésions histologiques ni du taux de glycoprotéines étudiées (Sparks, 2007). Un essai plus récent au Japon a montré que l'administration orale d'acide sialique (800 mg trois fois par jour) était bien tolérée.

En 2012, un essai de phase II a été promu et réalisé par Ultragenyx. Ce laboratoire a développé une forme retard d'acide sialique permettant de contrecarrer la tendance physiologique de ce dernier à être excrété par le rein quand il est administré en excès. Réalisé en double aveugle sur une période de 6 mois, il a donné des résultats suffisamment probants pour qu'une phase III soit désormais en cours. Les doses quotidiennes utilisées étaient de 3 g et 6 g d'acide sialique retard.

Une autre approche consiste à utiliser le précurseur de l'acide sialique, le N-acétylmannosamine (ou ManNAc), pour tenter de forcer la machinerie enzymatique. L'effet s'est avéré positif avec une bonne tolérance clinique. Un premier essai de phase I avait commencé au Japon mais

avait dû être interrompu faute de production du produit (le laboratoire ayant souffert du tremblement de terre de la région du Kasai).

D'autres approches thérapeutiques existent et reposent pour l'essentiel sur l'apport du gène *GNE* sain. Un lipoplex, construction de thérapie génique associant un gène-médicament (ici le gène *GNE* sain sous le contrôle d'un promoteur CMV) et un vecteur de type liposome, a été administré pendant 13 mois à une malade âgée de 41 ans, d'abord par voie intramusculaire puis par voie intraveineuse, le tout avec une bonne tolérance clinique et biologique (Nemunaitis, 2011). L'état, déjà avancé, de la patiente, n'a pas permis de tirer de conclusion utile au niveau clinique.

D'autres études sont en cours chez l'animal, principalement dans l'équipe israélienne de Z. Argov où existe un programme de thérapie génique GNE chez l'animal (Mitrani-Rosenbaum, 2012).

Comment est organisée la recherche dans la myopathie par déficit en GNE ?

La recherche dans la myopathie GNE est particulièrement active dans les pays où la fréquence de la maladie est, pour des raisons historiques, ethniques ou religieuses, plus élevée qu'à l'habitude. C'est en Israël, au Japon et aux États-Unis, et plus particulièrement en Californie, que plusieurs équipes de laboratoire sont dédiées spécifiquement à ce type de myopathie. Les Européens sont un peu plus en retrait au niveau de la recherche fondamentale mais prennent toutes leur place dans les essais multicentriques qui se mettent en place à l'échelle internationale. Au niveau français, des chercheurs de l'Institut de Myologie (Anthony Béhin, Bruno Eymard) et du laboratoire de génétique médicale de la Timone à Marseille (Martin Krahn, Nicolas Lévy) s'intéressent de près au sujet depuis plusieurs années. Un consortium international s'est également créé, réunissant, à intervalles réguliers, chercheurs fonda-



mentalistes, généticiens, cliniciens et industriels du médicament. La dernière réunion a eu lieu en octobre 2014, en marge du congrès de la *World Muscle Society* de Berlin. ♦

SUMMARY

GNE myopathy

GNE myopathy is a rare neuromuscular disease whose description is fairly recent. It predominantly affects the adult population and is an inherited autosomal recessive disorder. Although universal and ubiquitous, GNE myopathy prevails in the Jewish community of Persian origin, living in Iran, Israel or in the United States. This condition has also been reported in great number in populations of far-East Asia (Japan and neighboring countries) and, closer to France, in Bulgaria. GNE myopathy causes muscle weakness in the extremities (distal myopathy), affecting initially and predominantly foot flexor muscles. The generic term of GNE myopathy is now fully accepted and encompasses two previously described entities: the quadriceps sparing myopathy, (also referred to as the autosomal recessive form of inclusion body myopathy (hIBM) and the Nonaka type distal myopathy (or distal myopathy with rimmed vacuoles DMRV). This myopathy is due to mutations in the GNE gene encoding a bifunctional enzyme, the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase. This enzyme plays a role at two levels in the metabolic pathway leading to the synthesis of sialic acid. Sialic acid, also known as N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac or NANA), is a monosaccharide essential to other protein or lipid molecules requiring sugar residues on their surface in order to function efficiently. GNE myopathy is characterized by histological lesions (rimmed vacuoles) within muscle fibers. They are fairly typical in a suggestive context, but non-specific and inconsistent from one muscle to another. The diagnosis of GNE myopathy is essentially based on clinical clues, including muscle imaging, and is confirmed by genetic studies. If promising therapeutic trials are being developed to compensate for this recently unveiled metabolic defect, the treatment of this myopathy remains purely supportive to date. ♦

GNE myopathy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

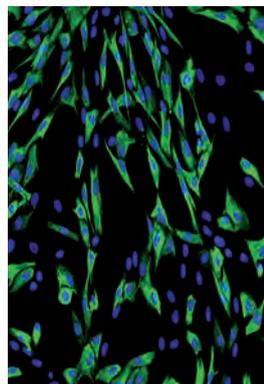
- Amouri R, Driss A, Murayama K, et al. Allelic heterogeneity of GNE gene mutation in two Tunisian families with autosomal recessive inclusion body myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 361-3.
- Argov Z. GNE myopathy: a personal trip from bedside observation to therapeutic trials. *Acta Myol* 2014 ; 33 : 107-10.
- Béhin A, Dubourg O, Laforêt P, et al. Distal myopathy due to mutations of GNE gene: clinical spectrum and diagnosis. *Rev Neurol (Paris)* 2008 ; 164 : 434-43.
- Chamova T, Guergueltcheva V, Gospodinova M, et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.1618T founder mutation. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 713-8.
- Chaouch A, Brennan KM, Hudson J, et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85 : 1359-65.
- Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 83-7.
- Haghighi A, Nafissi S, Qurashi A, et al. Genetics of GNE myopathy in the non-Jewish Persian population. *Eur J Hum Genet* 2015 May 13. doi: 10.1038/ejhg.2015.78.
- Huizing M, Carrillo-Carrasco N, Malicdan MC, et al. GNE myopathy: new name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 387-9.
- Kayashima T, Matsuo H, Satoh A, et al. Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene (GNE). *J Hum Genet* 2002 ; 47 : 77-9.
- Khademian H, Mehravar E, Urtizbera J, et al. Prevalence of GNE p.M712T and hereditary inclusion body myopathy (hIBM) in Sangesar population of Northern Iran. *Clin Genet* 2013 ; 84 : 589-92.
- Krause S, Hinderlich S, Amsili S, et al. Localization of UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase (GNE) in the Golgi complex and the nucleus of mammalian cells. *Exp Cell Res* 2005 ; 304 : 365-79.
- Kurochkina N, Yardeni T, Huizing M. Molecular modeling of the bifunctional enzyme UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase and predictions of structural effects of mutations associated with hIBM and sialuria. *Glycobiology* 2010 ; 20 : 322-37.
- Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, et al. A Gne knockout mouse expressing human GNE D176V mutation develops features similar to distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 2669-82.
- Malicdan MC, Noguchi S, Nishino I. A preclinical trial of sialic acid metabolites on distal myopathy with rimmed vacuoles/hereditary inclusion body myopathy, a sugar-deficient myopathy: a review. *Ther Adv Neurol Disord* 2010 ; 3 : 127-35.
- Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, et al. Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 84-8.
- Mitrani-Rosenbaum S, Yakovlev L, Becker Cohen M, et al. Sustained expression and safety of human GNE in normal mice after gene transfer based on AAV8 systemic delivery. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : 1015-24.
- Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK, et al. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. *Nat Med* 2009 ; 15 : 690-5.
- Nalini A, Gayathri N, Nishino I, et al. GNE myopathy in India. *Neurol India* 2013 ; 61 : 371-4.
- Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 : 385-92.
- Nemunaitis G, Jay CM, Maples PB, et al. Hereditary inclusion body myopathy: single patient response to intravenous dosing of GNE gene lipoplex. *Hum Gene Ther* 2011 ; 22 : 1331-41.
- Park YE, Kim HS, Choi ES, et al. Limb-girdle phenotype is frequent in patients with myopathy associated with GNE mutations. *J Neurol Sci* 2012 ; 321 : 77-81.
- Reinke SO, Lehmer G, Hinderlich S, et al. Regulation and pathophysiological implications of UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase (GNE) as the key enzyme of sialic acid biosynthesis. *Biol Chem* 2009 ; 390 : 591-9.
- Sim JE, Park HJ, Shin HY, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of Korean patients with GNE myopathy. *Yonsei Med J* 2013 ; 54 : 578-82.
- Sparks S, Rakocevic G, Joe G, et al. Intravenous immune globulin in hereditary inclusion body myopathy: a pilot study. *BMC Neurol* 2007 ; 7 : 3.
- Tasca G, Ricci E, Monforte M, et al. Muscle imaging findings in GNE myopathy. *J Neurol* 2012 ; 259 : 1358-65.
- Tong Y, Tempel W, Nedyalkova L, et al. Crystal structure of the N-acetylmannosamine kinase domain of GNE. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7165.
- Yardeni T, Choekyi T, Jacobs K, et al. Identification, tissue distribution, and molecular modeling of novel human isoforms of the key enzyme in sialic acid synthesis, UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase. *Biochemistry* 2011 ; 50 : 8914-25.
- Yonekawa T, Malicdan MC, Cho A, et al. Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain* 2014 ; 137 : 2670-9.
- Zhao J, Wang Z, Hong D, et al. Mutational spectrum and clinical features in 35 unrelated mainland Chinese patients with GNE myopathy. *J Neurol Sci* 2015 ; 354 : 21-6.

TIRÉS À PART
J.A. Urtizbera

Lu pour Vous

Génétique

Valérie Allamand



Centre de de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC – Inserm UMRS 974, CNRS FRE 3617, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
v.allamand@institut-myologie.org

Syndrome myasthénique congénital

Une mutation en 3'-UTR crée un site cible de microARN dans le gène *GFPT1*

Résumé

Des mutations du gène codant la glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 1 (*GFPT1*) sont responsables du syndrome myasthénique congénital des ceintures (LG-CMS). Une mutation récurrente de ce gène identifiée chez les patients atteints de ce syndrome est une transversion c.*22C>A dans la région non codante en 3' du gène (3'-UTR). Ce variant ne changeant pas la phase de lecture du gène *GFPT1*, son caractère pathogène n'a pas encore été établi. L'étude présentée ici met en évidence des taux réduits de la protéine GFPT1 dans des myoblastes en culture de patients porteurs de ce variant. Des algorithmes *in silico* ont prédit que cette mutation crée un site cible pour le microARN miR-206*. L'étude de l'expression de ce microARN jusqu'à présent inconnu confirme que le miR-206* (comme son homologue miR-206) est abondant dans le muscle squelettique. Le miR-206* réduit efficacement l'expression de constructions rapporteurs contenant le 3'-UTR muté, alors qu'il n'a aucun effet sur celles portant le 3'-UTR sauvage ou lorsqu'un inhibiteur spécifique anti-miR206* est ajouté.

De plus, le traitement par l'inhibiteur anti-miR-206* restaure de façon significative l'expression de GFPT1 dans les myoblastes de patients. Les résultats de ces travaux démontrent que la mutation c.*22C>A est bien une mutation causale et suggèrent que la formation de sites cibles de microARN pourrait être un mécanisme pathogénique pertinent dans les maladies mendéliennes. Il ne faudrait donc pas négliger des variants dans les régions 3'-UTR dans les procédures de diagnostic génétique.

Commentaire

Les microARN (miARN), dont la découverte remonte à une vingtaine d'années, sont des ARN non codants régulant l'expression des gènes, en empêchant la traduction ou en induisant la dégradation des ARN messagers. Les miARN s'associent à des séquences spécifiques dans la région 3'UTR de leurs ARNm cibles. De nombreux miARN existent et sont impliqués dans la plupart des processus biologiques et leur lien avec plusieurs pathologies, y compris le cancer, est maintenant reconnu. Certains miRNA sont spécifiquement exprimés dans le tissu musculaire, on parle de la famille des myomiR. L'étude présentée ici s'intéresse au miR-206, un myomiR exprimé uniquement dans le muscle squelettique et présent uniquement chez les vertébrés. De façon intéressante, les auteurs ont démontré qu'une mutation ponctuelle dans la région 3'-UTR du gène *GFPT1* impliqué dans les LG-CMS entraîne la création d'un nouveau site cible pour la forme minoritaire du miR-206 (dite miR-206*). Grâce à différentes approches dans des cellules myogéniques de patients, les auteurs ont mis en évidence un effet du miR-206* sur le taux de protéine GFPT1, pouvant être aboli grâce à l'utilisation d'un inhibiteur de ce micro-ARN. L'effet délétère du miR-206* s'ajoute donc à celui de la seconde mutation portée par les patients et contribue à la pathologie. Ces travaux ouvrent donc la voie à une nouvelle approche thérapeutique éventuelle pour les LG-CMS associées à *GFPT1*. Plus largement, cette étude engage à étudier avec attention les variants identifiés en 3'-UTR des gènes, lesquels sont souvent ignorés.

Vignette (Photo © Dr Anne Bigot).

RÉFÉRENCE

1. Dusl M, Senderek J, Müller JS, Vogel JG, Pertl A, Stucka R, Lochmüller H, David R, Abicht A. A 3'-UTR mutation creates a microRNA target site in the GFPT1 gene of patients with congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2015 ; 24 : 3418-26.

