

Les cahiers de **myologie**

Historique :
Myopathie FSH

Mise au point :
Laminopathies



N° **3** - octobre 2010



Les cahiers de myologie

N° 3 OCTOBRE 2010

Rédaction

Directeurs de publication

Laurence Tiennot-Herment
Claude Desnuelle

Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea

Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol
Edwige Biard

Documentation

Christiane Bel

Correspondance

SFM

Centre de référence MNM
Hôpital Archet - BP 3079
06202 Nice cedex 03
desnuelle.c@chu-nice.fr

AFM

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

Siège social

Institut de Myologie
75651 Paris cedex 13

Conception

Sequoia (Makheia Group)

Mise en page et Impression

Kremlin-Lino - 01 46 63 18 36

Parution

3 numéros/an

Prix du numéro : 18 €

ISSN 2108-2219

Réseau des correspondants

Algérie : Meriem Tazir

Allemagne : Hans H. Goebel

Argentine : Alberto L. Rosa,

Ana Lia Taratuto

Belgique : Peter Van den Bergh

Bénin : Jules Alao

Brésil : Edmar Zanoteli

Canada : Jean-Pierre Bouchard

Chili : Jorge A. Bevilacqua

Chypre : Kyproula Christodoulou

Costa-Rica : Maria Quesada

Croatie : Nina Canki-Klein

Espagne : Carmen Navarro

Etats-Unis : Kevin Flanigan

Finlande : Carina Wallgren-

Pettersson

Italie : Corrado Angelini

Japon : Keiko Ishigaki

Liban : André Mégarbané

Mali : Idrissa Ahmadou Cissé

Maroc : Ilham Slassi

Mexique : Rosa-Elena Escobar

Pérou : Ricardo Fujita

Royaume-Uni : Kate Bushby

Russie : Valery Kazakov

Suède : Anders Oldfors

Suisse : Thierry Kuntzer

Tunisie : Fayçal Hentati

Uruguay : Mario Medici

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine

Guillaume Bassez

Gisèle Bonne

Serge Braun

Gillian Butler-Browne

Françoise Chapon

Jamel Chelly

Bernard Clair

Jean-Marie Cuisset

Isabelle Desguerre

Christian Devaux

Denis Duboc

Brigitte Estournet

Bruno Eymard

Léonard Féasson

Xavier Ferrer

Luis Garcia

Marcela Gargiulo

Romain Gherardi

Frédéric Gottrand

Jean-Yves Hogrel

Jean-Claude Kaplan

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Françoise Latour

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Judith Melki

Nadine Pellegrini

Isabelle Pénisson-Besnier

Yann Péréon

Jean Pouget

Pascale Richard

Hélène Rivière

Norma Romero

Emmanuelle Uro-Coste

Jean-Thomas Vilquin

Louis Viollet

Karim Wahbi



Rangée du haut : titre du mémoire fondateur de la Revue de Médecine (1885) entre les visages de Landouzy (à gauche) et de Dejerine (à droite) - d'après une photographie de 1881.

Rangée médiane : le visage d'Eugène L., au milieu de l'arbre généalogique de sa famille.

Rangée du bas : sous-titre du mémoire de 1885 entre les visages d'Arthur (à gauche) et de Julie (à droite), frère et sœur d'Eugène.

Les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site internet de la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



Signe emblématique du partenariat entre la Société Française de Myologie (SFM) et l'AFM, « Les Cahiers de Myologie » sont à nouveau au rendez-vous des VIII^e Journées Annuelles de la SFM dans la ville de Nice, chère à Claude Desnuelle, son Président. Cette année, elles sont dédiées à la Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSH). L'AFM ne peut que se réjouir de la mise en exergue d'une pathologie neuromusculaire pour laquelle le développement des connaissances, longtemps difficile, est en pleine expansion, laissant envisager de nouvelles applications diagnostiques et thérapeutiques. Une technique de peignage de l'ADN, mise au point par l'équipe de N. Lévy, devrait permettre d'accélérer et de fiabiliser le diagnostic génétique de la maladie. Récemment, le rôle du gène *Dux4* dans la survenue de la FSH a été confirmé. Il pourrait constituer une cible thérapeutique. Parallèlement, sont menées des études cliniques : à Nice, essai sur la greffe de cellules autologues et à Montpellier, essai pharmacologique. Une approche par chirurgie du gène, proposée par Y. Vaasetzky, est examinée par l'AFM et Collectis.

Au-delà de la FSH, c'est l'ensemble des maladies neuromusculaires qui avance vers les thérapeutiques. Deux essais cliniques viennent d'être lancés : le saut d'exon 51 pour la myopathie de Duchenne (Prosensa /GSK) et l'olesoxime pour l'amyotrophie spinale (Trophos). L'essai de greffe de myoblastes dans la dystrophie musculaire oculo-pharyngée est achevé et ses résultats sont attendus sous peu.

Si la « myologie » existe aujourd'hui, avec les atours d'une nouvelle médecine (en premier lieu sa société savante), elle est le fruit d'une alliance intelligente et constructive entre les malades, les cliniciens et les scientifiques. A l'origine, des hommes et des femmes frappés par la maladie se sont rassemblés. Ils ont su transcender leur souffrance et leur deuil en énergie positive pour un combat : « guérir ». Les scientifiques et les médecins ne s'y sont pas trompés et cette alliance s'est forgée au fil de l'histoire, ancrée dans le respect mutuel et la complémentarité des savoirs.

Le chemin parcouru ensemble pour construire la myologie du 21^e siècle est déjà riche de réalisations. Le réseau neuromusculaire est en place avec ses consultations pluridisciplinaires, maintenant structurées en centres de référence et centres de compétences suite au 1^{er} Plan National Maladies Rares. Grâce à de nouvelles techniques et aux réseaux de laboratoires de génétique moléculaire et d'anatomo-pathologie, les diagnostics tendent à être plus précis. Les groupes de travail thématiques, les journées de recherche clinique (JRC), le Groupe d'Etudes en Myologie (GEM) sont autant de

lieux de partage d'expériences et d'enrichissement des connaissances. Parallèlement aux avancées médicales, les équipes scientifiques ont progressé, développant de nouvelles preuves de concept thérapeutiques comme pour la FSH.

Pourtant, nous devons rester modestes. Car, si globalement la qualité de vie des personnes atteintes de myopathie a été largement améliorée, si une prise en charge pluridisciplinaire a permis d'accroître l'espérance de vie et si nous sommes aux portes des thérapeutiques, nous ne sommes que sur le seuil et la porte n'est qu'entrouverte. D'autant que le contexte n'est pas des plus favorables : restriction des moyens à l'hôpital public, recul à tous les niveaux de notre système de santé basé sur la solidarité et manque d'ambition pour une grande politique de soutien et de développement des thérapeutiques des maladies rares. Dernier avatar, les conditions surréalistes de l'élaboration du 2^e Plan National Maladies Rares dont la publication est toujours attendue !

Alors, pour rester fidèle aux engagements des pionniers, plus que jamais la myologie doit porter haut et fort le sens de cette synergie d'actions entre patients, médecins et scientifiques. Pour sa part, le Conseil d'administration de l'AFM poursuivra ses actions de soutien au réseau neuromusculaire avec deux objectifs prioritaires inscrits dans le plan stratégique à 5 ans, AFM 2012 :

- participer à l'amélioration permanente de la précision des diagnostics et de la qualité des soins grâce au nouveau programme de soutien aux consultations neuromusculaires (lancement à l'automne 2011), dorénavant ancré dans la dynamique des centres de référence et de compétences ;
- renforcer la capacité du réseau clinique à accélérer le développement thérapeutique par la structuration d'un grand réseau national dédié à la recherche clinique dans les maladies neuromusculaires. La réflexion principale porte sur un fonctionnement en réseaux régionaux de centres de référence/centres d'investigations cliniques (CIC) et de plates-formes de laboratoires de référence. Et ce, en lien avec une filière nationale de recherche et de soins dont Cornemus (coordination des centres de référence neuromusculaires) constitue la préfiguration.

Je formule le souhait que les 24 et 25 novembre 2010 restent, dans l'histoire de la FSH, un événement fondateur et que les travaux et les idées alors partagés engagent notre communauté dans la spirale irréversible du progrès thérapeutique.

Christian Cottet

Directeur Général de l'Association Française contre les Myopathies (AFM)

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE/CONTENTS

HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES

5-10 L'œuvre de Jules Dejerine dans les maladies neuromusculaires

Jules Dejerine's contribution to neuromuscular disorders

Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY

11-13 A propos des mécanismes de contrôle de la masse musculaire

About mechanisms of muscle mass control

Damien Freyssenet

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

14-15 Maladie à dépôts de polyglucosans : une nouvelle présentation ?

Adult polyglucosan body disease : a new clinical presentation ?