Dystrophies musculaires congénitales : des formes sans implication du cerveau ni des yeux liées à des mutations des gènes *DYSF*, *FKTN* et *ISPD*

Résumé

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont un groupe de maladies neuromusculaires génétiquement et cliniquement hétérogènes. Plusieurs gènes codant des protéines de la matrice extracellulaire, de l'enveloppe nucléaire, du sarcolemme ou des enzymes de glycosylation sont impliqués dans les DMC. L'important chevauchement des présentations cliniques causées par des mutations dans différents gènes représente un défi pour les cliniciens dans l'identification de l'étiologie de la pathologie de chaque patient. Le séquençage d'exome entier a été utilisé afin d'identifier la cause génétique de la DMC chez cinq patients, issus de trois familles, présentant des symptômes cliniques très similaires : une faiblesse rapidement progressive et d'apparition précoce, sans anomalies du cerveau ni des yeux. Le séquençage d'exome entier a été réalisé sur les ADN des individus atteints. L'impact fonctionnel des mutations a été étudié par immunomarquages sur les biopsies de muscle disponibles. Des mutations pathogéniques ont été identifiées dans trois gènes différents: *DYSF*, *FKTN* et *ISPD*. La mutation du gène *DYSF* entraîne l'absence de protéine dysferline dans le muscle du patient. Les mutations du gène *ISPD* altèrent la fonction de la protéine, démontrée par le défaut de glycosylation de l' α -dystroglycane dans le muscle du patient. Cette étude souligne l'intérêt des approches génomiques sans biais dans le diagnostic moléculaire des maladies neuromusculaires cli-

niquement hétérogènes, comme chez les patients de cette étude. Les résultats obtenus suggèrent que le déficit en dysferline devrait être considéré comme diagnostic différentiel des DMC à progression rapide. Ainsi, un anticorps anti-dysferline devrait être inclus dans l'étude standard par immunohistochimie des muscles de patients avec suspicion de DMC.

Commentaire

L'hétérogénéité des DMC, tant clinique que génétique, est un défi auquel sont confrontés tant les cliniciens que les laboratoires de diagnostic moléculaire. De façon générale, les informations cliniques et paracliniques orientent grandement la recherche du gène en cause. À ce jour, 28 gènes de DMC sont référencés dans la version 2015 de la table des gènes impliqués dans les maladies neuromusculaires (<http://www.musclegenetable.fr>) et la liste ne fait que croître régulièrement. L'étude présentée ici illustre le fait qu'à l'ère du séquençage haut débit, la présentation clinique des patients n'est pas un *a priori* dans l'interprétation des données de séquence. En effet, des trois gènes identifiés dans cette étude, deux étaient déjà connus comme cause de DMC (les gènes codant la fukutine et l'*ISPD*), mais associant généralement des anomalies du cerveau et/ou des yeux, ce qu'aucun des patients décrits ici ne présente. Enfin, et de façon plus surprenante, une mutation homozygote du gène codant la dysferline a été identifiée chez deux enfants d'une famille consanguine turque atteints de DMC rapidement progressive, avec des taux de créatine kinase sérique élevés et une atteinte de tous les groupes musculaires proximaux. Cette étude élargit donc le spectre des maladies impliquant ce gène, généralement plutôt tardives et lentement progressives. Les auteurs recommandent donc d'inclure l'immunomarquage de la dysferline dans le criblage des biopsies musculaires de patients atteints de DMC.

RÉFÉRENCE

1. Ceyhan-Birsoy O, Talim B, Swanson LC, Karakaya M, Graff MA, Beggs AH, Topaloglu H. Whole exome sequencing reveals *DYSF*, *FKTN*, and *ISPD* mutations in congenital muscular dystrophy without brain or eye involvement. *J Neuromuscul Dis* 2015 ; 2 : 87-92.



Tarifs d'abonnement m/s - 2015

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
3^e de couverture dans ce numéro de m/s**



Lu pour Vous

Préclinique

Jean-Thomas Vilquin



Centre de de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRS 974, CNRS FRE 3617, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

jt.vilquin@institut-myologie.org

Oligonucléotides dans le saut d'exon

Développement d'une nouvelle formulation

Résumé

L'efficacité pharmacodynamique, moléculaire et physiologique d'une nouvelle classe d'oligonucléotides antisens est étudiée et comparée aux molécules de référence dans des modèles animaux de la dystrophie musculaire de Duchenne. Administrés par voie systémique chez la souris, les tricyclo-ADN (tcADN) présentent une clairance rapide, une bonne stabilité tissulaire, sans occasionner de produits de dégradation. Leur présence est persistante dans les différents muscles des animaux après un traitement hebdomadaire chronique, leur demi-vie tissulaire pouvant être approchée de 45 jours. Dans les souris *mdx*, le saut d'exon observé est supérieur à celui obtenu avec d'autres classes d'agents, en particulier dans le diaphragme et le cœur. Et surtout, l'épissage est noté au niveau du système nerveux central, au-delà de la barrière hémato-encéphalique. La restauration protéique de la dystrophine est observée à divers niveaux dans tous ces tissus (analyses histologiques, *Western-blot*). Cette restauration se traduit par différents bénéfices physiologiques chez la souris *mdx* « classique » : normalisation de la force spécifique musculaire, augmentation de la résistance à l'exercice excentrique, abaissement des taux de créatine kinase sérique, amélioration générale des fonctions respiratoires et cardiaques, enfin normalisation de l'activité psy-

chomotrice. Ces résultats sont plus spectaculaires encore chez la souris *utr-/mdx* (dite double *KO*), où l'effet cardiaque est particulièrement important. Le traitement empêche les lourdes manifestations de la myopathie (cyphose, rétractions musculaires), et les souris traitées améliorent leur locomotion et leur comportement. Ces bénéfices sont liés à la structure des tcADN, qui ont une affinité accrue pour les ARN, une plus grande hydrophobicité, une résistance aux nucléases et à l'ARNase H. Solubles dans l'eau, les tcADN y formeraient des nanoparticules qui pourraient faciliter ou augmenter les transfections.

Commentaire

La modulation d'épissage permet l'expression de protéines, tronquées mais fonctionnelles, dans un nombre croissant d'indications. Plusieurs catégories d'oligonucléotides peuvent être utilisées à cette fin, les chefs de file étant jusqu'à présent les phosphorodiamidates morpholinos oligomères (PMO), et les 2-O-méthyl phosphorothioates. Leur efficacité moléculaire a été démontrée dans de nombreux modèles, mais les doses à utiliser pour obtenir des bénéfices physiologiques, ou qui se traduiraient par une amélioration de la qualité de vie des patients, restent importantes. Les connaissances de leurs limites permettent de concevoir d'autres types de molécules synthétiques, tels que les tcDNA. Les propriétés pharmacologiques de ces agents sont d'autant plus intéressantes qu'ils semblent efficaces à plus faibles doses, mais aussi qu'ils peuvent cibler des tissus plutôt réfractaires tels que le muscle cardiaque, ou difficiles d'accès tels que le système nerveux central, tout en passant par la voie systémique. Cette nouvelle classe d'agents permettrait donc d'obtenir une distribution polyvalente, capable de corriger les différentes facettes du déficit. Ainsi, chez les souris *mdx*, on observe en parallèle une amélioration du phénotype musculaire, du phénotype général, et un changement de comportement. Basées actuellement sur les doses et schémas employés pour les oligonucléotides de référence, les conditions d'utilisation des tcADN pourraient être encore optimisées. Des études de toxicité de ces produits devront encore être entreprises chez l'homme.

Vignette (Photo © 66627500 : Jacob ST/Fotolia.com).



RÉFÉRENCE

1. Goyenvalle A, Griffith G, Babbs A, El Andaloussi S, Ezzat K, Avril A, Dugovic B, Chaussonot R, Ferry A, Voit T, Amthor H, Bühr C, Schürch S, Wood MJ, Davies KE, Vaillend C, Leumann C, Garcia L. Functional correction in mouse models of muscular dystrophy using exon-skipping tricyclo-DNA oligomers. *Nat Med* 2015 ; 21 : 270-5.

Dystrophies musculaires

Vers une panoplie élargie de modèles animaux

Résumé

Ces derniers mois ont vu la création ou la description de nombreux nouveaux modèles animaux de maladies neuromusculaires, susceptibles d'améliorer nos connaissances de ces pathologies, et d'étudier des stratégies thérapeutiques de manière pertinente et optimisée. L'édition génique est accessible avec de bons rendements à l'aide des nouvelles catégories de nucléases, les TALEN et les CRISPR/caspases. Celles-ci ont permis de générer efficacement des modèles de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez le rat (Larcher *et al.* ; Nakamura *et al.*). Ces animaux ont une taille compatible avec nombre d'évaluations physiologiques, de systèmes d'administration et de suivi ; de plus, les signes de la DMD (faiblesse musculaire progressive, dégénérescence et régénération musculaires, atteinte cardiaque, fibrose) sont plus pertinents que ceux observés classiquement chez la souris mdx. En parallèle, l'observation ponctuelle d'un cas clinique canin est rapportée (Beltran *et al.*) et élargit la panoplie, même si dans le cas présent la lignée est perdue avec la mort de l'animal, et que son histoire naturelle est limitée. Des gros modèles peuvent être créés artificiellement, ainsi l'induction de l'amyotrophie spinale peut être obtenue chez le porc (Duque *et al.*) par l'injection intrathécale de vecteurs AAV9 contenant un shRNA inhibant le fonctionnement du gène SMN. Les animaux développent une faiblesse musculaire et une paralysie progressive liée à la perte des motoneurons. Le traitement préventif par l'administration intrathécale précoce de vecteurs AAV9 contenant le gène *SMN* humain empêche l'apparition du phénotype, et le traitement symptomatique par le même vecteur stabilise l'état pathologique. Enfin, une lignée de souris exprimant DUX4 sous contrôle de la doxycycline a été créée pour tenter d'élucider des mécanismes physiopathologiques de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH). L'expression de DUX4, portée ici par le chromosome X, étant légèrement labile, les embryons mâles développent différentes pathologies, souvent létales. Chez les survivants, après induction, l'expression de DUX4 perturbe la myogenèse. Plutôt qu'un bon modèle de la DMFSH, celui-ci peut donc s'avérer utile pour tester des approches thérapeutiques visant à contrer ou contrôler l'expression de DUX4.

Commentaire

Il y a moins de trente ans, les défauts génétiques des pathologies neuromusculaires étaient largement méconnus et l'adéquation des modèles

proposés souvent controversée. Il reste possible de continuer à décrire des modèles d'apparition spontanée. Mais les progrès impressionnants de l'édition génique, l'efficacité remarquable des nouvelles catégories de vecteurs, permettent de créer de manière dirigée des modèles permanents, inductibles ou acquis, de plus en plus précis et de plus en plus ciblés. Ces approches fournissent des modèles plus accessibles aux investigations multidisciplinaires, plus manipulables de par leur taille, plus pertinents et plus complets quant à leur proximité avec les maladies humaines. Les modèles de mutations dirigées servent à la compréhension des mécanismes physiopathologiques ou des corrélations entre génotype et phénotype. Les modèles de mutation inductible, ou de modulation acquise, s'ils ne sont pas encore parfaits, peuvent servir à analyser ou contrôler les expressions des gènes et protéines morbides ou thérapeutiques *in vivo*, et à déterminer le *timing* optimal des traitements. Naturellement, il sera nécessaire de redévelopper des outils d'étude ou d'analyse, adaptés à l'espèce animale concernée, tels que les vecteurs de transferts, les anticorps monoclonaux, les séquences codantes spécifiques... mais ces modèles pourront rendre des services inestimables aux communautés médicales et scientifiques.

RÉFÉRENCES

1. Beltran E, Shelton GD, Guo LT, Dennis R, Sanchez-Masian D, Robinson D, De Risio L. Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a Norfolk terrier. *J Small Anim Pract* 2015 ; 56 : 351-4.
2. Dandapat A, Bosnakovski D, Hartweck LM, Arpke RW, Baltgalvis KA, Vang D, Baik J, Darabi R, Perlingeiro RC, Hamra FK, Gupta K, Lowe DA, Kyba M. Dominant lethal pathologies in male mice engineered to contain an X-linked DUX4 transgene. *Cell Rep* 2014 ; 8 : 1484-96.
3. Duque SJ, Arnold WD, Odermatt P, Li X, Porensky PN, Schmelzer L, Meyer K, Kolb SJ, Schümperli D, Kaspar BK, Burghes AH. A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype. *Ann Neurol* 2015 ; 77 : 399-414.
4. Larcher T, Lafoux A, Tesson L, Remy S, Thepenier V, François V, Le Guiner C, Goubin H, Dutilleul M, Guigand L, Toumaniantz G, De Cian A, Boix C, Renaud JB, Chérel Y, Giovannangeli C, Concordet JP, Anegón I, Huchet C. Characterization of dystrophin deficient rats: a new model for Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e110371.
5. Nakamura K, Fujii W, Tsuboi M, Tanihata J, Teramoto N, Takeuchi S, Naito K, Yamanouchi K, Nishihara M. Generation of muscular dystrophy model rats with a CRISPR/Cas system. *Sci Rep* 2014 ; 4 : 5635.



**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

**Bulletin d'abonnement
3^e de couverture dans ce numéro de m/s**

Lu pour Vous Clinique

Tuy Nga Brignol¹, Christian Réveillère²



¹ AFM-Téléthon, Évry, France.
tnbrignol@afm-telethon.fr

² Psychologue
Attaché Centre de Référence
Maladies Neuromusculaires
CHU Henri Mondor, Créteil
AFM-Évry
Professeur Université Tours
creveillere@afm-telethon.fr

Atteinte des muscles linguaux dans la maladie de Pompe à début tardif

Résumé

Une équipe américaine de l'Université de Duke (Caroline du Nord) a réalisé une évaluation quantitative de la force linguale sur une période de 3 ans chez 30 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD). L'examen de la parole par évaluation perceptive a aussi été effectué pour rechercher l'existence de dysarthrie. L'âge moyen des participants était de $51 \pm 13,9$ ans. Sur le plan de la marche, 43 % (n = 13) étaient indépendants, 50 % (n = 15) déambulaient avec aide et 7 % (n = 2) en fauteuil roulant. Au moment de l'évaluation, 27 % des patients (n = 8) n'ont pas été traités par enzymothérapie substitutive (ERT), 13 % (n = 4) l'ont été pendant moins d'un an, 13 % (n = 4) pendant 1 à 3 ans et 47 % (n = 14) pendant plus de 3 ans. L'échantillon est constitué majoritairement de femmes (70 %). L'évaluation quantitative de la force linguale est effectuée avec un équipement disponible dans le commerce (*Iowa Oral Pressure Instrument*). La force de la langue a été mesurée, par au moins 3 essais répétés, en utilisant des encouragements verbaux et des périodes de repos de 30-60 secondes. La pression linguale maximale moyenne sur 3 essais a été quantifiée en kilopascals (kPa) et comparée aux valeurs publiées de référence. Les résultats ont montré une faiblesse linguale chez 80 % des patients, quantifiée en légère (29 %), modé-

rée (29 %) et sévère (42 %). Dans l'ensemble, 87 % des patients ont été diagnostiqués avec une dysarthrie quantifiée de légère à modérée. Il n'y a pas eu de cas de dysarthrie sévère. Une baisse moyenne de 6,82 kPa en force linguale a été observée en cas de sévérité de la dysarthrie. Ces données quantitatives fournissent une preuve supplémentaire de l'atteinte bulbaire chez les patients atteints de LOPD.

Commentaire

Cette étude rétrospective est basée sur l'analyse des dossiers de 30 patients atteints de LOPD ayant bénéficié d'une évaluation quantitative de la force linguale et d'une analyse de la voix entre 2009 et 2012, dans le cadre d'un suivi systématique. Les résultats ont mis en évidence l'existence d'une faiblesse des muscles linguaux. Une dysarthrie est également observée. L'implication de la causalité reste à démontrer car une faiblesse linguale (légère à modérée) est présente chez des patients ne présentant pas de dysarthrie clinique. L'intervention d'un clinicien sans *insu* pour mesurer la force linguale et déterminer l'existence et la sévérité de la dysarthrie est un facteur limitant la portée des résultats de cette étude. Toutefois, ces données permettent d'orienter des études à venir : relation entre la faiblesse linguale et le développement/l'évolution de la dysarthrie, ainsi que la dysphagie oro-pharyngienne ; étude pour déterminer la relation entre force des muscles linguaux et anatomie/structure de la langue par imagerie (IRM) ; étude du traitement par ERT sur la force linguale et l'élocution. De même, il serait justifié de réaliser des études pour déterminer s'il existe une relation entre la faiblesse des muscles de la langue (origine bulbaire) et les muscles squelettiques des membres et les muscles respiratoires. Par ailleurs, des études plus poussées pourraient mettre en évidence la présence précoce de la faiblesse de la langue, peut-être même chez des patients atteints de LOPD asymptomatiques. L'atteinte des muscles linguaux pourrait être un symptôme important à rechercher, contribuant au diagnostic précoce de la LOPD, sachant qu'une thérapie précoce par ERT donne de meilleurs résultats.

RÉFÉRENCE

1. Jones HN, Crisp KD, Asrani P, Sloane R, Kishnani PS. Quantitative assessment of lingual strength in late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015 ; 51 : 731-5

Dystrophie myotonique de type 1 (DM1) infantile et spectre autistique

Résumé

Les rares études sur la comorbidité entre DM1 et troubles du spectre autistique (TSA) donnent des résultats contradictoires. Des troubles du spectre autistique avaient été mis en évidence par une équipe suédoise (Ekström *et al.*, 2008) chez des sujets DM1, principalement dans la forme congénitale (48 % TSA ; 18/37) et plus faiblement dans la forme infantile (16 % TSA ; 3/18). Ces résultats n'ont pas été retrouvés, par deux équipes françaises (Douniol *et al.*, 2012), dont la population était uniquement composée de la forme infantile (0 % TSA ; 0/28), ni par l'étude d'Echenne *et al.* (2008) alors qu'elle comportait 53 % de forme congénitale (5 % TSA ; 1/17) et 47 % de forme infantile (0 % TSA ; 0/15). La tendance des résultats des études françaises est en accord avec une étude hollandaise plus ancienne (Steyaert *et al.*, 1997). Au final, seule l'étude d'Ekström suscite la question de la comorbidité entre DM1 dans sa forme congénitale et la présence de TSA. La population de cette étude se distingue des autres par la forte présence de déficience intellectuelle (76 % < 50). D'où la conclusion des auteurs de la présente étude : « Au vu des résultats disponibles jusqu'à présent, les patients DM1 peuvent présenter des symptômes autistiques et ces symptômes semblent être corrélés au phénotype de la DM1 (forme congénitale) et au niveau cognitif (degré de déficience intellectuelle) ».

Commentaire

La question de la comorbidité entre DM1 forme congénitale et TSA demeure complexe et suscite plus de questions que de réponses. D'apparition précoce, le TSA se traduit par deux catégories de difficultés, ne pouvant être expliquées par une déficience intellectuelle ou un retard de développement : « troubles de la communication sociale » et « comportements restreints et répétitifs ». L'étude d'Ekström *et al.* (2008) montre que si la comorbidité DM1-TSA est présente, elle est souvent associée à une déficience intellectuelle, ce qui en soi, pose une difficulté de diagnostic différentiel. Par ailleurs, outre l'aspect quantitatif (score du QI), les profils cognitifs entre DM1 et TSA comportent des différences qualitatives bien soulignées dans la présente étude (Huerta *et al.*, 2015) : (1) capacités visuoconstructives altérées et QIV>QIP dans la DM1/capacités visuoconstructives préservées et QIV<QIP dans le TSA bas niveau (QI<70) ; et (2) différence de réactivité aux interactions sociales

et vis-à-vis des objets (réponses plus adaptées dans la DM1). Ainsi, dans la DM1, si le langage n'est pas utilisé spontanément dans les relations sociales, il y a effort de réponses en cas de sollicitation et agréabilité dans la relation. Dans la DM1, l'hypotonie, l'inexpressivité du visage, les difficultés à sourire peuvent être interprétées comme de l'indifférence, de la passivité, du retrait social et être assimilées à un « tableau autistique » qui ne se vérifie pas dans le temps (Douniol *et al.*, 2009). De plus, les comportements d'automutilation et stéréotypies, de fascination pour certaines stimulations sensorielles (par exemple, regarder, toucher ou sentir les objets de façon excessive), d'hypersensibilités sensorielles (par exemple, intolérance aux bruits forts), d'immutabilité (intolérance face aux changements et situations nouvelles) ne sont en général pas présents dans la DM1. Donc le chevauchement clinique entre les deux troubles n'est que partiel, voire apparent, car l'intentionnalité des comportements est différente, la relation aux objets voire au réel également. Outre le besoin d'études complémentaires, reposant sur des observations cliniques fines, nous pouvons retenir que l'état actuel des connaissances met en avant l'intérêt de bilans précis dans le domaine cognitif, socio-émotionnel et du langage afin de poser des indications de programme de remédiation précocement.

RÉFÉRENCE

1. Huerta E, Jacquette A, Cohen D, *et al.* Forme infantile de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) et troubles du spectre autistique (TSA) : existe-t-il une comorbidité ? *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2015 ; 63 : 91-8.



**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

**Bulletin d'abonnement
3^e de couverture dans ce numéro de m/s**



> Une fois n'est pas coutume, la rubrique « Myologie dans le Monde » s'intéresse, non pas à un pays ou à une zone géographique donnée, mais à une population en particulier. Les Tsiganes ou les Roms, appelez-les comme vous voudrez, représentent environ une dizaine de millions d'individus en Europe. Cette population souvent stigmatisée et victime de persécutions, notamment à l'Est de notre Vieux Continent, paie un lourd tribut aux maladies génétiques du fait d'une forte endogamie. Dans ce contexte, les maladies neuromusculaires ne font pas exception. Elles sont fréquentes chez les Roms et souvent associées, pour certaines d'entre elles, à des mutations dites « privées ». Depuis une vingtaine d'années, un petit groupe de myologues européens s'intéresse à cette thématique, particulièrement en Bulgarie où, au-delà de la recherche académique, de réelles avancées ont pu être conduites en matière de prise en charge et de prévention. Chemin faisant, il a également été possible de confirmer l'origine géographique de ce peuple nomade et d'imaginer les modalités de ses migrations à travers le monde. <

Les ethnonymes ne manquent pas pour désigner ce groupe d'individus venu, très vraisemblablement, du nord de l'Inde : les Roms, les Tsiganes, les Gitans, les Bohémiens, les Romanichels, les Manouches ou les Gypsies, pour ne reprendre que ceux les plus communément utilisés en Europe. Beaucoup de ces termes restent péjorativement connotés. Leur grande variété illustre d'emblée l'importante diversité de cette population, diversité allant à rebours de nos préjugés en la matière. Même s'ils se revendiquent d'un peuple Rom originel, force est de constater leur grand émiettement non seulement géographique mais également culturel, religieux et linguistique.

Vignette (Photo © 79491046 : Erica Guilane-Nachez/Fotolia.com).

Myologie et minorités ethniques

Tous les chemins mènent aux Roms

J. Andoni Urtizbera¹, Hanns Lochmuller²,
Ivailo Tournev³



¹MD, Hôpital Marin, Hendaye, France.

²MD, PhD, Institute of Genetics, Newcastle, Royaume-Uni.
Prof, MD, PhD, DSc,

³Department of Neurology, Sofia Medical University, Bulgarie.

Un peu d'histoire

Il est difficile, faute de documents écrits ou de vestiges archéologiques, de retracer avec précision l'origine et la migration des premiers Roms. Ceux-ci, issus des rangs de groupes nomades du Sind (Pakistan) et du Rajasthan (Inde) auraient quitté le sous-continent indien entre le v^e et le x^e siècle, possiblement à la demande d'un roi perse. On retrouve ensuite leur trace dans l'empire byzantin aux xi^e et xii^e siècles, notamment dans les Balkans où ils se sont massivement installés avant d'essaimer, pour partie, dans le reste de l'Europe jusqu'au xv^e siècle. Trois événements plus récents sont à l'origine de phénomènes migratoires significatifs : l'abolition de l'esclavage des tziganes en Roumanie à la fin du xix^e siècle (1868), les conflits en ex-Yougoslavie dans les années 1980, puis les changements liés à l'intégration de nouveaux pays de l'Est au sein de l'Union Européenne, dont la Roumanie et la Bulgarie. L'histoire des origines des Roms reste peuplée de légendes et récits fabuleux comme la migration, jusqu'à présent jamais formellement prouvée, de tziganes en Espagne par une voie méridionale passant par l'Égypte et l'Afrique du Nord (d'où le terme de « gypsy » faisant clairement référence à l'Égypte, mais terme pouvant aussi être lié à une contrée grecque médiévale du nom de Petite-Égypte où les Roms étaient particulièrement nombreux).

Des groupes culturellement et linguistiquement très disparates

Fonctionnant au départ un peu comme les *jatis* indiennes (système de castes), les migrants roms, précisément considérés en Inde comme



Disorder	OMIM	Inheritance	Map Location	Gene	Mutation	Year	Key ref.
Limb girdle muscular dystrophy type 2C	253700	AR	13q12	SGCG	C283Y	1996	[1]
Myasthenic syndrome, congenital, type id	608931	AR	17p13	CHRNE	1267delG	1999	[2]
Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom	601455	AR	8q24	NDRG1	R148X	2000	[3]
Congenital cataracts facialdysmorphism neuropathy syndrome	604168	AR	18qter	CTDP1	IVS6 +389C>T	2003	[4]
GNE myopathy	603824	AR	9p13.1	GNE	I587T	2005	[5]
Charcot-Marie-Tooth disease, type 4C	601596	AR	5q32	SH3TC2	R1109X	2005	[6]
Hereditary motor and sensory neuropathy-Russe	605285	AR	10q22	HK1	G>C in untranslated AltT2 exon	2009	[7]

Tableau 1.

hors-castes (soit l'équivalent des *intouchables*) ont longtemps été associés à leurs métiers. Par la suite, ils ont très souvent adopté les religions, les coutumes, voire les patronymes des contrées où ils se déplaçaient ou dans lesquelles ils s'étaient fixés (comme en Espagne). D'où cette grande diversité que l'on observe y compris au niveau linguistique. Même si les Roms revendiquent, à juste titre, leur attachement à une langue commune, le romani (une langue indo-européenne dérivée du sanskrit), on ne compte pas moins de 100 dialectes roms différents avec de nombreux emprunts dans les langues du Moyen-Orient (perse, arménien, turc ou kurde). Selon Jean-Pierre Liégeois, grand spécialiste européen des tziganes, ceux-ci forment « une mosaïque de groupes diversifiés et segmentés dont aucun ne saurait représenter un autre ».

Des peuples stigmatisés, exclus et persécutés

Le passé, mais aussi le quotidien actuel, des populations roms en Europe est caractérisé par le rejet et l'exclusion. En Roumanie, l'esclavage a été la règle pendant 600 ans, jusqu'à son abolition en 1868. Près de 200 000 Roms, selon les historiens de la Shoah, ont été victimes de l'Holocauste pendant la deuxième guerre mondiale et ce, dans l'indifférence générale. Quant à l'Union Européenne, elle reste bien impuissante dans ses incitations, pourtant généreusement financées, à mieux intégrer ces populations confrontées à la montée actuelle des populismes et de la xénophobie.