Ségolène Billot, Pascal Laforêt

PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT

16-17 Kinésithérapie respiratoire : un impact majeur sur la qualité de vie et le pronostic

Respiratory physiotherapy : a major impact on quality of life and prognosis

Christian Devaux, Matthieu Lacombe

18-19 Le corset garchois chez l'enfant : être attentif aux réactions des parents

The "corset garchois" in children : pay attention to the parents' reactions

Patricia Jouinot

20-21 Le corset garchois : quarante ans de bons et loyaux services

The "corset garchois" : forty years of good and loyal service

Groupe d'experts "Appareillage"

The "Orthoses" Experts Group

FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES

22-23 Culture de fibroblastes cutanés : applications en myologie

Cultured skin fibroblasts : applications in myology

Safaa Saker-Delye, Valérie Allamand, J. Andoni Urtizberea

MISE AU POINT/REVIEW

24-33 Les laminopathies, un polymorphisme clinique et mutationnel sans égal

Laminopathies : an unusual and wide clinical and mutational spectrum

Rabah Ben Yaou, Nicolas Lévy, Gisèle Bonne

LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW

34-35 Préclinique/Preclinical research

Jean-Thomas Vilquin

36-37 Génétique/Genetics

Gisèle Bonne, Valérie Allamand

38-39 Clinique/Clinical research

J. Andoni Urtizberea, Christian Réveillère, Yacine Benhima

MYOLOGIE DANS LE MONDE/

MYOLOGY AROUND THE WORLD

40-41 Au Pays du Cèdre, une collaboration franco-libanaise fructueuse

A fruitful French-Lebanese collaboration

André Mégarbané

PARTENARIATS/PARTNERSHIPS

42 MYOGRAD, une initiative franco-allemande pour former les myologues de demain

MYOGRAD, a French-German initiative for training the myologists of tomorrow

Helge Amthor, J. Andoni Urtizberea

CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE

43 Le point de vue du "dinosaur"

Génomique et Médecine : des fers au feu

The point of view of the "dinosaur" Genomics and Medicine : several irons in the fire

Jean-Claude Kaplan

INFOS/NEWS

44 La page de la SFM

Refonte du site internet de la SFM

SFM News

The SFM new website

Claude Desnuelle

45 La page de l'AFM

6^e Journée Nationale organisée par l'AFM

AFM News

6th National Day organized by the AFM

Sylvie Marion

46 COURRIER/READERS' LETTERS

47 AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS

L'œuvre de Jules Dejerine dans les maladies neuromusculaires

MICHEL FARDEAU

La description des myopathies facio-scapulo-humérales et des neuropathies hypertrophiques sévères de l'enfance constitue la partie la plus marquante de l'œuvre de Jules Dejerine en pathologie nerveuse et musculaire. Au demeurant, les travaux de Dejerine dans le domaine neuromusculaire ne représentent qu'une petite partie d'une œuvre impressionnante par son ampleur et par sa qualité puisqu'elle a résisté à l'épreuve du temps. Il n'y a pratiquement aucun chapitre de la clinique ou de l'anatomie du système nerveux central et périphérique auquel Dejerine n'ait apporté sa contribution.



Jules Dejerine

Le 20 juin 1880, au lit n°7 de la Salle Saint-Charles, à l'hôpital de la Charité, dans le Service du Professeur Hardy, est admis Eugène L., un jeune homme de 21 ans. L'atrophie musculaire généralisée dont il est atteint se lit sur son visage. Son air hébété est tel que l'administration de l'Assistance Publique a demandé s'il fallait l'inscrire dans la catégorie des « Inconscients » pour les secours nécessaires. L'observation de ce jeune homme, parfaitement lucide, marquera toute l'histoire de la pathologie musculaire.

Les parents d'Eugène L. avaient remarqué la transformation de son visage vers l'âge de 3 ans, après une rougeole. Jusque vers 17 ans, ce fut là sa seule gêne. A cet âge, il remarqua que les muscles de sa main droite s'étaient amincis. Peu après s'installait une faiblesse de sa jambe gauche. Puis le bras gauche avait été atteint, très progressivement, sans la moindre douleur. Au cours des quatre années qui précédèrent son hospitalisation, l'atrophie musculaire s'était étendue et accentuée. A son entrée à l'hôpital, son visage a perdu toute ride; ses paupières ferment mal, ses lèvres sont grosses formant un bourrelet, comme une bouche de tapir. Son tronc est déformé, ses épaules déportées en avant et les omoplates fortement décollées. Ses bras amaigris pendent, légèrement fléchis, le long du corps. Eugène L. reste capable d'exécuter presque tous les mouvements, mais sans force. Sa démarche est à la fois déhanchée et sautillante; ses deux pieds tombent en équin. Eugène trouve alors devant lui deux jeunes médecins qui vont manifester pour son histoire le plus vif intérêt. L'un, Louis Landouzy agrégé du Service, s'est déjà passionné pour le problème des atrophies musculaires. Il a publié en 1874 un mémoire dans lequel il a souligné les particularités du « faciès myopathique » qu'il retrouve chez Eugène. L'autre, un peu plus jeune est Jules Dejerine, chef de Clinique nouvellement arrivé

dans le Service de celui que l'on nomme familièrement le « Père Hardy ». C'est un jeune homme de 32 ans, de large stature, carré d'épaules, les cheveux coupés en brosse, la moustache en broussaille, la barbe fournie, au regard volontiers pensif, à la voix un peu sourde et prenante. Comme son aîné Landouzy, il a déjà montré beaucoup d'intérêt pour le système neuromusculaire.

Une orientation initiale vers la physiologie nerveuse

Né dans une famille modeste le 3 août 1849 à Genève de parents français, Jules Dejerine a fait ses études au Collège Calvin de cette ville. Il avait, sur le conseil d'un ami médecin ancien interne de Vulpian à Paris, opté pour la médecine et s'était inscrit à la Faculté de Médecine de Paris. Il y arrive en 1870, au moment des événements du Siècle et de la Commune de Paris. Au début de sa seconde année de médecine, après avoir réussi à l'Externat des Hôpitaux et suivant les recommandations qui lui ont été faites, il entre dans le Service dirigé par le Pr Vulpian, auquel il s'attache immédiatement. Vulpian est une personnalité importante de la Faculté. Il a assuré le rôle de Doyen pendant le Siècle de Paris par les armées allemandes. Surtout, c'est un homme qui a une solide formation scientifique. Il a été le préparateur de Flourens au Muséum d'Histoire naturelle et a conservé, parallèlement à ses tâches cliniques et didactiques, une intense activité expérimentale de physiologiste dans différents domaines (on lui doit la découverte de la sécrétion de l'adrénaline par les médullo-surrénales) et en particulier, dans l'étude des relations entre le système nerveux périphérique et le tissu musculaire.

Alfred Vulpian est l'ami de Jean-Martin Charcot. En 1862, ces deux jeunes médecins des hôpitaux ont décidé de choisir l'Hospice de la Salpêtrière comme

théâtre de leurs activités. Nommé Interne des Hôpitaux de Paris en 1874, Dejerine continue à fréquenter l'après-midi le laboratoire de Vulpian. Gros bûcheur, vivant seul à l'hôtel Soufflot, un petit hôtel du Quartier latin, il mène la vie sérieuse mais aussi riche de rencontres et d'amitiés des étudiants en médecine. Des expériences réalisées dans le laboratoire de Vulpian, il a tiré pendant son Internat quelques notes, toutes orientées vers la pathologie médullaire et nerveuse périphérique. Ces notes ont été publiées dans les Archives de Physiologie et présentées devant l'Académie des Sciences.

Eugène L.

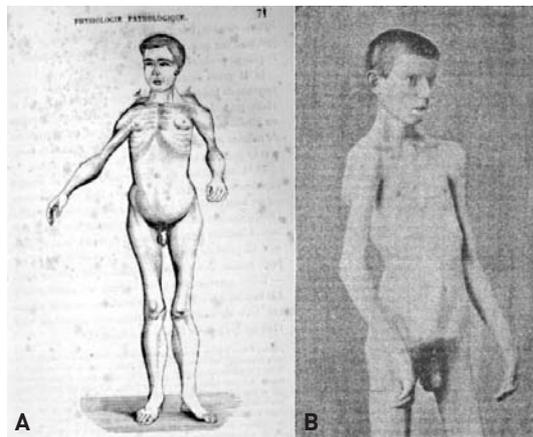
Nos deux médecins, Landouzy et Dejerine, connaissent donc parfaitement la description faite, quelques trente ans plus tôt par Duchenne de Boulogne, de l'atrophie musculaire progressive et des débats passionnés auxquels elle a donné lieu, en particulier sur son origine proprement musculaire (comme avait initialement pensé Duchenne) ou secondaire à une atteinte nerveuse. L'autopsie d'un des premiers malades de Duchenne, le saltimbanque Leconte, effectuée par Cruveilhier, Pr d'anatomie pathologique, avait révélé une atrophie des racines antérieures et donc établi l'origine neuropathique de ce cas-là. Duchenne avait accepté cette conclusion. Cependant, il avait continué à accumuler des données cliniques et électrophysiologiques sur ce type d'atteinte et était revenu sur la question dans la

répondre, par l'analyse de son cas, à la question de l'origine et du mécanisme de ce désordre neuromusculaire.

Ils vont pour cela recueillir trois grandes séries de données. La première établit le caractère héréditaire de cette forme d'atrophie. Grâce aux visites que reçoit Eugène, ils remarquent que le père d'Eugène a le même visage que son fils. Chez lui l'atrophie a commencé plus tard, vers 26 ans et touche seulement l'épaule gauche. Deux des tantes paternelles sont également atteintes. Il sera aisé d'établir que la grand-mère et l'arrière grand-mère de la branche paternelle ont également été des « atrophiques ». Eugène a eu huit frères et sœurs : deux sont décédés en bas âge, trois sont atteints de la même affection que lui. Angèle, sévèrement touchée, mourra à 20 ans ; Arthur, jeune apprenti menuisier de 15 ans, avait un rire « transversal » traduisant le début de l'affection ; Julie, à l'âge de 8 ans, présentait aussi une atteinte faciale débutante avec une lèvre un peu saillante. Il est intéressant de noter que Julie décèdera, à un âge avancé avec une atteinte musculaire diffuse et sévère, dans un hôpital parisien (Cochin) et que son observation sera publiée (Justin-Besançon *et al*). On raconte que, devant les médecins portant le diagnostic de myopathie de Landouzy-Dejerine, la veille dame aurait répondu : « Je le sais, ce sont eux qui me l'ont dit... ». L'affection est donc transmise selon ce que l'on nomme aujourd'hui une transmission autosomique dominante.