Roms et maladies neuromusculaires

Dès les années 1990, plusieurs spécialistes européens de pathologie musculaire se sont faits l'écho d'une fréquence élevée de myopathies

et de neuropathies héréditaires dans la population rom. À l'époque, le focus était mis sur l'identification des gènes de maladies neuromusculaires en général et de ce point de vue, les communautés très endogames intéressaient fortement les généticiens. Parmi les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) qui firent l'objet de nombreuses études de cartographie, la sarcoglycanopathie de type gamma (LGMD 2C) a été rapportée avec une grande fréquence dans plusieurs familles roms réparties à travers toute l'Europe (Espagne, Portugal, Italie, France, Suisse, Allemagne et Bulgarie). Dans chacune de ces familles, on notait la présence, majoritairement à l'état homozygote, de la mutation C283Y du gène *SGCG* porté par le chromosome 13. Cette mutation a pu être datée et remonterait à l'an mille.

Au même moment, un groupe très actif de chercheurs et de cliniciens bulgares (Kalaydjieva, Tournev, Guergueltcheva) s'intéressaient, entre autres génopathies fréquentes dans la communauté rom, aux neuropathies sensitivo-motrices héréditaires. Suite à un remarquable travail de terrain conduit avec un neurologue anglais de renom, P.K. Thomas, leurs travaux aboutiront à la découverte de deux formes autosomiques récessives de maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT-Lom et CMT-Russe, ainsi appelées en référence aux villes de Bulgarie où elles ont été rapportées pour la première fois) et à la description d'un nouveau syndrome associant cataracte, dysmorphie faciale, retard mental et neuropathie (CCFDN) et à l'identification de trois nouveaux gènes. Dans chacune des trois entités, des mutations uniques ont été

prises en évidence (voir *Tableau 1*), preuve de leur caractère fondateur au sein de cette population si particulière. Au cours de leurs recherches, nos collègues bulgares ont également mis en évidence une mutation propre aux Roms dans la sous-unité epsilon du récepteur à l'acétylcholine. Cette mutation responsable d'un syndrome myasthénique congénital a été identifiée, grâce au concours de l'équipe de l'Institut Friedrich Bauer de Munich (Lochmüller, Abicht, Walter), dans d'autres communautés roms, notamment en ex-Yougoslavie et en Allemagne. Plus récemment, des travaux, en cours de publication, font état d'une fréquence élevée de myopathie GNE en Bulgarie (près de 50 patients, soit plus qu'en France) avec une mutation là aussi unique (I587T). Il en est de même pour un syndrome associant, au sein d'une grande famille rom hongroise, une atteinte de la corne antérieure avec hypoplasie cérébelleuse et hypomyélinisation, le tout en lien avec des anomalies du gène *EXOSC8*.

Toutes ces découvertes à travers l'Europe ont logiquement conduit à la formation d'un consortium transnational, sous l'égide et avec le soutien logistique de l'*European Neuromuscular Center* (ENMC). Sous la présidence de Luciano Merlini (Bologne), plusieurs séminaires ont ainsi réuni cliniciens et chercheurs afin d'établir des critères diagnostiques, tant cliniques que génétiques et des recommandations pour la constitution de cohortes de patients, pour la prise en charge et le conseil génétique.

Si l'inventaire des gènes de pathologies neuromusculaires semble actuellement partiellement clos, d'autres gènes ont été récemment identifiés dans d'autres pathologies neurodégénératives. C'est le cas notamment pour certaines formes d'ataxie spinocérébelleuse (mutation du gène *ANO10*).

La situation en France

En France, les équipes de Garches (Barois), de Poitiers (Rideau) et de Strasbourg (Warter) ont été particulièrement impliquées au début de la saga de la mutation C283Y, en lien avec le laboratoire de génétique de Cochin (Kaplan) et le laboratoire du Fer à Moulin (Fardeau, Tomé). Par l'entremise de Jean-Pierre Liégeois, le sociologue français dirigeant à cette époque le Centre Européen de Recherches Tsiganes à Paris, des contacts ont été établis avec les dirigeants roms français, notamment ceux de la communauté évangélique, pour essayer de sensibiliser leurs co-religionnaires (mais aussi les autres Roms) à un dépistage précoce de cette myopathie et à un conseil génétique approprié.

Outre les cas de LGMD2C, on notera qu'un patient atteint de CCFDN a été diagnostiqué à Marseille, tout comme quelques cas de HSMN-Lom dans une famille ayant migré depuis la Roumanie.

La Bulgarie, un exemple à suivre ?

Même si la population rom y reste encore majoritairement discriminée et marginalisée, des actions de santé publique innovantes et efficaces ont été conduites en Bulgarie où cette communauté représente entre 600 et 800 000 personnes, soit 9 % de la population bulgare. À l'initiative des autorités sanitaires et des myologues de Sofia et en accord avec les intéressés, des enquêtes épidémiologiques de grande ampleur



Le drapeau « officiel » de la communauté Rom adopté en 1971.



Le Consortium ENMC - Gypsies - Naarden, 2004.

se sont déroulées sur le terrain (technique du « porte à porte », échantillons sanguins) et se sont étalées sur 20 ans. Pas moins de 5 500 personnes de la communauté rom ont ainsi pu être génotypées au cours de ces différentes campagnes. Elles ont pu démontrer l'amplitude du phénomène d'endogamie et du risque génétique, particulièrement dans le domaine des maladies neuromusculaires citées plus haut.

En quelques années, 170 médiateurs de santé issus des rangs de la communauté rom ont été formés à travers tout le pays et font désormais le lien avec les structures sanitaires en place, qu'il s'agisse d'actions de prévention ou de conscientisation dans le domaine de la santé. Des études plus ciblées sur les pathologies neuromusculaires citées plus haut ont également permis d'identifier des sous-groupes roms très à risque et dans lesquels la fréquence des hétérozygotes peut atteindre jusqu'à 20 %. On notera enfin que près de 75 diagnostics prénataux ont été réalisés pour les seules maladies neuromusculaires (dont l'amyotrophie spinale infantile) dans cette population-cible.

Retour aux racines

La question de l'origine des roms est toujours restée prégnante au cours de ces travaux de recherche. L'hypothèse, assez simpliste il est vrai, que nous formulions était que de telles mutations pathogènes devraient se



Rocco (atteint de LGMD 2C), sa famille et une partie du Consortium International « Gypsy Genetic Heritage » (où l'on reconnaîtra pêle-mêle M. Yanes, M. Jeanpierre, J.-P. Liégeois, D. Récan, L. Kalaydjieva, F. Leturcq, J.-C. Kaplan, L. Merlini, F. Piccolo) (photo prise en 1998).

retrouver chez des patients diagnostiqués et vivant en Inde. Grâce aux contacts établis avec nos homologues de Mumbai (Khadilkar), Delhi (Kalra), Bangalore (Nalini) et Chennai (Vishwanathan), notre quête a été en partie couronnée de succès. À ce jour et sous réserve d'inventaire, un lien formel n'a pu être établi que pour deux pathologies seulement : le syndrome myasthénique congénital avec mutation du gène *CHRNE* (patients identifiés en Inde du Sud [Vishwanathan]) et plus récemment, la myopathie GNE (mutation fondatrice p.Ile587Thr bulgare identifiée dans deux familles originaires du Rajasthan [Khadilkar] portant la même mutation I587T que les patients tziganes identifiés en Bulgarie et génotypés à l'aide du laboratoire allemand d'Essen [Cirak, Voit]). Pour les autres pathologies (LGMD2C, HSMN-L, HSMN-R ou CCFDN), on peut faire l'hypothèse que l'événement mutationnel fondateur s'est produit soit après la migration des roms hors du sous-continent indien, soit que ces maladies neuromusculaires ne sont pas encore suffisamment reconnues et donc diagnostiquées là-bas. Chaque fois que possible, les mutations ont pu être datées à l'aide d'une analyse des haplotypes.

Des défis en grand nombre

De nombreux défis attendent les Roms tout comme les chercheurs et cliniciens qui se préoccupent de leur sort. Outre l'enjeu sociétal déjà cité et sans doute prioritaire, l'importance de l'endogamie et des maladies génétiques passent par l'éducation, la prévention et la diffusion des connaissances.

D'un point de vue plus académique, plusieurs travaux de recherche seraient à mener. Le travail d'inventaire des maladies neuromusculaires chez les populations roms reste à faire ou à parfaire dans les pays proches de la Bulgarie, particulièrement en Roumanie et en Turquie et au-delà en Iran (terre de passage obligatoire où subsistent quelques groupes roms nomades du nom de Zargars). En Roumanie, les Roms sont



Une fratrie rom de l'Europe de l'Est atteinte d'un syndrome myasthénique congénital de type Ia.

encore très nombreux (jusqu'à 2 millions). Des premières études avaient été conduites en collaboration avec l'équipe italienne de Bologne (Merlini), mais n'ont pas été aussi abouties et productives qu'en Bulgarie.

On pourra également s'intéresser aux deux extrémités des trajectoires migratoires. L'Inde commence à se doter d'outils diagnostiques performants en matière de génotypage. Il est vraisemblable que d'autres malades indiens seront porteurs des mutations roms déjà décrites. Restera aussi à retracer le parcours en Inde des Roms originels. Ceux-ci ont en Inde plusieurs appellations : Lovaris, Lambadis, Pandjaras. Tous ne sont pas partis vers l'Ouest, loin s'en faut. Ils ont essaimé dans le reste de l'immense territoire indien où ils restent, eux aussi, largement stigmatisés. Il nous faudra regarder aussi vers l'Ouest mais au-delà de l'Europe, car un nombre non négligeable de Roms ont émigré vers le Nouveau-Monde (souvent contraints et forcés, il faut le dire).

La question des essais thérapeutiques se posera aussi à un moment ou un autre. Nous pensons particulièrement à la myopathie GNE où le fort contingent bulgare pourrait idéalement avoir accès à la supplémentation en acide sialique retard en phase de test. ♦

Myology and ethnic minorities: all roads lead to the Roma

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

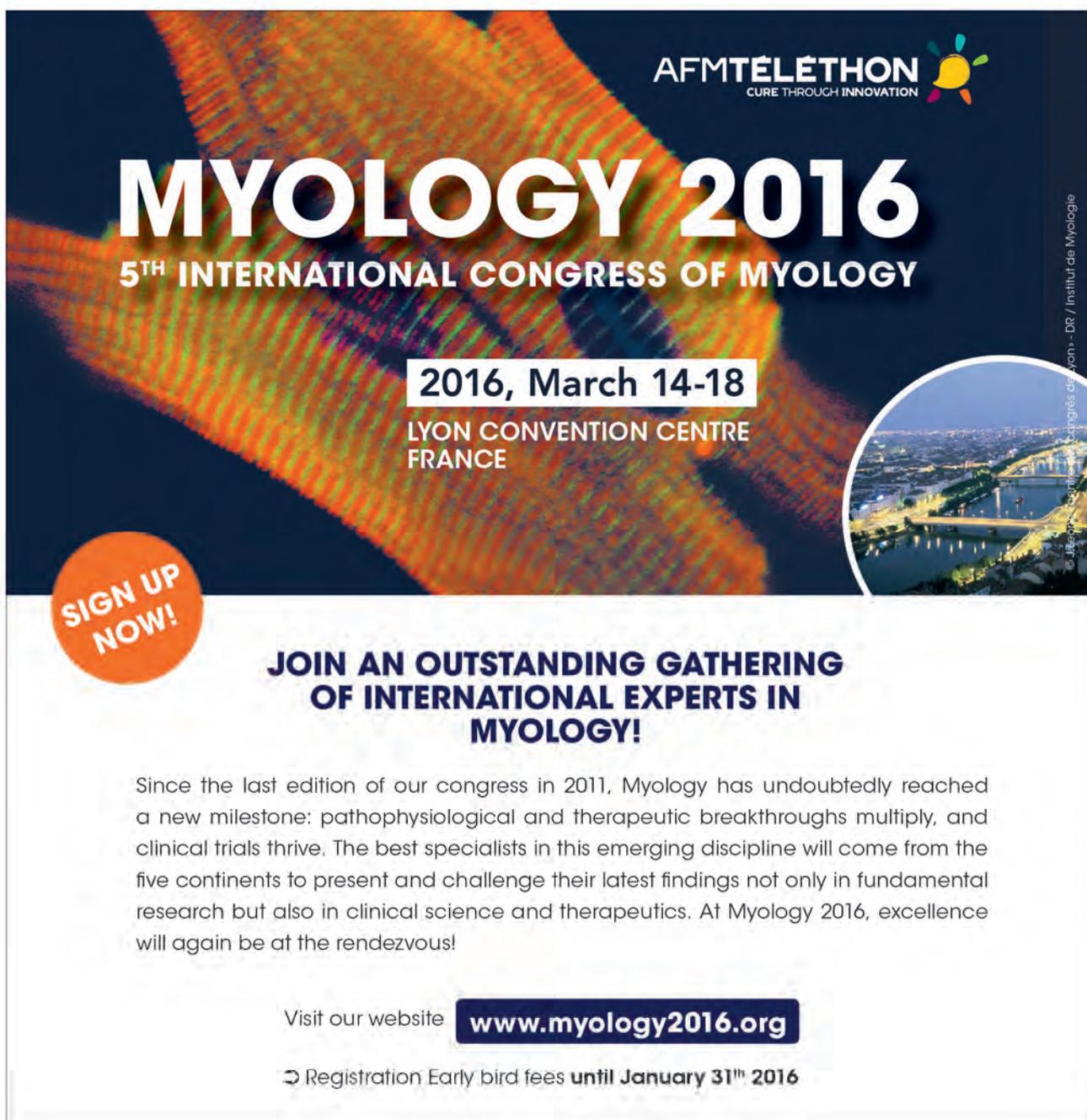
1. Piccolo F, Jeanpierre M, Leturcq F, et al. A founder mutation in the gamma-sarcoglycan gene of Gypsies possibly predating their migration out of India. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 2019-22.
2. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, et al. A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999 ; 53 : 1564-9.

RÉFÉRENCES

3. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 47-58.
4. Varon R, Gooding R, Steglich C, et al. Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat Genet* 2003 ; 35 : 185-9.
5. Cirak S, Tournev I, Herrmann R, et al. An autosomal recessive distal myopathy with cardiac involvement due to missense mutations in the kinase domain of the UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) gene. *Neuropediatrics* 2005 ; 36-V3 (Congress abstract).
6. Gooding R, Colomer J, King R, et al. A novel Gypsy founder mutation, pArg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *J Med Genet* 2005 ; 42 : e69.
7. Hantke J, Chandler D, King R, et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy-Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet* 2009 ; 17 : 1606-14.
8. Chamova T, Guerguelcheva V, Gospodinova M, et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 713-8.

TIRÉS À PART

J.A. Urtizberea



The poster features a background of colorful, abstract, fiber-like structures in shades of orange, red, and blue. In the top right corner, the AFMTELETHON logo is displayed with the tagline 'CURE THROUGH INNOVATION'. The main title 'MYOLOGY 2016' is prominently shown in large white letters, followed by '5TH INTERNATIONAL CONGRESS OF MYOLOGY'. Below this, the dates '2016, March 14-18' and the location 'LYON CONVENTION CENTRE FRANCE' are listed. A circular inset image shows a night view of a city with lights reflecting on water. A vertical text on the right edge reads '© J. Kalaydjieva - Congrès de Lyon - DR / Institut de Myologie'. In the bottom left, an orange circle contains the text 'SIGN UP NOW!'. The central text reads 'JOIN AN OUTSTANDING GATHERING OF INTERNATIONAL EXPERTS IN MYOLOGY!'. Below this, a paragraph describes the congress's focus on pathophysiological and therapeutic breakthroughs. At the bottom, it provides the website 'www.myology2016.org' and states that registration early bird fees are available until January 31st, 2016.

AFMTELETHON
CURE THROUGH INNOVATION

MYOLOGY 2016

5TH INTERNATIONAL CONGRESS OF MYOLOGY

2016, March 14-18
LYON CONVENTION CENTRE
FRANCE

SIGN UP NOW!

JOIN AN OUTSTANDING GATHERING OF INTERNATIONAL EXPERTS IN MYOLOGY!

Since the last edition of our congress in 2011, Myology has undoubtedly reached a new milestone: pathophysiological and therapeutic breakthroughs multiply, and clinical trials thrive. The best specialists in this emerging discipline will come from the five continents to present and challenge their latest findings not only in fundamental research but also in clinical science and therapeutics. At Myology 2016, excellence will again be at the rendezvous!

Visit our website www.myology2016.org

➔ Registration Early bird fees **until January 31th 2016**

► Les anomalies des protéines de l'enveloppe nucléaire sont responsables d'affections musculaires, cardiaques, nerveuses, du tissu adipeux et de vieillissement prématuré (*Cahiers de Myologie*, 2010 ; 3 : 24-33). Depuis 2000, le réseau français « des dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire » organise une réunion annuelle. La 14^e édition a été organisée conjointement avec le « réseau italien des laminopathies ». Cette 1^{re} réunion franco-italienne consacrée à ces affections a été l'occasion d'interactions fructueuses entre divers acteurs de la recherche fondamentale et clinique travaillant sur ces maladies génétiques rares. ◀

La première réunion franco-italienne des laminopathies et autres pathologies liées à l'enveloppe nucléaire s'est tenue à l'Hôpital de La Timone à Marseille, les 15 et 16 janvier 2015. Cette réunion organisée par Annachiara De Sandre Giovannoli et Nicolas Lévy et les responsables des réseaux italiens et français, respectivement Giovanna Lattanzi (Bologne) et Gisèle Bonne, France Leturcq et R. Ben Yaou (Paris), s'est déroulée sur deux jours en présence de 108 participants français et italiens, mais également portugais et espagnols. La première journée destinée aux scientifiques a porté sur les développements récents des recherches précliniques et cliniques, alors que la deuxième journée ouverte également aux patients et à leurs familles a abordé les approches thérapeutiques en cours de développement ainsi que les registres et les bases de données.

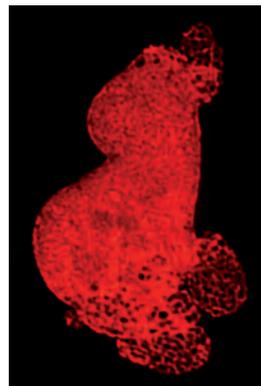
Laminopathies : recherche préclinique

Après la présentation des objectifs et organisations respectifs des réseaux italiens et français, la session portant sur les recherches précliniques a débuté par un tour d'horizon des mécanismes impliqués dans le vieillissement normal et pathologique (Carlos Lopez-Otin, chercheur à l'Université d'Oviedo, Espagne), suivi d'un exposé sur divers modèles

Vignette (images de noyaux normaux de fibroblastes humains et anormaux en présence de mutation des lamines A/C - © Gisèle Bonne).

Première réunion franco-italienne des laminopathies et autres pathologies liées à l'enveloppe nucléaire

Rabah Ben Yaou^{1,4}, Annachiara De Sandre-Giovannoli², France Leturcq^{1,3}, Nicolas Lévy², Gisèle Bonne¹



¹Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, Inserm UMR974, CNRS FRE3617, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, Paris, France.

²Aix Marseille Université, Inserm, GMGF UMR_S 910 & Département de Génétique Médicale et de Biologie Cellulaire, Hôpital d'enfants de la Timone, AP-HM, Marseille, France.

³APHP, GH Cochin, laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, Paris, France.

⁴AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris-Est, Paris, France.

cellulaires dérivés de cellules de patients atteints de laminopathies. Parmi eux, des cellules souches pluripotentes induites (*iPS cells*) dérivées de patients présentant une progéria de Hutchison-Gilford ont été

utilisées pour la mise en place de preuves de principes : l'un pour un modèle de criblage de molécules pharmacologiques à haut débit présenté par Xavier Nissan (I-Stem, Évry) ; l'autre pour l'étude de la différenciation vers le lignage musculaire lisse vasculaire présenté par Lino Ferreira (Université de Coimbra, Portugal). L'utilisation de précurseurs myogéniques issus de biopsies musculaires cultivées en 3D a été présentée par Catherine Coirault (Centre de recherche en Myologie, Paris) comme modèle permettant d'étudier des défauts de mécano-sensibilité. Des travaux basés sur l'exploration *in vivo* des différents modèles animaux ont également été présentés, avec un focus sur l'atteinte cardiaque et l'atteinte hypothalamique observées respectivement chez deux modèles murins de laminopathies et présentés par Antoine Muchir (Centre de Recherche en Myologie, Paris) et par Claudia Cavadas (Université de Coimbra, Portugal).

De nouvelles approches thérapeutiques des laminopathies ont été ensuite abordées, avec entre autres : l'inhibition de la production de progérine dans les vieillissements prématurés par Camilla Pellegrini (Bologne, Italie) : la clairance augmentée de la progérine par Karim Harhour (Inserm UMRS 910, Marseille) ; le trans-épissage dans les laminopathies du muscle strié par





Figure 1.

Feriel Azibani (Centre de recherche en Myologie, Paris) et des traitements à base de Metreleptin ou d'inhibiteurs de la protéase dans les lipodystrophies partielles, formes de laminopathies touchant le tissu graisseux, par Camille Vatié et Corinne Vigouroux (Inserm UMRS 398, Hôpital Saint-Antoine, Paris). L'exploration de nouveaux biomarqueurs a fait l'objet d'une session spécifique avec la caractérisation des altérations de la dynamique chromatinienne et des profils de cytokines par l'équipe de Giovanna Lattanzi (Bologne, Italie) et la dérégulation de micro-ARN par Patrice Roll (Inserm UMRS 910, Marseille).

Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss : recherches précliniques

La première journée a également été l'occasion de revenir sur les formes liées à l'X de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, dues à des mutations des gènes codant l'émerine et la protéine FHL1. Isolin Herra, doctorante de l'équipe de biologie structurale de Sophie Zinn-Justin (CEA, Saclay) a présenté l'impact de l'oligomérisation de l'émerine sur les interactions entre lamines et actine. Esma Ziat, doctorante dans l'équipe de Gisèle Bonne (Institut de myologie, Paris) a présenté l'étude des différentes isoformes de FHL1 au cours de la différenciation myogénique dans les contextes normal et pathologique.

Recherche clinique des pathologies de l'enveloppe nucléaire

Plusieurs sujets de recherche clinique concernant ces affections ont été abordés. Une mise à jour des aspects cliniques observés dans les émerinopathies a été présentée par France Leturcq (Hôpital Cochin, Paris) et Rabah Ben Yaou (Institut de myologie, Paris). Lorenzo Maggi (Milan, Italie) a rapporté l'expérience du réseau italien sur une grande cohorte de patients atteints de laminopathies musculaires et cardiaques. Nicola Carboni (Nuoro, Italie) a, quant à lui, insisté sur l'imagerie musculaire et son intérêt dans le diagnostic précoce de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss. Saida Ortolano (Vigo, Espagne) a détaillé les aspects cliniques observés dans une famille atteinte d'une forme de myopathie des ceintures liée à des mutations de la transportine 3, protéine de l'enveloppe nucléaire récemment identifiée. Enfin, Marie-Christine Vantghem (CHU de Lille) a présenté une étude sur l'évaluation de l'irisine chez des patients souffrant de lipodystrophie partielle.

Le deuxième jour en présence des patients et leurs familles, après une présentation de la grande diversité clinique et génétique de ces affections par Raoul Hennekam (Université d'Amsterdam, Pays-Bas), les divers volets de la prise en charge de ces maladies ont été abordés. Les formes congénitales de dystrophie musculaire liées aux lamines A/C sont particulières par leur sévérité. Susana Quijano-Roy (Hôpital Raymond Poincaré, Garches) en a détaillé la présentation clinique et les traitements actuellement disponibles. Guiseppe Boriani (Milan,

Italie) a rappelé les principes de la prise en charge cardiologique de ces affections à la lumière des dernières connaissances moléculaires et l'utilité de la mise en place précoce de dispositifs intracardiaques de type *pacemaker* et défibrillateur automatique implantable. Corinne Vigouroux a montré les résultats préliminaires d'un essai thérapeutique par la leptine dans une cohorte de patients atteints de lipodystrophie liée aux lamines A/C. Annachiara De Sandre-Giovannoli (Inserm UMRS 910, Marseille) a, quant à elle, décrit les travaux de préparation du futur essai clinique utilisant une approche antisens dans les syndromes de vieillissement prématuré liés à l'accumulation de progérine. Enfin, Luigi Ravagnan a exposé la politique actuelle de la Fondation Maladies Rares pour le soutien de la mise en place d'essais thérapeutiques dans les maladies rares.

Registres et bases de données

Après une table ronde qui a laissé libre cours aux échanges entre médecins, chercheurs, patients et association de patients, la réunion a été clôturée par une session dédiée aux registres et bases de données. Gaëlle Blandin de l'équipe de Christophe Bérout (Inserm UMRS 910, Marseille) a rappelé l'utilité des registres de patients comme outil rassemblant en un lieu unique des données cliniques, moléculaires et épidémiologiques de patients. Sara Benedetti (Milan, Italie) a présenté les aspects cliniques des cardio-laminopathies avec comme perspective la mise en place d'un registre dédié. David Araujo-Vilar (Santiago de Compostela, Espagne) a détaillé le fonctionnement du consortium européen ECLIP dédié aux lipodystrophies. Enfin, Gisèle Bonne a décrit l'observatoire français des patients atteints de laminopathies et émerinopathies (OPALE) et a évoqué la possibilité de mettre en place un registre franco-italien.

Conclusion

En conclusion, ces deux journées très riches en échanges et discussions, il est envisagé d'organiser non seulement une deuxième réunion conjointe des réseaux français et italiens, mais aussi d'ouvrir ces réunions plus largement à nos autres collègues européens, notamment ceux de la péninsule ibérique déjà bien représentés lors de cette première édition. Nul doute que cette première édition sera la première d'une longue série, tant le champ des laminopathies et des maladies de l'enveloppe nucléaire est riche, varié et en perpétuelle évolution. ♦

First Italo-French meeting on laminopathies and other pathologies related to the nuclear envelope

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

G. Bonne

► Une preuve de concept (en anglais POC ou *Proof of concept*) est la validation expérimentale d'une hypothèse de travail afin d'en démontrer le bien-fondé. Dans le contexte qui nous occupe ici, il s'agit de la démonstration au laboratoire de la validité d'une hypothèse de stratégie thérapeutique. ◀

Un retard thérapeutique qui mérite réflexion

Au cours des trois dernières décennies nous avons vécu une véritable explosion des connaissances concernant l'étiologie primaire des maladies monogéniques. En ce qui concerne les maladies neuromusculaires le premier gène a été identifié en 1986 [1] ; fin 2014, 406 gènes différents étaient recensés [2]. Pourtant les bénéfices thérapeutiques escomptés se sont longtemps fait attendre. Au moment où ils commencent à être engrangés [3], et avec un recul de près de 30 ans, il est important d'analyser les causes de ce décalage, source d'une légitime impatience de la part des malades, de leurs familles, de leurs médecins. Ce sujet n'a jusqu'à présent donné lieu à aucune réflexion approfondie. Il devrait pourtant intéresser les épistémologistes et les historiens de la médecine. Pour les sensibiliser je les incite à comparer les deux extraits suivants publiés à vingt-six ans d'intervalle.