La seconde série d'investigations est électrophysiologique. Eugène L. est transporté dans le laboratoire du Professeur Vulpian et l'excitabilité des muscles aux courants galvanique et faradique est mesurée. De façon surprenante, l'excitabilité n'est que peu modifiée par rapport aux normes. Il n'y a pas d'inversion de la formule polaire et donc pas de réaction de dégénérescence comme on le voit dans les atrophies par atteinte nerveuse périphérique.

La troisième série d'investigations sera anatomique. Eugène L. va, en effet, mourir assez rapidement d'une tuberculose pulmonaire, hélas fréquente à cette époque. Il s'éteint le 25 octobre 1883 à 11 heures du soir. Le protocole anatomique sera rédigé avec une minutie scrupuleuse, tous les muscles seront analysés un par un et le système nerveux complètement étudié, du cerveau aux terminaisons nerveuses intra-musculaires. Landouzy et Dejerine vont ainsi pouvoir distinguer, parmi les muscles, trois grandes catégories : ceux qui ont complètement disparu, comme la plupart des muscles peuciers du visage, le biceps, le triceps, les trapèzes, les pectoraux, les long supinateurs et les radiaux aux membres supérieurs ; ceux qui sont atrophiques

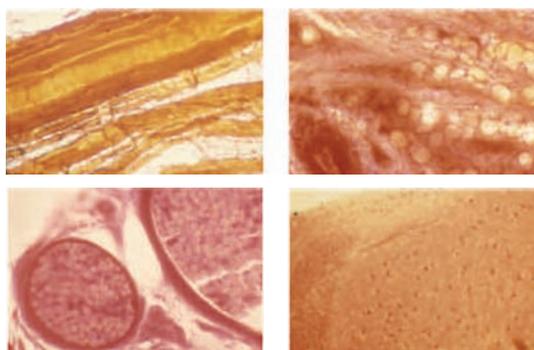


(A) Dessin classique de Duchenne de Boulogne de l'atrophie musculaire progressive. (B) Silhouette d'Eugène.

3^e édition de son livre « L'électrisation localisée » (1872). Et ce, en proposant d'individualiser une forme d'atrophie musculaire progressive de l'enfant avec atteinte des muscles du visage, dont le mécanisme ne lui paraissait pas établi.

Or Landouzy et Dejerine avaient devant eux, avec Eugène L., la réplique vivante de la silhouette esquissée dès 1852 par Duchenne de l'atrophie musculaire progressive. Ils pensaient pouvoir

mais encore reconnaissables à l'œil nu, comme les muscles long abducteur, court extenseur et court abducteur du pouce ; enfin, ceux qui sont macroscopiquement intacts, tels le muscle canin du visage, les muscles sus- et sous-épineux, le sous-scapulaire, les fléchisseurs du poignet et des doigts ou encore la langue, les masséters, les temporaux et le diaphragme. Le système nerveux central est macroscopiquement normal. Les racines antérieures comme les nerfs périphériques ont leur volume habituel. L'examen histologique, sur coupes colorées au carmin, montre que les cellules nerveuses des cornes antérieures de la moelle et des noyaux moteurs du bulbe sont aussi nombreuses que sur une moelle et un bulbe sains et que leur forme ainsi que leur taille sont normales. Pas un seul neurite n'est altéré dans les racines antérieures de la moelle. Les nerfs périphériques, les paires crâniennes VII, IX, XII et les petits nerfs intra-musculaires imprégnés par l'acide osmique ont des gaines myéliniques normales.



Eugène L : documents *post-mortem* (muscles squelettiques, nerf cubital, noyau du VII).

Il n'y a donc aucune atteinte nerveuse; les lésions sont uniquement et spécifiquement musculaires. « Myopathie sans neuropathie », cette constatation renverse l'opinion admise depuis près de trente ans sur « l'Atrophie Musculaire Progressive ». Nos deux jeunes cliniciens préparent une note pour l'Académie des Sciences. Elle est présentée le 17 janvier 1884 par Alfred Vulpian. Dans cette note, ils opposent l'atrophie myélopathique de type Aran-Duchenne à l'atrophie musculaire progressive de l'enfance qu'ils proposent de dénommer myopathie atrophique progressive, pour bien montrer que l'atrophie musculaire est ici la maladie et non le symptôme.

Des publications teintées de polémique

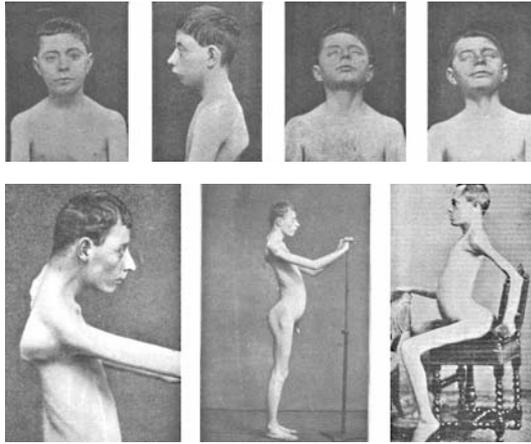
En 1885 dans la Revue de Médecine, ils font paraître un mémoire comportant dans la première partie, l'observation de la famille L. et dans la seconde partie, les documents cliniques concernant la famille M (Landouzy et Dejerine, 1885). L'un des

enfants atteints de cette seconde famille, prénommé Léon, a déjà été présenté à la Société de Biologie par Landouzy en 1874 (il sera suivi par ce dernier jusqu'à sa mort). Dans les commentaires très détaillés qui accompagnent ces observations, Landouzy et Dejerine relèvent une seule observation étrangère, en tous points comparable à la leur, publiée par Remak (Berlin) en 1884. Ils notent également que dans son mémoire (années 1852-53), Cruveilhier n'avait trouvé aucune lésion dans le système nerveux du berger Legrand et que cette observation de Duchenne était sans doute la première de cette entité. Ils reviennent sur la question dans un second mémoire avec six observations inédites et une nouvelle autopsie (Landouzy et Dejerine, 1886).

Dès la publication de ces mémoires, s'engage une discussion teintée de polémique avec Wilhem Erb, Pr de neurologie d'Heidelberg. Celui-ci a publié, en 1884, une étude sur une forme juvénile d'atrophie musculaire progressive, définie comme une atrophie, une faiblesse de certains muscles bien déterminés, débutant dans l'enfance ou l'adolescence, progressant lentement, quelquefois par étapes, se combinant fréquemment avec une hypertrophie vraie ou fausse, évoluant sans contractions fibrillaires, sans trace de réaction de dégénérescence et qu'il considéra comme une « dystrophie musculaire ». Landouzy et Dejerine font remarquer dans leur mémoire de 1886 qu'il n'y a dans cette description ni trace d'atteinte faciale, ni surtout de vérification anatomique du système nerveux de ces patients. Ils vont alors défendre une théorie uniciste entre le type « facio-scapulo-huméral » qu'ils ont décrit et un type « scapulo-huméral » de la myopathie atrophique progressive. Dans leur mémoire de 1886 et dans la thèse de leur élève Flandre, ils montrent en effet que l'atteinte faciale peut n'être que tardive et très localisée ou décelée seulement (observation VI du mémoire de 1886) à l'examen anatomique des muscles peauciers du visage.

Cette conception ne réussira cependant pas à s'imposer. La place relative des formes « scapulo-humérales » et « facio-scapulo-humérales » variera d'une classification à l'autre jusqu'à ce que Walton et Natrass proposent, soixante-dix ans plus tard (1954) suite aux travaux de S. Bell (1943) et de Levison (1951), de distinguer sur des bases génétiques la myopathie facio-scapulo-humérale, de transmission autosomique dominante et la dystrophie des ceintures (*Limb Girdle Muscular Dystrophy*) de transmission autosomique récessive. Le cadre nosologique de cette dernière dystrophie restera cependant longtemps discuté jusqu'à ce que la découverte, en 1987, d'un isolat génétique à l'Île de

la Réunion où ce type d'atteinte était très caractéristique, conduise à l'identification du gène responsable et de son produit, une protéase calcium-dépendante, la calpaïne 3 (Fardeau *et al*).



Léon M.

Par contre, le type « facio-scapulo-huméral » décrit par Landouzy et Dejerine est très vite accepté par la communauté neurologique et en particulier par Charcot qui l'inclut, dans sa révision du cadre nosographique des amyotrophies de 1885, dans les atrophies musculaires protopathiques et en attribue la description à Landouzy et Dejerine. Cela est remarquable lorsque l'on connaît les relations difficiles qui ont été celles de Charcot et de Dejerine. Lors des publications de Landouzy et Dejerine, Jean-Martin Charcot est à l'apogée de sa gloire et de son pouvoir. Une Chaire de clinique des maladies du système nerveux a été créée pour lui en mars 1882 et l'année suivante, il a été élu à l'Académie des Sciences. On parle déjà de l'École de Charcot et non plus seulement comme auparavant de l'École de la Salpêtrière.