• En 1989, trois ans après sa mémorable découverte du gène *DMD* [2], Lou Kunkel exprimait ainsi son optimisme « *As the normal function of dystrophin is determined, more accurate clinical diagnosis of DMD and BMD should result and potential approaches to therapy should be designed* » [4].

• En mars 2015, on pouvait lire ceci en guise de conclusion d'une revue générale sur l'intérêt des modèles animaux : « *Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a progressive muscle-wasting disorder... Currently, there is no cure. A highly promising therapeutic strategy is to replace or repair the defective dystrophin gene by gene therapy... After ~30 years of development, the field has reached the*

Clin d'œil du Dinosauré émérite

L'enfer du génothérapeute est pavé de POC

Jean-Claude Kaplan



Institut Cochin,
Faculté de Médecine Paris
Descartes, Paris, France.
jeanclaude.kaplan@gmail.com

stage at which the results in mdx mice can be validated and scaled-up in symptomatic large animals... » [5].

La confrontation de ces deux déclarations introduit le sujet traité ici.

Trop de POC, pas assez de POT [6]

En trente ans les publications apportant la démonstration expérimentale du bien-fondé de telle ou telle hypothèse thérapeutique découlant directement de la connaissance d'un gène muté se sont accumulées. Ces preuves de concept sont obtenues d'abord *ex vivo* dans des cellules en culture, puis *in vivo* dans des modèles animaux où le défaut biologique est corrigé soit localement, soit dans l'organisme entier. Cette pléthore de publications reflète l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour les objectifs thérapeutiques. D'emblée et longtemps les efforts ont porté sur la seule stratégie de thérapie génique consistant à corriger le défaut par supplémentation grâce au transfert d'ADN codant tout ou partie du gène défectueux, enrobé dans un vecteur viral [7]. En privilégiant cette stratégie les chercheurs n'avaient pas encore conscience de la nature et du nombre des obstacles que cette approche entièrement nouvelle comportait [8]. Au fil des années la formule simpliste de « gène médicament » qui était proposée dans les années 1990 s'est avérée être un leurre voire un slogan tant est essentielle la dissemblance entre un gène et un médicament.

Les stratégies et les cibles thérapeutiques se sont peu à peu diversifiées [9] passant de la *thérapie génique* par transfert de gène aux

Vignette (Photo © Dinosauré_Fotolia_3993924-V).



thérapies post-géniques où l'on intervient au niveau de la maturation de l'ARN messenger (saut d'exon par oligonucléotides antisens ou AON) [10] ou de sa traduction (translecture des mutations non-sens). Dans ces deux derniers cas, il s'agit de thérapies allèles-spécifiques à l'origine du concept de *médecine personnalisée* [11].

Parallèlement se sont développées les stratégies de cytogénéthérapie où des cellules souches du malade sont d'abord corrigées *ex vivo* puis réimplantées avec l'espoir d'un repeuplement du tissu cible [12]. Enfin, avec un certain retard, et à la lumière de l'effet indéniable de la corticothérapie sur le ralentissement du processus dystrophique dans la myopathie de Duchenne, on s'est orienté vers la recherche de molécules agissant sur les nombreuses cibles périphériques de la cascade physiopathologique [13, 14].

Les goulots d'étranglements se situent au-delà des POC

La preuve de concept obtenue au laboratoire est une étape incontournable mais non suffisante. Elle doit être suivie par une validation clinique avec ses quatre phases [15], sous le contrôle de l'ANSM [16]. Le processus est d'une lourdeur extrême, car il réclame une organisation multidisciplinaire et des subsides qui dépassent les forces et la compétence de l'équipe qui a produit le POC. Le relais doit être pris soit par les associations de malades [17], soit par des sociétés privées à capital risque de type *start-up*, voire par des firmes pharmaceutiques de stature internationale. Au cours de ce parcours il faudra avoir franchi toutes les étapes de la pharmacovigilance, préparé des lots du produit à administrer conformes à la sécurité sanitaire, et en quantité suffisante, ce qui réclame une expertise particulière et des moyens considérables lorsqu'il s'agit de vecteurs viraux. Il faudra avoir constitué des cohortes de volontaires, disposer d'outils performants pour vérifier l'innocuité, le bénéfice thérapeutique, la signification statistique des résultats. L'ensemble du processus est coûteux en temps et en argent et bien que l'objectif poursuivi n'ait pas de prix au point de vue éthique, il ne concerne qu'un marché très étroit [18]. C'est pourquoi il a fallu que les associations de familles s'unissent au niveau international et fassent un intense lobbying pour obtenir des financements supranationaux [19]. Enfin les protocoles doivent pour chaque phase avoir reçu l'approbation des instances régulatrices. Par delà ces obstacles d'ordre logistique il y a le risque de complications [20] voire même d'échec biologique. En effet bien souvent un protocole qui s'était avéré prometteur sur les modèles animaux ne confirme pas son efficacité lors du passage à *Homo sapiens*, ou suscite chez lui des effets néfastes non prévus. Au terme de ce parcours d'obstacles l'attrition est considérable et jusqu'à présent, dans le domaine des maladies musculaires on n'a pas encore vu de POC franchir la ligne d'arrivée.

On voit ainsi que le facteur limitant n'est pas l'obtention des POC mais leur transposition en clinique, d'où le concept émergent de « médecine translationnelle ».

Les aspects encourageants

Si les espoirs initiaux de résultats thérapeutiques à court terme n'ont pas été confirmés, le bilan des recherches thérapeutiques au cours des

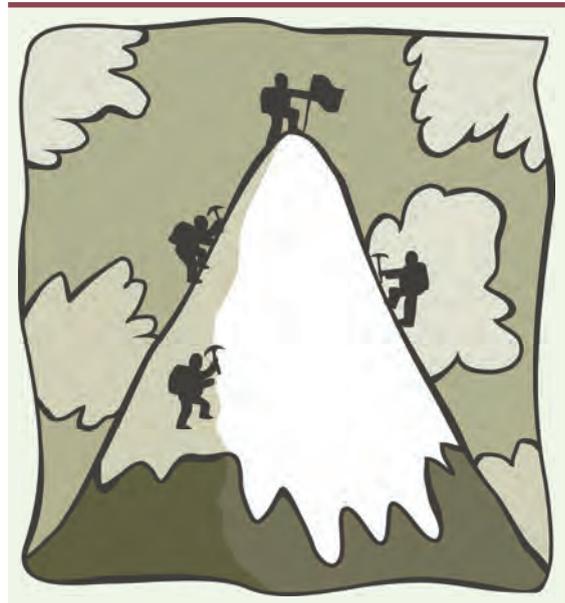


Figure 1. © Wickerwood/FOTOLIA.COM.

trois décennies écoulées est largement positif, si l'on considère les points suivants.

1. Les principales pierres d'achoppement ont été identifiées et contournées

- sur le plan scientifique : optimisation des vecteurs viraux transportant le transgène, notamment les lentivirus sécurisés ; progrès dans la manipulation des cellules souches résidentes ou obtenues par iPS ; progrès de la génomique depuis l'avènement des techniques de séquençage à haut débit (NGS) et de criblage à haut débit de molécules candidates (voir note 21).
- sur le plan logistique : rationalisation et standardisation des protocoles d'essais cliniques, bases de données clinico-biologiques pour clarifier les variations phénotypiques, identification de nouveaux biomarqueurs et validation des procédures permettant d'évaluer les bénéfices thérapeutiques (voir note 19) : constitution de réseaux collaboratifs nationaux et internationaux afin de conjuguer les efforts et d'augmenter la masse critique des cohortes de patients participant aux essais cliniques.

2. Des success stories commencent à sortir [22]

Bien qu'elles ne concernent pas encore le domaine des maladies musculaires, elles ont une valeur exemplaire. Il s'agit des affections monogéniques suivantes : (a) immunodéficiences primaires [21] ; (b) syndrome de Wiskott-Aldrich [23] ; (c) adrénoleucodystrophies [24] ; (d) leucodystrophie métachromatique [25] ; (e) hémophilie B [26] ; (f) dégénérescences rétinienne [27].

Dans tous ces exemples, la réussite thérapeutique durable est explicable : dans (a) et (b), il s'agit d'un



avantage sélectif et prolifératif des cellules corrigées ; dans (c), (d) et (e), le produit du gène est une protéine à effet catalytique ; enfin, dans (f), il s'agit d'une correction locale très ponctuelle.

Pour revenir aux dystrophinopathies (DMD, BMD)

Tout les oppose aux exemples précités. En effet la protéine déficiente - la *dystrophine* - est une très grande protéine de structure, intégrée dans l'architecture interne de la cellule musculaire [9]. Elle n'est donc ni diffusible, ni active à doses catalytiques. L'objectif est d'obtenir sa production dans toutes les cellules de la musculature vitale (squelettique, respiratoire, cardiaque) et ceci en quantités stœchiométriques, en administrant le facteur thérapeutique par voie systémique. C'est pourquoi les stratégies qui ont aujourd'hui le vent en poupe sont celles où le facteur thérapeutique est capable d'atteindre toutes les cibles : notamment les oligonucléotides antisens (AON) [28, 29], les vecteurs correcteurs de type AAV8 à tropisme musculaire [30] portant soit un transgène soit une construction génératrice d'AON [31], les cellules souches corrigées *ex vivo* [13] et possédant un fort pouvoir régénératif ou un avantage sélectif [32]. Il faut y ajouter à présent les molécules diffusibles, qu'elles soient déjà homologuées comme médicaments [33], ou bien à découvrir grâce à la génomique fonctionnelle [34].

Et la baguette magique du système CRISPR-Cas9 [35] qui fait la une de tous les magazines ?

Ce sera justement le sujet du prochain *Clin d'œil*.

Post-scriptum

Ce texte était déjà rédigé et envoyé à l'éditeur lorsque j'ai pris connaissance sur le site du magazine internet BUZZFEED d'un pamphlet virulent et bien documenté intitulé « Weighing the promises of big genomics » (publié le 21/05/2015).

L'auteur, le chroniqueur scientifique David Dobbs, prend prétexte du décalage discuté dans ce *Clin d'œil* pour fustiger « l'imposture de la génomique médicale ». Ce faisant, il jette le bébé avec l'eau du bain, et fait preuve d'un négationnisme qui risque de faire boue de neige, en dépit des réactions pertinentes de certains « bloggeurs » (voir <http://www.buzzfeed.com/daviddobbs/weighing-the-promises-of-big-genomics>). ♦

The Emeritus Dinosaur's viewpoint - The road to hell of gene therapists is paved with POC

REMERCIEMENTS

Je remercie Gisèle Bonne pour ses conseils et encouragements lors de la rédaction de cet article.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Il s'agit du gène *DMD*, identifié par l'équipe de Kunkel (Monaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, et al. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature* 1986 ; 323 : 646-50). Le gène code la dystrophine, dont les défauts quantitatifs et/ou qualitatifs entraînent une dystrophie musculaire progressive de gravité variable, depuis la sévère forme de Duchenne jusqu'à la forme de Becker (BMD) d'évolution plus lente.
- Kaplan JC, Hamroun D. The 2015 version of the gene table of neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 1123-53. <http://www.musclegenetable.fr>.
- Voir le Colloque du Collège de France : *Novel therapies for monogenic diseases* (16 et 17 avril 2015) organisé conjointement par J.L. Mandel et A. Fischer. http://www.college-de-france.fr/site/en-alain-fischer/p8401131598063082_content.htm
- Kunkel LM. The Wellcome lecture, 1988. Muscular dystrophy: a time of hope. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1989 ; 237 : 1-9.
- McGreevy JW, Hakim CH, McIntosh MA, Duan D. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Dis Model Mech* 2015 ; 8 : 195-213.
- POT : *Proof of Therapy*, un néo-acronyme que j'ai inventé pour la circonstance. C'est en quelque sorte la « timbale » à décrocher.
- Pour les dystrophinopathies, les premiers POC remontent à 1993.
- Voir Kaplan JC, Delpech M. *Biologie moléculaire et médecine*, 3^e ed. Paris : Flammarion, 2007, Chap. 15, pp. 548-61.
- Voir l'excellente revue générale récente produite par le groupe de G. Dickson : Jarmin S, Kymalainen H, Popplewell L, Dickson G. New developments in the use of gene therapy to treat Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther* 2014 ; 14 : 209-30.
- Voir les *Clin d'œil* n° 5 et 6 (*Les Cahiers de Myologie*, octobre 2011 et avril 2012).
- Ce concept est à double-tranchant puisqu'il implique que chaque AON allèle-spécifique devra avoir passé le crible de l'homologation.
- Benchaouir R, Meregalli M, Farini A, et al. Restoration of human dystrophin following transplantation of exon-skipping-engineered DMD patient stem cells into dystrophic mice. *Cell Stem Cell* 2007 ; 1 : 646-57.
- Fairclough RJ, Perkins KJ, Davies KE, et al. Pharmacologically targeting the primary defect and downstream pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Curr Gene Ther* 2012 ; 12 : 206-44.
- La méconnaissance des fonctions de la dystrophine et de ses dysfonctions est un goulot d'étranglement majeur. Les outils de la génomique intégrative devraient permettre de le lever.
- Voir le document de l'AFM (http://www.afmteleton.fr/sites/default/files/flipbooks/essais_cliniques_et_maladies_neuromusculaires_1007/index.htm)
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (<http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/%28offset%29/0>)
- La structure du Généthon sous l'égide de l'AFM est un modèle exemplaire.
- D'où les statuts de « maladie rare » et de « médicament orphelin » permettant de s'affranchir pendant les essais cliniques des lois du marché.
- Notamment au niveau européen, voir le plus récent document : <http://exonskipping.eu/wp-content/uploads/2015/04/Briefing-Documents-COST-and-SCOPE-DMD-EMA-meeting-April-2015-FINAL-VERSION.pdf>
- Par exemple la mutagenèse insertionnelle leucémogène observée dans les premières expériences effectuées dans le SCID X1 traité par un gène vectorisé dans un lentivirus (Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000 ; 288 : 669-72). Il a fallu des années d'effort pour surmonter ce risque à l'aide de vecteurs de type SIN (Fischer A. Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Clin Genet* 2015 (sous presse) (doi: 10.1111/cge.12576).
- Aartsma-Rus A, Ferlini A, Vroom E. Biomarkers and surrogate endpoints in Duchenne: meeting report. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 743-5 – Lynn S, Aartsma-Rus A, Bushby K, et al. Measuring clinical effectiveness of medicinal products for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 96-105.
- Voir l'éditorial de H.L. Malech et H.D. Ochs. An emerging era of clinical benefit from gene therapy. *JAMA* 2015 ; 313 : 1522-3.
- Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe wiskott-aldrich syndrome. *JAMA* 2015 ; 313 : 1550-63.
- Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for x-linked adrenoleukodystrophy. *Meth Enzymol* 2012 ; 507 : 187-98.
- Biffi A, Aubourg P, Cartier N, et al. Gene therapy for leukodystrophies. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : r42-53.
- Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1994-2004.