L'entrevue Dejerine-Charcot

Alfred Vulpian était resté amicalement très proche de Charcot. Leurs relations étaient presque familiales. Vulpian avait en quelque sorte transmis sa Chaire d'anatomo-pathologie à Charcot en 1873. Mais il avait quitté la Salpêtrière assez rapidement, dès 1869, pour se consacrer à ses travaux de physiologiste et à de hautes tâches administratives, en particulier pendant le Siècle de Paris par les armées allemandes. Seul Dejerine avait gardé jusqu'au bout son attachement à Vulpian. Il avait pris une place de chef de clinique à la Charité, hôpital où Vulpian avait eu un Service, dans la Clinique médicale de Hardy, plus orientée vers la médecine générale et la dermatologie que vers la pathologie nerveuse. Charcot s'était sans doute irrité de cette indépendance de Dejerine et il s'était opposé à sa nomination

au concours d'agrégation. Ce n'est qu'après une entrevue devenue célèbre entre les deux hommes, dans le bureau de Charcot et à la demande de Dejerine, que les choses évolueront. Les biographes ont rapporté la teneur de cette discussion orageuse : « Ce que j'ai à vous reprocher ? » répond Charcot à une question de Dejerine « Vous débinez mon école... vous vous posez en adversaire de la Salpêtrière... » Puis Charcot se serait calmé et aurait déclaré « Bon, dites à Vulpian que je ne vous en veux pas, que je voterai pour vous... Et donnez-moi un mémoire pour les Archives de Neurologie. » Le lendemain de cette entrevue, Charcot rencontra Vulpian à la Faculté et lui aurait dit « Ton Dejerine, c'est tout de même quelqu'un. Il m'a tenu tête. Aucun de mes propres élèves n'aurait osé le faire... » Dejerine fut nommé agrégé, non sans difficulté en 1886, grâce au soutien très actif de Vulpian et de Hardy. Charcot avait donc reconnu la qualité scientifique de Dejerine. Dans sa révision de la nosographie des amyotrophies, il plaçait la myopathie décrite par Landouzy et Dejerine sur le même pied que la paralysie pseudo-hypertrophique ou myosclérotique de Duchenne et validait la terminologie de myopathie facio-scapulo-humérale pour cette nouvelle entité. Nommé agrégé, Dejerine devint Chef de Service à l'hôpital de Bicêtre cette même année 1886. Il devait y rester huit ans jusqu'en 1894. C'est à Bicêtre que commença en fait sa grande carrière de neurologue avec l'aide d'élèves qui l'ont rejoint comme André-Thomas. Il reçut dans son Service la visite de grands médecins et scientifiques étrangers (Westphal, Ferrier, Horsley, Sherrington...).

L'œuvre remarquable du couple Jules et Augusta

Dans le laboratoire de Neuropathologie de Bicêtre vont commencer les travaux de neuro-anatomie sur le cerveau et la moelle qu'il conduira avec son épouse, Augusta Dejerine-Klumpke qui allait jouer un si grand rôle. Dejerine avait rencontré Mademoiselle Klumpke dans le Service du Père Hardy. Cette jeune stagiaire américaine, née à San Francisco d'une famille polonaise émigrée lors de la « ruée vers l'Ouest », était revenue avec sa mère et ses sœurs en Europe pour compléter leurs études supérieures et pour Augusta, sa médecine. Le hasard l'avait conduite dans le Service du Père Hardy et très vite Jules Dejerine trouva beaucoup de charme et de qualités à cette jeune fille. Leur entente fut réciproque. Augusta devait par la suite montrer une énergie et un modernisme remarquables, en souhaitant, elle aussi, passer les concours hospitaliers à l'égal de ses collègues masculins. Elle allait partager ainsi le combat d'une autre étudiante féministe, Blanche

Edwards-Pillet. Ces jeunes filles essuyèrent bien des brimades, des moqueries et furent victimes pendant leurs études de terribles discriminations. Vulpian, alors Doyen de la Faculté, n'était lui-même pas très favorable à l'entrée des femmes dans une carrière médicale hospitalière. Seuls quelques professeurs, autour de Dejerine, comme Charles Richet, y étaient favorables... Augusta Klumpke fut finalement nommée interne des hôpitaux, première femme à être ainsi nommée (Blanche Edwards-Pillet fut seulement interne provisoire). Il faut dire que durant ces premières années de la III^e République, le courant politique en France soufflait dans ce sens et servit le combat de ces pionnières.

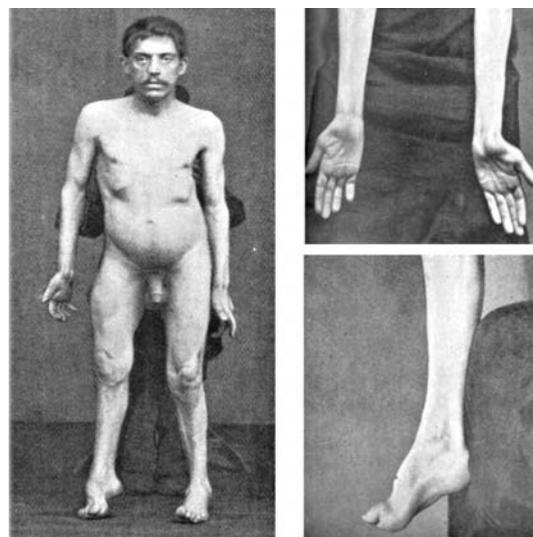
Augusta et Jules Dejerine édifièrent ensemble une œuvre neuro-anatomique impressionnante. Les cerveaux et les moelles étaient débités en coupes sériées, puis colorées par la méthode de Marchi et de Weigert. Ces coupes sériées permettaient la reconstitution spatiale des faisceaux myélinisés d'origine corticale, striée... L'étude des dégénérescences consécutives à des lésions focales permirent l'identification des trajets de ces faisceaux et jetteront les bases du traité d'anatomie qu'ils publieront ensemble à partir de 1895. Parallèlement, Dejerine poursuivait son activité clinique qu'il orienta progressivement vers la pathologie corticale et sous-corticale, le langage, la pathologie des noyaux gris centraux...

En 1894, les Dejerine reviennent à la Salpêtrière. Charcot est mort l'année précédente. Fulgence Raymond, proche collaborateur de Charcot, a été préféré à Jules Dejerine après d'âpres discussions. Dejerine hérite cependant du « Petit Service » de la Salpêtrière au Pavillon Jacquard où le rejoignirent de nombreux élèves et où il transféra le laboratoire de neuropathologie. Il s'était attelé à la rédaction d'un traité de sémiologie neurologique. La neurologie centrale constitue dès lors l'axe majeur de ses travaux. On sait la querelle violente qui l'opposera à Pierre Marie sur la question des aphasies. Mais la pathologie neuromusculaire n'a pas disparu de ses préoccupations.

La description d'une nouvelle neuropathie héréditaire

En témoigne la description qu'il fait à cette époque avec Sottas, son chef de laboratoire, d'une forme particulière de neuropathie hypertrophique héréditaire. Dejerine avait rapporté, en 1890 devant la Société de Biologie, l'histoire clinique d'un frère et d'une sœur qui l'avait intrigué par l'association d'une ataxie majeure et d'une atrophie distale des membres inférieurs avec aréflexie, l'atteinte remontant à l'enfance. Dejerine pensa d'abord à une forme parti-

culière d'ataxie de Friedreich. Deux années plus tard, il apprit que la sœur venait de décéder à son domicile. Sa réaction fut prompte. Il obtiendra de la famille que le corps soit exhumé, quatre jours après le décès ! Le cadavre se révéla bien conservé (il faisait alors très froid). L'autopsie révéla une hypertrophie marquée des racines médullaires, en particulier de la queue de cheval et des troncs nerveux périphériques. Dejerine revint alors sur son interprétation initiale et pensa qu'il s'agissait d'une affection nouvelle (1893). Ce n'est que douze années plus tard, après l'autopsie du frère décédé à la Pitié de tuberculose pulmonaire, que fut confirmé le caractère familial de cette neuropathie hypertrophique.



Névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. Photographies du malade d'origine (Sémiologie des Affections du Système Nerveux, 1914, p 384-385).

À l'examen histologique, Dejerine et André-Thomas décrivent pour la première fois des lésions « en bulbe d'oignon » dans les nerfs périphériques hypertrophiés (1906). On réserve encore aujourd'hui, dans le cadre des amyotrophies Charcot-Marie, l'éponyme de Dejerine-Sottas pour ces neuropathies hypertrophiques très sévères débutant dès l'enfance. L'origine schwannienne des composants cellulaires des bulbes d'oignon a été établie beaucoup plus tard par l'analyse en microscopie électronique (Garcin *et al*, 1966). L'analyse génétique de cette entité, au milieu des amyotrophies de type Charcot-Marie, a établi un mode de transmission autosomique récessif, puis a déterminé une localisation génique sur le chromosome 3. D'autres cas étiquetés Dejerine-Sottas ont été rattachés à d'autres gènes. Ceci montre que la nosographie de ces formes sévères de l'enfance avec hypertrophie nerveuse souffre encore de quelques incertitudes.

Pour conclure

La description des myopathies facio-scapulo-humérales et de ces neuropathies hypertrophiques de l'enfance constitue la partie la plus marquante de l'œuvre de Jules Dejerine en pathologie nerveuse et musculaire. Il faudrait y ajouter nombre d'autres travaux et publications, en particulier les études sur les blessures des nerfs par projectiles de guerre. Il mena ces études avec son épouse et ses collaborateurs, Huet et Mouzon, lorsque la Salpêtrière fut transformée en hôpital Neurologique militaire pendant la première guerre mondiale. Dejerine devait succomber en 1917 à un œdème aigu du poumon lié au mal de Bright qui le frappait depuis de nombreuses années et au travail épuisant qui était le sien pendant les premières années de guerre. Son épouse se vit alors signifier par Pierre Marie, qui lui succédait à la Chaire de Charcot, qu'elle devait quitter l'hôpital de la Salpêtrière avec toutes ses collections, dans les délais les plus brefs.

Les travaux de Dejerine dans ce domaine neuromusculaire ne représentent qu'une toute petite partie de son œuvre. On lui doit la description des voies pyramidales dans les pédoncules cérébraux, des trajets des voies sensitives et visuelles, l'identification des aphasies sous-corticales, du syndrome thalamique (avec Roussy), de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (avec André-Thomas) ou encore celle

du syndrome des fibres radiculaires longues...

En fait, il n'y a pratiquement pas de chapitre de la clinique ou de l'anatomie du système nerveux central et périphérique auquel Dejerine n'ait apporté sa contribution. Jusqu'aux psychonévroses, à l'étude desquelles il s'est longuement attaché, en particulier dans les aspects thérapeutiques. Son œuvre est donc impressionnante par son ampleur et par sa qualité puisque l'ensemble de ses résultats a résisté à l'épreuve du temps. Elle a été reconnue de son vivant par ses collègues étrangers. Dejerine a reçu notamment la Médaille d'or « Moxon » du *Royal College of Physicians* en 1915 et il fut nommé *Docteur Honoris Causa* de l'université de Genève. Lui et son épouse ont formé des élèves qui se sont dispersés dans toute la France et dans de nombreux pays d'Europe.

Enfin, il faut dire un mot sur l'atmosphère qui entourait ce travail considérable. Il s'effectuait dans une ambiance chaleureuse, conviviale, presque familiale, ambiance à laquelle contribuait de façon déterminante Madame Dejerine. Chaque dimanche soir, les Dejerine recevaient leurs élèves et leurs amis dans un climat décontracté loin des coupes sériées et des observations anatomo-cliniques. La vie des Dejerine aura été une vie de simplicité et de bonté avec une passion commune, la Neurologie.

REFERENCES

- Bell J, Nervous diseases and muscular dystrophies : on pseudohypertrophic and allied types of progressive muscular dystrophy. The treasury of human Inheritance, 1943, 4 : part IV : 283
- Charcot J.M, Révision nosographique des atrophies musculaires progressives, *Progrès Médical*, 1885, 10 [7 mars]
- Cruveilhier J, Mémoire sur la paralysie musculaire progressive, *Gaz med Paris*, 16, 238
- Dejerine J, Anatomie des centres nerveux : avec la collaboration de Madame Dejerine-Klumpke. Paris, Rueff et Cie, 1895, 1901.
- Dejerine J, *C R Soc Biol*, 1890, 42 : 43-53
- Dejerine J, Sottas J, *C R Soc Biol*, 1893, 45 : 63-96
- Dejerine J, André-Thomas, *Nouv Iconog Salpêtrière*, 1906, 19 : 477-509
- Duchenne (de Boulogne) GBA, De l'Electrisation localisée, 1872, Bailliere et Fils, 3^e éd/ 1096-1102 J.B
- Erb W, *Deutsch Arch Klin*, 1884, 34 : 467
- Fardeau M *et al*, Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data in a small community living in the Reunion Island, 1996, 119 : 295
- Flandre R, Thèse Médecine, Contribution à l'étude de la myopathie atrophique progressive. Myopathie héréditaire sans neuropathie, Paris, 1893, 82p
- Garcin R *et al*, *Rev. Neurol*, 1966, 115 : 917-32.
- Gauckler E, Le professeur Dejerine 1849-1917, Masson, 1922, 192 p
- Justin-Besancon L *et al*, *Sem Hop Paris*, 1964, 40 : 2990-99
- Landouzy L, Dejerine J, *C.R Soc Biologie*, 1884, 53-55
- Landouzy L, Dejerine J, *Rev Med*, 1885, 5 : 81-117 et 253-366
- Landouzy L, Dejerine J, *Rev Med*, 1886, 6 : 977-1027
- Leguay F, Barbizet C, Blanche Edwards-Pilliet, Femme et médecin, Ed Cénomane, 1988
- Levison H, *Acta Psychiatr Neurol*, Kbh, Suppl, 1951, 76 : 1
- Remak E, *Neurologisches Centralblatt*, 1884, 15 : 337.
- Sorrel-Dejerine Y, Fardeau M, *Rev Neurol*, 1982, 12 : 1041-51
- Walton JN, Natrass F, *Brain*, 1954, 77 : 169-231

A propos des mécanismes de contrôle de la masse musculaire

DAMIEN FREYSSENET

L'équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines myofibrillaires détermine la taille de la fibre musculaire striée squelettique adulte. La voie de signalisation PI3K/Akt est un acteur majeur du contrôle de la masse musculaire par son action régulatrice sur la synthèse des protéines et la protéolyse (voies ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome).

La taille de la fibre musculaire est déterminée par un équilibre dynamique entre l'accumulation et la dégradation de ses protéines constitutives, essentiellement les protéines myofibrillaires, qui à elles seules, représentent plus de 80 % du volume de la fibre musculaire (Hoppeler 1986). Des études récentes ont montré que les mécanismes régulant la synthèse et la dégradation des protéines exerçaient un contrôle important sur la taille de la fibre musculaire. L'hypertrophie musculaire se produit lorsque la vitesse de synthèse est supérieure à la vitesse de dégradation. À l'inverse, l'atrophie musculaire est déclenchée lorsque la vitesse des processus cataboliques est supérieure à celle des processus anaboliques. C'est le cas par exemple de l'immobilisation prolongée, du jeûne ou de certaines pathologies systémiques comme le diabète, le cancer, l'insuffisance rénale et l'insuffisance respiratoire. Dans ce contexte, la voie de signalisation PI3K/Akt apparaît comme un acteur majeur du contrôle de la masse musculaire par son action régulatrice à la fois sur la synthèse et sur la dégradation des protéines (voies ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome) (voir figure page 12).

Voie de signalisation PI3K/Akt et le contrôle de la synthèse des protéines

L'hypertrophie musculaire peut être déclenchée par l'IGF-1 (Coleman, 1995; Musaro, 2001), un facteur de croissance qui agit, en partie, en stimulant la voie de signalisation PI3K/Akt. Les événements moléculaires déclenchés par la fixation de l'IGF-1 sur son récepteur membranaire sont maintenant bien connus. IGF-1 induit une modification de conformation de son récepteur, à l'origine d'une autophosphorylation de celui-ci et de la phosphorylation d'IRS (substrat du récepteur de l'insuline). Ces événements vont ensuite permettre l'activation de PI3K, une kinase à lipide qui va phosphoryler le PIP2 en PIP3 (phospholipides membranaires), fournissant ainsi un site de fixation au niveau de la membrane

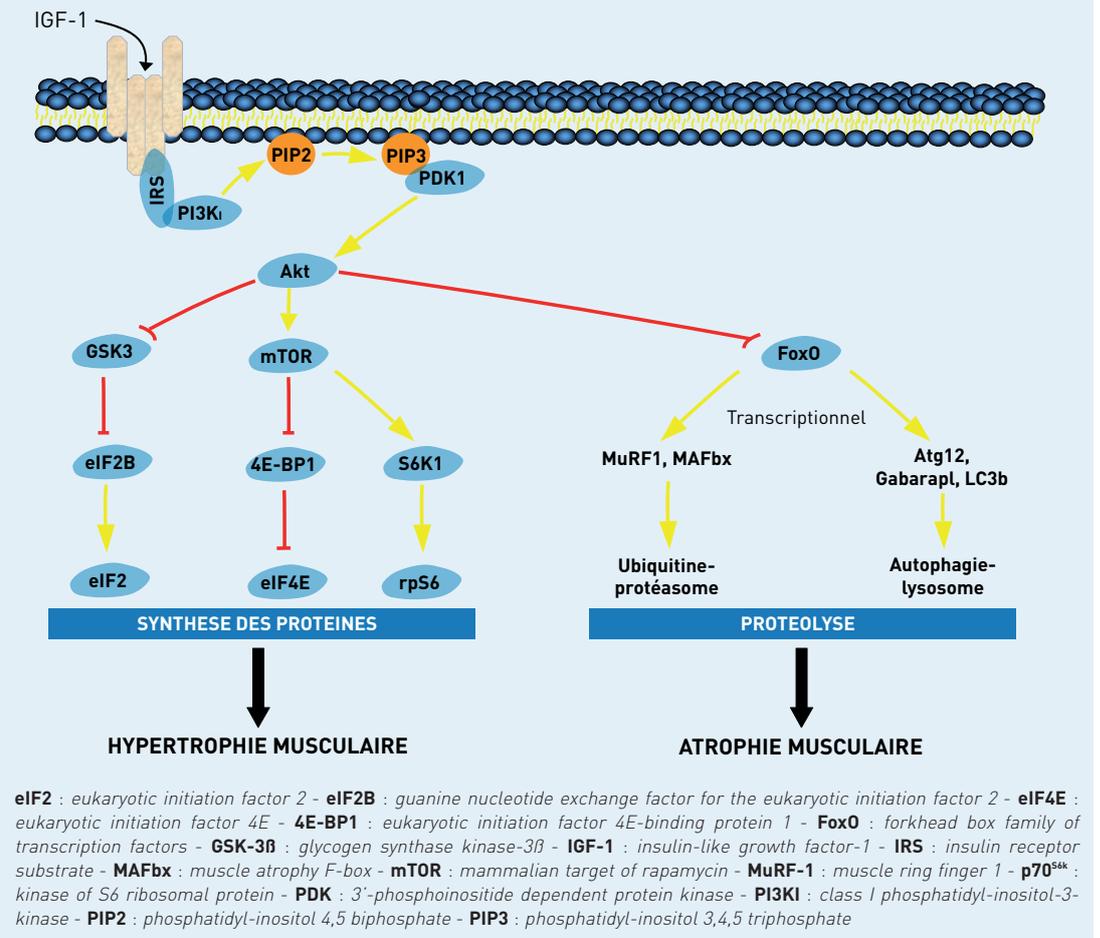
pour la protéine kinase Akt. Au contact de la membrane, Akt est phosphorylée par PDK (3'-phosphoinositide-dependent protein kinase). Sous forme phosphorylée active, Akt va phosphoryler en aval plusieurs substrats qui participent à la régulation de l'initiation de la synthèse des protéines. Akt phosphoryle et inhibe GSK-3 β , une protéine inhibitrice du facteur eIF2B. Akt active également mTOR, qui à son tour active p70^{S6k}, une protéine impliquée dans le contrôle de la traduction de certains ARNm codant des protéines régulatrices de la traduction. p70^{S6k} sera aussi à l'origine de l'inactivation de 4E-BP1, un régulateur négatif de l'initiation de la traduction. Il a été décrit que l'activation d'Akt était suffisante *in vitro* et *in vivo* pour induire une hypertrophie musculaire (Bodine, 2001b; Rommel, 2001; Izumiya, 2008) en stimulant la synthèse des protéines musculaires (Kubica, 2005). À l'inverse, dans des situations conduisant à une atrophie musculaire, l'activation d'Akt et celle de ces cibles en aval est fortement réduite (Favier, 2010). En plus de l'IGF-1, d'autres protéines secrétées ont prouvé leur efficacité sur le contrôle de la masse musculaire. La myostatine est un régulateur négatif puissant de la masse musculaire (McPherronet, 1997). La fixation de la myostatine sur son récepteur est à l'origine de l'activation de la voie de signalisation Smad (Rebbapragada, 2003). Il a été récemment reporté que la myostatine réprimait *in vivo* la voie de signalisation PI3K/Akt pour induire une atrophie musculaire (Amirouche, 2009; Durieux, 2007). Toutefois, IGF-1 semble avoir une action dominante sur le contrôle de la voie PI3K/Akt, puisque l'addition d'IGF-1 à des myotubes en culture permet de restaurer l'activation de la voie PI3K/Akt lorsque celle-ci est préalablement inhibée par la myostatine (Trendelenburg, 2009).