RÉFÉRENCES

27. Dalkara D, Duebel J, Sahel JA. Gene therapy for the eye focus on mutation-independent approaches. *Curr Opin Neurol* 2015 ; 28 : 51-60.
28. Aartsma-Rus A, Ferlini A, Goemans N, et al. Translational and regulatory challenges for exon skipping therapies. *Hum Gene Ther* 2014 ; 25 : 885-92.
29. Les tricyclo-oligonucléotides offrent l'avantage d'atteindre le cœur et de franchir la barrière-hémato-encéphalique (Goyenvalle A, Griffith G, Babbs A, et al. Functional correction in mouse models of muscular dystrophy using exon-skipping tricyclo-DNA oligomers. *Nat Med* 2015 ; 21 : 270-5).
30. Signalons la guérison de souris modèles de myopathies myotubulaires par l'administration d'AAV8 portant le transgène *MTM1* (Childers MK, Joubert R, Poulard K, et al. Gene therapy prolongs survival and restores function in murine and canine models of myotubular myopathy. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 220ra210). Mais, dans cet exemple, trois remarques s'imposent : (1) le produit du gène, la *myotubularine*, est une enzyme dont l'effet thérapeutique s'exerce par ses vertus catalytiques alors que la protéine n'est pas même visible en *western-blot* ; (2) il s'agit d'une myopathie congénitale sans processus dystrophique ce qui permet le maintien prolongé de l'AAV8 dans les cellules musculaires sous forme épisomale ; (3) ce résultat n'est pour l'instant qu'un POC...
31. C'est la stratégie où l'AON est camouflé dans un ARN naturel de type U7 (Goyenvalle A, Vulin A, Fougerousse F, et al. Rescue of dystrophic muscle through U7 snRNA-mediated exon skipping. *Science* 2004 ; 306 : 1796-9).
32. Cet objectif n'a pas encore été atteint.
33. Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DEL0S): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015 ; 385 : 1748-57.
34. Greene CS, Krishnan A, Wong AK, et al. Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 569-76.
35. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014 ; 346 : 1258096.

TIRÉS À PART

J.C. Kaplan

Hommage à Nigel Clarke

C'est avec une profonde tristesse que nous avons appris le décès de notre collègue Nigel Clarke, le 14 octobre 2015 à Sydney (Australie) à l'âge de 49 ans. Médecin, diplômé de l'Université d'Otago (Nouvelle-Zélande), il s'était spécialisé en génétique clinique en Australie. Puis, après l'obtention d'un doctorat de l'Université de Sydney en 2006, il avait rejoint l'Unité Inserm U582 (dirigée par Pascale Guicheney) où il a mené un post-doctorat de juillet 2006 à octobre 2008. Au cours de ces deux années, tous les membres de l'unité, et en particulier l'équipe 1, ont pu apprécier les qualités humaines de Nigel, sa gentillesse, sa bonne humeur et son grand sens de l'humour. Ses qualités scientifiques ne sont pas passées inaperçues non plus, comme l'illustre le prix Elsevier de la meilleure communication orale qui lui avait été décerné en 2006 lors du congrès de la *World Muscle Society* à Bruges pour son travail intitulé « A clinical and pathological study of congenital fiber type disproportion ». Nigel a contribué de façon significative à de nombreux travaux qui ont augmenté nos connaissances des bases moléculaires de plusieurs types de dystrophies musculaires et myopathies congénitales. En 2008, Nigel était ensuite retourné en Australie, au *Children's Hospital* de Westmead (Sydney) où il a poursuivi une carrière brillante, conduisant notamment à l'identification récente de l'implication du gène *LMOD3* dans la myopathie à némaline (Yuen et al., *J Clin Invest*, 2014).



*Le personnel de l'ancienne Unité 582
et de l'actuel Centre de Recherche en Myologie.*

► Le Centre de Référence Caraïbéen des maladies neuromusculaires et neurologiques rares (CeRCa) a été créé en juin 2006, dans le cadre du premier Plan National Maladies Rares. Sa mission est d'assurer l'expertise diagnostique, la prise en charge et la recherche dans le domaine des affections neuromusculaires, de la jonction neuromusculaire, des neuropathies rares et des maladies du système nerveux central rares chez l'adulte et chez l'enfant. Cette structure succède à l'ancien Centre AFM, puis à l'Unité de Neuromyologie, créé en 1993. ◀

L'équipe et les sites géographiques

Le territoire géographique de prise en charge défini par le ministère de la Santé est l'ensemble des départements et collectivités territoriales français des Amériques : Martinique, Guadeloupe, Guyane, Saint-Martin, Saint-Barthélemy. Ce territoire défini par le cadre légal est naturellement élargi par les pays étrangers du bassin caraïbéen. Le CeRCa est constitué de deux groupes principaux, clinique et laboratoire, ayant des activités sur quatre sites du CHU de Martinique avec une zone clinique, une zone de laboratoire, une zone paramédicale à l'Hôpital Pierre-Zobda-Quitman à Fort-de-France. L'activité de biopsie est localisée à la Cité Hospitalière Mangot-Vulcin dans la commune du Lamentin.

L'activité clinique adulte est organisée autour des Drs Bellance et Jeannin, le Dr Signaté prenant en charge les neuropathies rares. L'activité clinique pédiatrique est dirigée par le Dr Sarrazin accompagné du Dr Bellance.

L'activité de laboratoire, histologique et génétique, est dirigée par le Dr Bellance accompagné de l'ensemble de l'équipe médicale pour l'activité de génétique. Cette dernière est limitée sur place à l'orientation des diagnostics et à l'extraction d'ADN, faute d'équipements et malgré plusieurs essais concluants. L'ensemble de cette activité est actuellement orientée vers des laboratoires métropolitains ou plus rarement étrangers auprès

Le Centre de Référence Caraïbéen des maladies neuromusculaires et neurologiques rares

Rémi Bellance



Unité de Neuromyologie,
CHU de Martinique - Hôpital P.
Zobda-Quitman, Fort-de-France,
Martinique, France.
remi.bellance@gmail.com

desquels nous trouvons un précieux support. Concernant l'histologie musculaire, il s'agit du seul laboratoire de la grande région capable de proposer ces techniques. Il est donc essentiel.

Depuis sa création, le CeRCa dispose, en particulier pour son activité multidisciplinaire, de la participation effective de nombreux autres spécialistes. Les spécialistes de médecine physique et de réadaptation participent aux consultations régulièrement : Dr P. René-Corail (consultations enfants) ; Dr P. Olive, Dr J. Barnay et Dr Simonnet (consultations enfants), Dr I. Fourmont (enfants, adultes et nutrition). Il en est de même pour les pneumologues avec la présence régulière aux CMD (commissions multidisciplinaires) du Dr S. Saadani et la collaboration étroite avec l'équipe du service de pneumologie. L'activité de cardiologie a été organisée différemment avec une présence ou des avis à la demande en cours de CMD, mais surtout une orientation par spécialité cardiologique : Dr J. Inamo pour les cardiomyopathies, Dr Desmonières pour la rythmologie et l'équipe de cardiopédiatrie des Drs H. Lucron et Bretonneau. La chirurgie orthopédique est assurée en collaboration étroite avec les Drs M. Gottin et O. Labrada-Blanco pour les adultes, les Drs M. Jannoyer, Zokou et J. Sommier pour les enfants.

Le CeRCa travaille en collaboration étroite avec les autres services et spécialités chaque fois que nécessaire, les médecins se rendant au lit du patient quand celui-ci ne peut être déplacé : urgences, réanimation, ORL, gastroentérologie, équipe mobile de la douleur, équipe des soins palliatifs.

Vignette (Photo satellite des Caraïbes - © Wikimedia Commons. www.demis.nl).





L'équipe médicale est accompagnée dans ses missions par un groupe de paramédicaux paramétré pour offrir aux patients et aux familles une prise en charge globale et efficace. Le conseil génétique est assuré par Mme A.G. Giguët-Valard également ingénieure en génétique. La prise en charge (PEC) psychologique est couverte par M.-F. Galva (consultations, groupes de parole, accompagnement de l'équipe) et la PEC neuropsychologique par Mme M. Melgire. La coordination paramédicale est assurée par notre ergothérapeute Mme Cantacuzène. La présence d'une assistante sociale, Mme M. Wiltord permet la gestion au mieux des situations difficiles ou complexes.

L'activité relevée en 2014 comportait 4 918 consultations. La file active était de 2 429 patients.

Le laboratoire du CeRCA assure la réalisation des biopsies musculaires avec les techniques modernes de congélation, d'histochimie et d'immunohistologie. Il assure aussi le recueil des prélèvements pour l'étude génétique avec une activité d'extraction d'ADN et de *dispatching* de ces ADN vers les divers centres référents nationaux : Paris, Bordeaux, Marseille, Grenoble, Strasbourg...

Organisation et répartition des activités dans les autres territoires de la Caraïbe

- En Guadeloupe

Il existe une consultation spécialisée et multidisciplinaire, dirigée par le Dr A. Démoly, assurant la prise en charge des patients adultes et enfants. Participent à ce groupe, le Dr J.-C. Hebert neuropédiatre, le Dr Al Chakkif neurologue, le Dr Ebrad chirurgien orthopédiste pédiatre, le Dr Lebris pneumologue. Cette consultation recrute généralement les patients de l'archipel guadeloupéen et des îles du nord.

Le CeRCA assure, une fois par trimestre, une consultation d'expertise diagnostique lors de laquelle sont examinées les situations non résolues ou complexes, non urgentes. Nous recevons par ailleurs directement les situations complexes ou urgentes nécessitant notre prise en charge.

- En Guyane

Le rythme des missions déterminé par nos collègues est de deux par an. Ces missions sont d'une durée de 3 à 5 jours. Comme pour la Guadeloupe, nous recevons par ailleurs des patients transférés pour des explorations et pris en charge tout au long de l'année.

Les consultations adultes sont coordonnées par le Dr M. Forgues et le Dr A.-M. Gbigpi de l'AGMN (Association Guyanaise des Malades Neuromusculaires). Les consultations enfants sont coordonnées par le Dr E. Cuadro du service de pédiatrie du Centre Hospitalier de Cayenne. Certaines de ces consultations sont étendues à Saint-Laurent du Maroni.

- Pays étrangers du bassin caraïbe

Des consultations sont régulièrement réalisées dans les îles de Sainte-Lucie et de la Dominique. Nous recevons aussi des patients venant d'autres destinations en fonction de leurs demandes.

Collaborations avec d'autres équipes en lien avec le Plan Maladies Rares

Le CeRCA collabore avec les centres de compétences (CC) de notre région. Il héberge et met ses moyens et ses locaux à disposition pour le centre de Compétence des Neurofibromatoses, Drs C. Derancourt et Nicola-Briand. Les médecins du CeRCA participent aux CMD de ce CC. Ce dernier est en lien direct avec le Centre de Référence des Neurofibromatoses du Pr Wolkenstein de l'hôpital Henri-Mondor à Créteil.

Notre neuropédiatre, le Dr Sarrazin, a aussi créé et dirige le site martiniquais du Centre de Compétence des Anomalies du Développement. Cette structure est en lien direct avec le Centre de Référence de Bordeaux, dirigé par le Pr D. Lacombe.

Le CeRCA anime aussi les structures maladies rares en organisant les rencontres des Centres de Référence et des Centre de Compétence des Antilles Guyane, toutes compétences confondues.

Autres collaborations

Pour une meilleure prise en charge des patients à tous les stades de leur pathologie, des relations permanentes existent avec différentes structures : Réseau Handicap, Réseau RespiR, Hospitalisation à domicile.