Voie de signalisation PI3K/Akt et le contrôle de la voie ubiquitine-protéasome

La voie ubiquitine-protéasome dégrade les protéines myofibrillaires et la plupart des protéines solu-

Damien Freyssenet
Laboratoire de Physiologie
de l'Exercice, EA4338,
Université Jean Monnet,
Saint Etienne
PRES Université de Lyon
damien.freyssenet@
univ-st-etienne.fr

Représentation schématique du contrôle de la synthèse et de la dégradation des protéines par la voie PI3K/Akt



bles à durée de vie courte (Clarke, 2007; Cohen, 2009; Fielitz, 2007). Pour cela, la protéine ubiquitine est liée de façon covalente à des protéines cibles. Différentes classes d'enzymes catalysent la réaction d'activation (enzyme E1) et de transfert de l'ubiquitine (enzyme E2) sur un système de conjugaison. L'étape finale est régulée par des ubiquitine-ligases (enzyme E3). Celles-ci catalysent le transfert de l'ubiquitine du système de conjugaison vers la protéine cible, conduisant ainsi à la polyubiquitination de la protéine cible et de façon ultime à sa dégradation par le protéasome. Les protéines E3 ubiquitine ligases, MuRF1 et MAFbx (aussi appelée atrogin 1), sont des acteurs essentiels du contrôle de la masse musculaire. En effet, l'expression de ces protéines est fortement induite dans des situations conduisant à une atrophie musculaire (Bodine, 2001a; Gomes, 2001), alors que des souris déficientes pour MuRF1 ou MAFbx sont en partie résistantes à l'atrophie musculaire (Bodine, 2001a). Les chaînes lourdes de myosine et les protéines constituant des filaments

épais constituent des substrats privilégiés de MuRF1 (Clarke, 2007; Cohen, 2009). Le facteur de transcription myogénique MyoD et le facteur d'initiation de la traduction eIF3f sont des substrats cibles de MAFbx (Lagrand-Cantaloube, 2008; Tintignac, 2005), permettant ainsi à MAFbx de contrôler à la fois l'expression des protéines musculaires (via MyoD) et la synthèse des protéines (via eIF3f). Il a été démontré que le facteur de croissance IGF-1 réprimait la protéolyse ainsi que l'expression de MuRF1 et MAFbx induite par la dexaméthasone dans des myotubes C2C12 (Sacheck, 2004). Cet effet inhibiteur de l'expression de MuRF1 et MAFbx met en jeu l'inhibition Akt-dépendante de l'activité des facteurs de transcription de la famille FoxO, plus particulièrement FoxO1 et FoxO3 (Sandri, 2004; Stitt, 2004). Par ailleurs, l'expression de FoxO3 est suffisante pour induire l'expression de MAFbx et une atrophie des fibres musculaires, alors que l'activation de l'expression de MAFbx induite par FoxO3 est supprimée par IGF-1 et l'activation de la voie PI3K/Akt (Sandri,

2004). FoxO est en fait phosphorylé par Akt, qui inhibe son activité transcriptionnelle, prévenant ainsi son importation nucléaire (Stitt, 2004).

Voie de signalisation PI3K/Akt et le contrôle de la voie autophagie-lysosome

La voie autophagie-lysosome intervient dans la dégradation des protéines à durée de vie longue et des organites (Mizushima, 2008). Lors de l'autophagie, de petites molécules *ubiquitin-like* (LC3, Gabarap, Atg12) sont transférées d'un système de conjugaison vers des structures membranaires (phagophore). Et ce, afin de permettre la croissance et l'évolution de ces structures en des vésicules à double membrane, les autophagosomes, qui peuvent englober des portions de cytoplasme (Mehrpour, 2010). Les organelles et protéines séquestrées par ce processus sont ensuite dégradées par la fusion des autophagosomes avec les lysosomes (Mehrpour, 2010). L'expression d'un certain nombre de gènes appartenant à la voie autophagie-lysosome est fortement stimulée dans différents modèles d'atrophie musculaire (Lecker, 2004; Satchek, 2007). Notamment, l'expression de LC3 et de Gabarap, codant des protéines qui sont dégradées lorsque les autophagosomes fusionnent avec les lysosomes, est fortement stimulée lors d'un jeûne ou d'une dénervation (Mammucari, 2007; Zhao, 2007). Il a été clairement démontré que la surexpression d'une forme constitutionnellement active de FoxO3 induisait l'autophagie, alors que l'activation de la voie PI3K/Akt bloquait l'autophagie induite par FoxO3 (Mammucari, 2007; Zhao, 2007). FoxO3 contrôle en fait l'expression de gènes de l'autophagie comme Atg12, Bnip, Gabarapl et LC3b

(Mammucari, 2007; Zhao, 2007). A noter également que mTOR régule négativement la voie autophagie-lysosome, mais ce contrôle serait quantitativement beaucoup moins important que celui exercé par Akt sur FoxO (Zhao, 2007).

Conclusion

Ce rapide tour d'horizon sur les mécanismes du contrôle de la masse musculaire met en évidence le rôle majeur joué par la voie de signalisation PI3K/Akt sur le contrôle de la synthèse et de la dégradation des protéines dans le muscle strié squelettique. Par contre, n'ont pas été évoqués certains aspects émergents de ce domaine de recherche. Par exemple, les mécanismes de régulation en amont de la voie PI3K/Akt par IGF-1 en situation d'atrophie musculaire ne sont pas encore clairement élucidés. L'intégration par la voie PI3K/Akt de l'information provenant d'autres voies de signalisation est encore également très peu comprise. Par ailleurs, l'importance fonctionnelle des voies ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome varie en fonction des conditions à l'origine de l'atrophie musculaire, suggérant l'intégration d'autres influences régulatrices pour permettre une régulation fine de ces deux processus. Enfin, l'autophagie est aussi nécessaire à la maintenance de la masse musculaire (Masiero, 2009), un défaut de ce système pouvant même être à l'origine de l'évolution de certaines myopathies et dystrophies. L'autophagie apparaît alors comme bénéfique dans le cadre d'une régulation normale de son activité afin de permettre le renouvellement des protéines et des organites. Elle semble délétère si elle est brutalement activée.

REFERENCES

- Amirouche A. *et al*, *Endocrinology*, 2009, 150 : 286-94
 Bodine S. C. *et al*, *Science*, 2001a, 294 : 1704-08
 Bodine S. C. *et al*, *Nat Cell Biol*, 2001b, 3 : 1014-19
 Clarke B. A. *et al*, *Cell Metab*, 2007, 6 : 376-85
 Cohen S. *et al*, *J Cell Biol*, 2009, 185 : 1083-95
 Coleman M. E. *et al*, *J Biol Chem*, 1995, 270 : 12109-16
 Durieux A. C. *et al*, *Endocrinology*, 2007, 148 : 3140-7
 Favier F. B. *et al*, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298 : R1659-66
 Fielitz J. *et al*, *J Clin Invest*, 2007, 117 : 2486-95
 Gomes M. D. *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 : 14440-5
 Hoppeler H., *Int J Sports Med*, 1986, 7 : 187-204
 Izumiya Y. *et al*, *Cell Metab*, 2008, 7 : 159-72
 Kubica N. *et al*, *J Biol Chem*, 2005, 280 : 7570-80
 Lagirand-Cantaloube J. *et al*, *Embo J*, 2008, 27 : 1266-76
 Lecker S. H. *et al*, *Faseb J*, 2004, 18 : 39-51
 Mammucari C. *et al*, *Cell Metab*, 2007, 6 : 458-71
 Masiero E. *et al*, *Cell Metab*, 2009, 10 : 507-15
 McPherron A. C. *et al*, *Nature*, 1997, 387 : 83-90
 Mehrpour M. *et al*, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298 : C776-85
 Mizushima N. *et al*, *Nature*, 2008, 451 : 1069-75
 Musaro A. *et al*, *Nat Genet*, 2001, 27 : 195-200
 Rebbapragada A. *et al*, *Mol Cell Biol*, 2003, 23 : 7230-42
 Rommel C. *et al*, *Nat Cell Biol*, 2001, 3 : 1009-13
 Satchek J. M. *et al*, *Faseb J*, 2007, 21 : 140-55
 Satchek J. M. *et al*, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287 : E591-601
 Sandri M. *et al*, *Cell*, 2004, 117 : 399-412
 Stitt T.N. *et al*, *Mol Cell*, 2004, 14 : 395-403
 Tintignac L. A. *et al*, *J Biol Chem*, 2005, 280 : 2847-56
 Trendelenburg A. U. *et al*, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296 : C1258-70
 Zhao J. *et al*, *Cell Metab*, 2007, 6 : 472-83

Maladie à dépôts de polyglucosans : une nouvelle présentation ?

SÉGOLÈNE BILLOT, PASCAL LAFORÊT

La maladie à dépôts de polyglucosans (APBD) est une maladie génétique rare habituellement due à un déficit en enzyme branchante du glycogène (GBE). La maladie débute vers l'âge de 50 ans et associe de façon variable des troubles de la marche, des troubles urinaires, une démence et une neuropathie axonale. Elle est souvent cause de décès. L'observation d'une patiente, chez laquelle la maladie s'est présentée sous une forme inhabituelle « *stroke like* » avec récupération spontanée associée à une leucoencéphalopathie, est rapportée. Le diagnostic a été évoqué sur une biopsie musculaire, puis confirmé par l'activité enzymatique leucocytaire basse et l'identification d'une mutation hétérozygote p.Arg515His dans le gène de l'enzyme branchante (*GBE1*).

Observation

Une jeune femme de 35 ans a été hospitalisée en urgence dans une unité de soins intensifs neurovasculaires suite à l'apparition d'une ataxie à la marche, très rapidement progressive, associée à des nausées et à une dysarthrie. Ceci dans un contexte de céphalées, faisant craindre un accident vasculaire du territoire vertébro-basilaire.

Cette patiente d'origine caucasienne n'avait aucun facteur de risque cardiovasculaire connu et avait, comme seul antécédent, des auras visuelles sans céphalées au décours. Un de ses frères était migraineux et le second était suivi pour une schizophrénie.

En reprenant l'interrogatoire, on s'est aperçu que la patiente se plaignait depuis environ six mois d'une dysphagie modérée. Deux jours

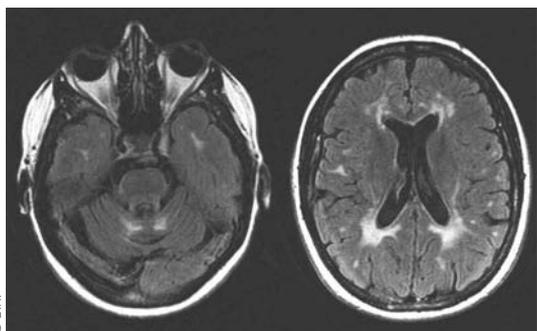
avant l'hospitalisation, étaient apparues des céphalées occipitales gauches invalidantes d'intensité croissante. La veille, deux épisodes de vomissements associés à une sensation de tangage à la marche étaient survenus. Elle a finalement été hospitalisée après l'apparition brutale d'une dysarthrie et d'une majoration des troubles de la marche l'empêchant de se lever.

A son arrivée à l'hôpital, la patiente était dysarthrique et se plaignait d'une dysphagie s'accompagnant de nombreuses fausses routes. L'examen neurologique a retrouvé une ataxie cérébelleuse, des réflexes ostéo-tendineux vifs aux membres inférieurs, mais des réflexes cutanés plantaires en flexion. Elle présentait également un globe urinaire nécessitant un

sondage. Il n'y avait pas de signe de neuropathie périphérique. Un examen neuropsychologique a révélé un syndrome dysexécutif avec des troubles attentionnels sévères. Une amélioration spontanée (aucun traitement administré) en deux mois environ a été observée. Six mois plus tard, la seule plainte de la patiente concernait une dysurie modérée. L'examen clinique était normal exceptés des réflexes un peu vifs. L'examen neuropsychologique de suivi ne révélait aucune anomalie.

L'IRM cérébrale initiale a montré, sur les séquences T2 et FLAIR, une leucoencéphalopathie relativement symétrique atteignant les lobes temporaux, la substance blanche périventriculaire, les hémisphères cérébelleux et le bulbe. Cette leucoencéphalopathie était associée à une atrophie cérébelleuse modérée. La séquence de diffusion n'a pas révélé d'accident ischémique récent, il n'y avait pas de micro-saignement visible sur la séquence T2* et pas de lacune en T1. Les examens biologiques, incluant une étude du liquide cébrospinal et un dosage des lactates, étaient normaux. L'IRM médullaire, le fond d'œil et l'électromyogramme n'ont pas montré d'anomalies. La présentation clinique avec déficit focal « *stroke-like* » et l'aspect à l'IRM de la leucoencéphalopathie avec atteinte des lobes temporaux ont conduit à évoquer un diagnostic de CADASIL. Un séquençage du gène *NOTCH 3* a donc été réalisé, mais aucune anomalie ne fut retrouvée. Par ailleurs, l'analyse des gènes des ARN de transfert de la leucine et de la lysine a montré l'absence des mutations *MERRF* et *MELAS*. Dans l'hypothèse d'une cytopathie mitochondriale, la patiente a été adressée en consultation de myologie. Une biopsie du deltoïde a été réalisée. Les analyses standard histo-enzymologiques n'ont pas révélé d'anomalie mitochondriale. Par contre, la coloration à l'hématéine-éosine a

Coupes axiales en FLAIR : leucoencéphalopathie symétrique touchant les lobes temporaux et le cervelet.



© D.R.

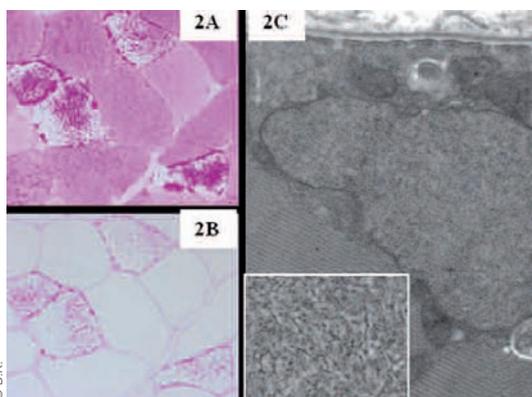
Ségolène Billot

Service de neurologie, APHP, Hôpital Avicenne, Bobigny
segolene.billot@gmail.com

Pascal Laforêt

Centre de référence des pathologies neuromusculaires Paris-Est, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
pascal.laforet@psl.aphp.fr

Biopsie du deltoïde : accumulations positives au *Periodic Acid Schiff* (2A), digérées partiellement par la diastase (2B). Microscopie électronique (2C).



© D.R.

décelé des dépôts dans l'espace sous-sarcolemnal et entre les myofibrilles de nombreuses fibres musculaires. Ces dépôts étaient positifs au PAS, indiquant une accumulation de glycogène, mais non digérés par la diastase. En microscopie électronique, on retrouvait des accumulations filamenteuses de 7 nm environ, correspondant à du glycogène anormalement structuré, parfois entourées d'une membrane de nature indéfinie, l'ensemble de ces anomalies étant en faveur d'une amylopectinose. L'activité de l'enzyme branchante du glycogène (GBE) mesurée dans les leucocytes et dans les fibroblastes cutanés était à 20% de la normale dans les leucocytes et à 25% dans les fibroblastes. Le

séquençage du gène de l'enzyme branchante du glycogène (*GBE-1*) a identifié une mutation p.Arg515His hétérozygote, déjà décrite chez une patiente allemande présentant une maladie à dépôts de polyglucosans. Le diagnostic final est donc celui de déficit en enzyme branchante du glycogène.

Commentaire

Le déficit en enzyme branchante peut se manifester de deux façons chez l'adulte : myopathie isolée ou maladie à dépôts de polyglucosans (*Adult polyglucosan body disease* ou APBD) (Lossos *et al*, 2009). L'APBD est une maladie rare dont les premières descriptions remontent à 1971, mais la dénomination actuelle date de 1980 (Robitaille *et al*). Une cinquantaine de cas ont déjà été décrits dans la littérature. Le tableau clinique habituel associe une perte progressive de la marche, la plupart des patients utilisant un fauteuil après dix ans d'évolution. L'APBD entraîne dans la majorité des cas un décès prématuré. Les autres signes cliniques inconstants sont des troubles cognitifs, voire une démence ; une neuropathie axonale souvent sensitivo-motrice, mais parfois « *SLA-like* » ; des troubles sphinctériens urinaires. Chez cette patiente, la présentation clinique subaiguë et la récupération spontanée sont inhabituelles et aucun cas de ce type n'a été retrouvé dans la littérature. De plus, l'APBD touche essentiellement des patients plus âgés (50-60 ans), le jeune âge de notre patiente est également plutôt surprenant. Le mécanisme de cette atteinte neurologique reste assez flou.

L'imagerie cérébrale a retrouvé une leucoencéphalopathie avec un aspect pouvant faire évoquer une maladie des petites artères. Ce diagnostic a d'ailleurs été suspecté initialement devant l'atteinte des lobes temporaux. Et ce, malgré l'absence de lésions ischémiques récentes ou anciennes, de micro-saignements en séquence T2* et de lacunes en séquence T1 sur l'IRM cérébrale. Dans les cas rapportés d'APBD avec imagerie cérébrale, on retrouve cette leucoencéphalopathie grossièrement symétrique atteignant la substance blanche péri-ventriculaire, frontale, temporale et parfois sous-corticale. Dans plusieurs cas, il existe aussi une atteinte du tronc cérébral (surtout au niveau du bulbe) et des pédoncules cérébelleux. Une atrophie cérébelleuse, du tronc cérébral et/ou médullaire cervicale peut être présente (Lossos *et al*, 2009). La leucoencéphalopathie observée chez notre patiente semble donc être assez typique de l'APBD. L'APBD peut être sporadique ou familiale. Dans ce dernier cas, elle est de transmission autosomique récessive. Chez des patients Juifs Ashkenazes, la mutation homozygote p.Tyr329Ser est connue comme étant la cause de la maladie (Lossos *et al*, 1998). Chez les patients non Juifs, une mutation p.Tyr535Cys hétérozygote et une mutation hétérozygote composite p.Arg515His et p.Arg524Gln ont été décrites. La patiente allemande (porteuse de la mutation p.Arg515His hétérozygote) avait transmis un gène à chacune de ses filles. Celles-ci n'avaient pas de manifestations de la maladie, au demeurant elles présentaient une diminution de l'activité de l'enzyme branchante (Ziemssen *et al*). La patiente dont l'observation est rapportée ici était symptomatique avec une faible activité enzymatique, mais une seule mutation a pu être mise en évidence. Il est possible que le séquençage n'ait pas permis de mettre en évidence une autre mutation.