Nous sommes en relation régulière avec les associations de patients, AMM (Association Martiniquaise contre les Myopathies), AGM (Association Guadeloupéenne des Myopathes), AGMN (Association

> En novembre 2014, se sont déroulées, à Paris, les 12^{es} Journées annuelles de la Société Française de Myologie (JSFM) organisées par Norma Beatriz Romero. Au total, 228 participants, médecins et scientifiques, ont assisté aux différentes sessions et conférences dont le thème central était « Avancées récentes dans le domaine des maladies métaboliques ». Pour la 3^e année consécutive, le Colloque Myogénèse était associé aux JSFM. Selon la tradition, à l'occasion de ces journées, le Prix Master 2014 a été remis. Initiés en 2013, les Prix Communications (orales et affichées) ont été attribués pour la deuxième fois. <

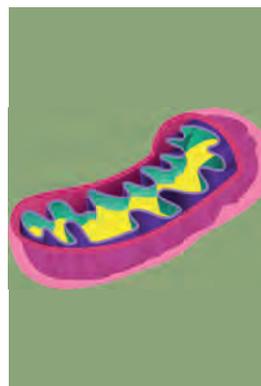
L'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, a accueilli, les 20 et 21 novembre 2014, la 12^e édition des JSFM et le Colloque Myogénèse. Les sessions communes se sont tenues dans l'amphithéâtre Charcot, lieu emblématique dans l'histoire de la Neurologie et les communications spécifiques au Colloque Myogénèse ont eu lieu dans l'amphithéâtre Babinski. Dédiées principalement aux avancées concernant les maladies métaboliques, ces deux journées très denses ont été organisées non seulement en sessions (dont deux sessions poster flash) et conférences communes, mais aussi en sessions, conférences et communications spécifiques soit à la SFM soit au Colloque Myogénèse. Étaient également au programme trois symposiums traitant respectivement du déficit en alpha-glucosidase acide (états des lieux, registres, recommandations, pistes thérapeutiques), des mucopolysaccharidoses (de l'enfant à l'adulte) et des difficultés des essais thérapeutiques dans la maladie de Duchenne. Au rythme des pauses, des visites des posters affichés étaient proposées, permettant des échanges avec les auteurs des sujets présentés. La remise des Prix a eu lieu le 2^e jour, les trois candidats sélectionnés pour le Prix Master 2014 ont exposé leurs travaux, tous de qualité et les lauréats des Prix 2012 et 2013 ont rapporté l'état d'avancement de leurs recherches. Comme les années précédentes, la réunion du Groupe d'Étude en Myologie (GEM) s'est tenue au cours de la 1^{re} journée.

Vignette (Photo © alxhar/Fotolia.com).

Société Française de Myologie

12^{es} Journées
et 8^e Prix Master

Edwige Biard



AFM-Téléthon, Évry,
France.

cahiersdemyologie@afm-telethon.fr

Maladies métaboliques : avancées récentes

Les sessions et conférences ont abordé les différentes maladies métaboliques, thème central de ces 12^{es} JSFM. Les aspects physiopathologique, génétique, clinique et thérapeutique ont ainsi été l'objet de communications.

Lors d'une conférence, Jean-Marie Saudubray (Paris) a présenté « les maladies génétiques de la synthèse et du remodelage des lipides complexes : une nouvelle catégorie de défauts innés du métabolisme ». Il existe plus de 1 000 lipides complexes. Le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) est la deuxième molécule indispensable pour la synthèse des acides gras (saturés et insaturés). Les déficits enzymatiques et les pathologies métaboliques correspondantes ont été déclinées, comme par exemple le déficit en lipine-1 entraînant une rhabdomyolyse aiguë déclenchée par la fièvre et le déficit en lipine-2 à l'origine du syndrome de Majeed.

Les thérapies concernant les maladies mitochondriales ont été développées par Michio Hirano (Université Columbia, New York), notamment l'encéphalopathie myo-neuro-gastro-intestinale ou MNGIE (*Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy*) associant des troubles de la motricité gastro-intestinale, une neuropathie périphérique, une ophtalmoplégie externe chronique progressive et une leucoencéphalopathie. Ce syndrome dû à des mutations du gène codant pour la thymidine phosphorylase (ECGF1, 22q13.32-qtter) se transmet sur le mode autosomique récessif. L'épuration de la thymidine et de la déoxyguanosine a montré son efficacité. La transplantation médullaire pratiquée dans quelques cas a permis la stabilisation de la maladie. Dans la neuropathie optique de Leber, un essai thérapeutique a mis en évidence une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients traités par idebenone.



AVANCÉES RÉCENTES DANS LE DOMAINE DES MALADIES MÉTABOLIQUES

PARIS - GHU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE - 20/21 NOVEMBRE

2014 RECUEIL DE COMMUNICATIONS

Une session avait pour thème « anomalies de l'oxydation des acides gras et lipidose ». Les défauts de l'oxydation mitochondriale des acides gras et les avancées récentes dans ce domaine ont donc été explicités. Lipine-1 et rhabdomyolyse ont été traités par Pascale de Lonlay (Paris). Le gène *LPIN1* apparaît être une cause importante de rhabdomyolyse héréditaire, le déficit en lipin-1 entraînant une perturbation du métabolisme lipidique majorée par la présence de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci pourraient être le facteur déclenchant de la décompensation. Dans le cadre des maladies liées aux surcharges en glycogène et en polyglucosans, une cohorte de patients (hôpital Bécclère/hôpital de la Salpêtrière) atteints de glycogénose de type IIIa (forme généralisée) est constituée. L'objectif est de caractériser l'atteinte neuromusculaire et l'histoire naturelle de la maladie. Un essai randomisé en double aveugle, en cours, chez des patients atteints de la forme adulte de maladie avec surcharge en polyglucosans vise à évaluer l'effet du triheptanoïd (supplémentation alimentaire) sur les symptômes de la maladie.

Les Prix SFM 2014

Le Prix Master 2014 a été attribué à David Arnould. Il récompense son travail sur « la restauration de la masse et de la fonction musculaire dans un modèle murin pour la myopathie centronucléaire par interférence avec la voie de signalisation déclenchée par la myostatine ». Ce jeune chercheur travaille dans le laboratoire de Physiologie de l'Exercice, EA 4338, à l'Université Jean Monnet de Saint-Étienne.



David Arnould, lauréat du prix Master SFM 2014

Viviane Lainé (doctorante, UMR CNRS 5534, Université Lyon 1) et Benjamin Chatel (doctorant, UMR CNRS 7339, Marseille), lauréats du Prix Master respectivement en 2012 et 2013, ont présenté la progression de leurs travaux, financés par la bourse associée au Prix Master. Le travail de Benjamin Chatel concerne le métabolisme énergétique et la régulation du pH au niveau du muscle squelettique sur un modèle de souris drépanocytaire. Quant à Viviane Lainé, le sujet de sa thèse porte sur la caractérisation des mécanismes de biosynthèse et de recyclage des canaux de l'acétylcholine dans la cellule musculaire striée chez le nématode.

Le Prix du meilleur Poster affiché a été remis à Luce Perie (Université de Limoges) pour sa présentation intitulée « la surexpression de Gasp-1 mène à une dérégulation de l'adiposité et de l'homéostasie du glucose chez la souris adulte ». Le lauréat du Prix de la meilleure Communication orale est Johann Bohm (IGBMC, Illkirch) pour son exposé sur « des mutations dans les gènes *SOCE*, à savoir *STIM1*, *ORAI1* et *CASQ1* entraînent une myopathie à agrégats tubulaires (TAM) ». ♦

XIIth Annual Meeting and 8th Master Price of the French Society of Myology

LIENS D'INTÉRÊT

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

Les 13^{es} Journées de la Société Française de Myologie et le 19^e Colloque Myogénèse auront lieu, du 23 au 25 novembre 2015, à Lyon (École Normale Supérieure). Le thème des JSFM est « la jonction neuromusculaire dans tous ses états » ; quant au Colloque Myogénèse, il est ouvert à tous les thèmes de la myologie (www.sfmyologie.org).

TIRÉS À PART

É. Biard

AFM-Téléthon

Des investissements dans des projets innovants

Gaëlle Barrier¹, Edwige Biard¹

• Généthon : lauréat du concours mondial de l'innovation 2030

Le 28 avril dernier, Généthon a été nommé et a reçu un prix au concours mondial de l'innovation 2030 pour le développement d'un procédé de production industrielle de vecteurs de thérapie génique. L'objectif du programme de Généthon, nommé IGT, vise à mettre en place un procédé générique de production de vecteurs lentiviraux à visée industrielle. Les études ont montré que ces vecteurs sont les plus efficaces pour le transfert de gènes dans les cellules souches. De plus, ils transmettent le gène fonctionnel aux cellules cibles de façon stable.

• I-Motion, un centre dédié aux essais pédiatriques

I-Motion : derrière ce nom, c'est le nouveau centre de recherche clinique pédiatrique de 700 m², financé notamment grâce aux dons du Téléthon, qui a ouvert ses portes à la rentrée de septembre-octobre 2015 sur le site de l'hôpital Trousseau. I-Motion est coordonné par le Pr Raphaël Vialle, chef du service d'orthopédie à l'hôpital Trousseau et le Dr Laurent Servais, responsable de la cellule essais cliniques de l'Institut de Myologie. L'objectif : accueillir, sur un seul site, les enfants atteints de maladies neuromusculaires qui participent, de plus en plus nombreux, aux essais cliniques de thérapies innovantes qui se multiplient. I-Motion compte une consultation pluridisciplinaire et un laboratoire de recherche clinique qui mène les essais thérapeutiques et les études d'histoire naturelle.

• Un nouveau pôle stratégique pour la recherche sur le muscle à Créteil

À partir du 1^{er} juillet 2015, un nouveau pôle stratégique soutenu par l'AFM-Téléthon, se lance à Créteil, coor-



¹AFM-Téléthon, Évry, France.
gbarrier@afm-telethon.fr

donné par Frédéric Relaix. Ce programme de recherche translationnelle est dédié aux maladies neuromusculaires et intègre la recherche fondamentale sur le muscle, la recherche sur les cellules souches, la modélisation animale, des études de cohortes et le développement d'essais thérapeutiques incluant des études précliniques *in vitro* et *in vivo*. Ce pôle associe les différents groupes de l'équipe « Biologie du système neuromusculaire » de l'Institut Mondor de Recherche Biomédicale et a pour vocation de centrer ses travaux sur le muscle avec une vision transversale de la recherche fondamentale jusqu'aux essais cliniques. ♦

Un appel d'offres médical AFM-Téléthon 2016

Pour l'année 2016, l'AFM-téléthon instaure deux textes d'appel d'offres distincts, l'un scientifique et l'autre médical. En effet, suite au constat de la Commission Médicale, il a été proposé, pour donner plus de lisibilité à la partie médicale, de la séparer de la partie scientifique. Le périmètre de cette partie médicale est élargi à de nouveaux types de projets (évaluation de procédures de soins, critères de diagnostic...), incluant les projets de bases de données et de registres (ceux-ci étant à présent gérés par la Direction des Affaires Médicales). L'affiche spécifique à la partie médicale sera rédigée en anglais et en français. L'appel d'offres médical 2016 concerne ainsi les projets cliniques visant à améliorer le traitement des patients, la connaissance de la maladie et de sa progression ainsi que la qualité de vie des patients atteints de maladies neuromusculaires (<http://www.afm-telethon.fr>).

A g e n d a

2 0 1 5

Téléthon

4-5 décembre 2015
(Partout en France)

<http://www.afm-telethon.fr>

Conférence internationale du TREAT-NMD

6-8 décembre 2015
(Washington DC, États-Unis)

<http://www.treat-nmd.eu/events/562/>

15^e réunion du réseau Emery-Dreifuss

18 décembre 2015
(Institut de Myologie, Paris)

Contact : r.benyaou@institut-myologie.org

2 0 1 6

Congrès annuel de la Société Française de Neuropédiatrie

20-23 janvier 2016
(Lille, France)

<http://www.sfneuroped.fr/>

8^{es} journées de Génétique Humaine et Médicale

3-5 février 2016
(Lyon, France)

<http://www.assises-genetique.org/fr/>

Myology/Myologie 2016 : Congrès scientifique de l'AFM-Téléthon

14-18 mars 2016
(Lyon, France)

<http://www.myology2016.org/fr/>

9^e Conférence sur la recherche translationnelle neuromusculaire

22-23 mars 2016 :
(Oxford, Grande-Bretagne)

<http://www.cnmd.ac.uk/conference>

Journées de Neurologie de Langue Française

5-8 avril 2016
(Palais des Congrès, Nantes)

<http://www.jnlf.fr/>



Congrès mondial de Génétique Humaine (ICHG, 13e édition)

3-7 avril 2016
(Kyoto, Japon)

<http://www.ichg2016.org/contents/greeting.html>

École anglaise de myologie (Update on Neuromuscular disorders)

3-6 mai 2016
(Londres, Grande-Bretagne)

<https://www.ucl.ac.uk/ion/articles/courses/update>

Congrès annuel de l'Asian-Oceanian Myology Center (AOMC)

26-28-mai 2016
(Hsinchu, Taiwan)

<https://www.aomc.info/>

20^{es} journées francophones d'ENMG

1-3 juin 2016
(Strasbourg, France)

<http://www.lepublicsystemepco.com/events.php?IDManif=873&IDModule=71&IDRub=1477>

4^e journée du Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares de Limoges

9 juin 2016
(Institut de Myologie, Paris)

Renseignements : jean-michel.vallat@unilim.fr

Summer School of Myology (École d'été de Myologie, 19^e édition)

20-28 juin 2016
(Institut de Myologie, Paris)

Infos à venir

New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle

29 juin- 2 juillet 2016
(Orlando, Floride, États-Unis)

<http://www.med.upenn.edu/muscle/>

21^e Congrès annuel de la World Muscle Society (WMS)

4-8 octobre 2016
(Grenade, Espagne)

<http://www.worldmusclesociety.org/>

2 0 1 7

22^e Congrès Annuel de la World Muscle Society (WMS)

Automne 2017
(Saint-Malo, France)

<http://www.worldmusclesociety.org/>

Congrès international sur les dystrophies myotoniques (IDMC-11)

Automne 2017
(Stanford-San Francisco,
États-Unis)