Une étude récente rapporte qu'un régime basé sur la prise de triheptanoïne aurait un éventuel effet sur la progression de la maladie, notamment sur la marche (Roe *et al*). Si les résultats de cet essai se confirment ou si d'autres pistes thérapeutiques émergent, il serait important de faire le diagnostic le plus tôt possible afin de traiter les patients. Il paraît donc légitime de demander un dosage de l'enzyme branchante devant une leucoencéphalopathie inexpliquée du sujet jeune.

REFERENCES

- Lossos A. *et al*, *Neurology*, 2009, 72 : 1607-13
- Lossos A. *et al*, *Ann Neurol*, 1998, 44 : 867-72
- Robitaille Y. *et al*, *Brain*, 1980, 103 : 315-36
- Roe C. *et al*, *Mol Gen Metab*, 2009, in press
- Ziemssen F. *et al*, *Ann Neurol*, 2000, 47 : 536-40

Remerciements

Dr C. Baussan (Laboratoire de Biochimie, Hôpital de Bicêtre), Dr M. Piraud et Dr R. Froissart (Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Bron), Dr N. Romero et Dr K. Claeys (Institut de Myologie, Unité de Morphologie Neuromusculaire, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière)

Kinésithérapie respiratoire : un impact majeur sur la qualité de vie et le pronostic

CHRISTIAN DEVAUX , MATTHIEU LACOMBE

Les progrès de la kinésithérapie respiratoire, tant palliative que curative, des patients atteints de maladies neuromusculaires a permis d'améliorer significativement leur confort, mais aussi de prolonger leur espérance de vie. A terme, ils présentent un syndrome mixte, restrictif et obstructif, avec risque d'insuffisance respiratoire chronique et de décompensation. La prise en charge respiratoire cible à la fois l'hypoventilation alvéolaire et l'encombrement bronchique. Elle inclut l'éducation du patient et de son entourage.

Dans les maladies neuromusculaires, un syndrome restrictif majeur, responsable d'une hypoventilation alvéolaire, apparaît au cours de l'évolution. Deux facteurs permettent d'expliquer la diminution des volumes mobilisables par le patient : la faiblesse des muscles respiratoires, évoluant différemment selon la pathologie et la diminution de la compliance thoracique. En effet, l'apparition de déformations orthopédiques rachidiennes (scoliose notamment) associée à la diminution de l'ampliation thoracique aboutit, le plus souvent, à un enraidissement important de la cage thoracique.

Enfant : des particularités anatomiques et fonctionnelles

Le poumon comporte moins d'alvéoles dans l'enfance et le support élastique des structures intrapulmonaires est moins performant.

Chez le nourrisson, la pauvreté en fibres de type I du diaphragme explique une fatigabilité respiratoire plus précoce.

La charge respiratoire est, d'un point de vue physiologique, plus importante chez l'enfant que chez l'adulte.

Le contrôle neurologique central de la ventilation du nourrisson est instable et prédispose aux apnées comme à l'hypoventilation.

Les nourrissons et les jeunes enfants sont vulnérables aux infections et aux irritants respiratoires.

Lutter contre l'hypoventilation alvéolaire

En prévention, la kinésithérapie vise à maintenir l'état orthopédique et la fonction respiratoire, notamment par des mobilisations actives et passives de la cage thoracique, en inspiration et en expiration. Ces mobilisations peuvent également être pratiquées à l'aide d'hyperinsufflations en pression positive, grâce aux relaxateurs de pression (Bird®, Alpha 200®). Ces appareils réalisent une insufflation en fonction d'une pression et d'un débit prédéfinis. Le rythme des insufflations est déterminé par le patient puisque c'est lui qui déclenche, par une inspiration volontaire, l'insufflation. L'expiration est

passive. Il est préconisé vingt minutes à une heure d'utilisation quotidienne. Plusieurs séances brèves sont mieux supportées qu'une seule longue.

Lorsque la ventilation naturelle ne permet plus d'assurer une hématoxémie satisfaisante, une assistance ventilatoire est envisagée. Dans un premier temps, une ventilation non invasive nocturne (VNI) est en général effectuée. Elle vise notamment à palier l'hypoventilation alvéolaire qui se manifeste lors du sommeil. Face à l'aggravation de l'insuffisance respiratoire, une VNI diurne pourra être instaurée en complément. Un grand soin doit être apporté au choix de l'interface utilisée (masque nasal ou bucconasal, pipette buccale...) afin de répondre à des critères de confort et de performances respiratoires. Devant la majoration de l'hypoventilation alvéolaire et la nécessité d'une ventilation continue, une ventilation invasive par trachéotomie peut également être envisagée. Elle permet de surcroît une meilleure gestion de l'encombrement bronchique et des fausses routes. A noter qu'il n'existe pas de consensus sur le choix entre ventilation non invasive et trachéotomie. Certains auteurs remarquent une amélioration de l'état général après cette dernière. D'autres mettent en doute son efficacité comparée à celle d'une ventilation non invasive bien conduite.

Désencombrer l'arbre bronchique...

La prise en charge respiratoire se doit également de lutter contre l'encombrement bronchique auquel sont fréquemment confrontés les patients atteints de maladies neuromusculaires. La faiblesse des muscles respiratoires, associée aux troubles orthopédiques rachidiens, ne permet pas un drainage bronchique satisfaisant. L'encombrement aggrave à son tour l'atteinte respiratoire. Une aide au désencombrement est donc nécessaire, que ce soit à titre préventif afin d'éviter toute surinfection bronchique (nécessitant le plus souvent une hospitalisation) ou lors des épisodes aigus d'encombrement.

Christian Devaux
Kinésithérapeute conseil
Département des Actions
médicales, paramédicales
et psychologiques
AFM, Evry
cdevaux@aafm.genethon.fr
Matthieu Lacombe
Kinésithérapeute,
Service Réanimation
médicale,
Hôpital Raymond
Poincaré, Garches
matthieu.lacombe@free.fr

Si le kinésithérapeute joue un rôle central, l'entourage du patient (famille, amis, infirmiers, aides-soignants...) est concerné par l'usage des techniques de désencombrement. L'éducation, la plus précoce possible, à ces techniques fait partie de la prise en charge respiratoire. Schématiquement, il est possible de différencier les techniques d'aide au désencombrement périphérique de celles d'aide au désencombrement proximal (toux assistée), bien qu'en pratique cette frontière soit moins nette.

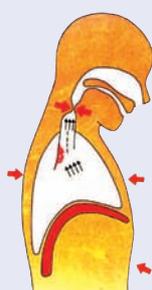
œuvre pour améliorer le débit expiratoire de toux : l'utilisation de compressions manuelles thoraciques et/ou abdominales visant à suppléer le déficit des muscles expiratoires et l'augmentation du volume pré-tussif grâce à l'obtention d'une Capacité inspiratoire augmentée (CIA). L'association des compressions manuelles et d'une CIA constitue une technique de choix pour parvenir à une toux efficace et ainsi assurer le désencombrement des voies aériennes supérieures (Trebbia G et al).

Pour obtenir une CIA, on peut utiliser la méthode du stockage d'air. Elle consiste en l'empilement de plusieurs bolus successifs d'air inspirés, retenus dans l'appareil respiratoire par blocage de la respiration entre les inspirations ou les insufflations. Ce stockage peut être réalisé par le patient seul (technique du *frog*) ou à l'aide d'un respirateur volumétrique ou d'un ballon type Ambu® (technique de l'*air stacking*). Un autre moyen d'obtenir une CIA est l'hyperinsufflation. Le patient emmagasine en une seule fois le volume nécessaire à l'obtention d'une CIA suffisante pour tousser de façon efficace. Cette technique est utilisée par exemple avec un relaxateur de pression (type Bird® ou Alpha 200®). Enfin, il est à noter l'émergence d'une aide instrumentale qui permet d'insuffler mais également d'exsuffler l'air contenu dans les poumons du patient : le *Cough Assist*®. En délivrant une hyperinsufflation (pression positive) immédiatement suivie d'une hyperexsufflation (pression négative), il agit comme une aspiration non invasive des sécrétions. Le *Cough Assist*® peut être utilisé chez des patients sous assistance ventilatoire, qu'elle soit invasive ou non invasive.

Mécanique de la toux



Inspiration
Capacité
inspiratoire



Compression
Pemax
> 40 à 60 cmH₂O



Expulsion
DEP > 180 L/min

Une toux de bonne qualité induit un drainage périphérique des bronches et une vidange trachéale des sécrétions bronchiques. Elle implique une inspiration profonde, suivie d'une bonne fermeture de glotte et d'une expiration forcée. Ces étapes nécessitent l'utilisation de muscles dont l'atteinte est connue dans les maladies neuromusculaires.

...depuis la périphérie jusqu'à la trachée

Le déficit musculaire, la perturbation de la statique rachidienne et la diminution de la compli-ance thoracique ne permettent pas une ventilation homogène dans l'ensemble des territoires pulmonaires. Les volumes de réserve mobilisés sont insuffisants. Ainsi, malgré un tapis muco-ciliaire satisfaisant, dans certaines zones, les sécrétions ne peuvent pas être correctement drainées, entraînant éventuellement des atélectasies. Trois techniques permettent de favoriser le drainage périphérique : les augmentations du flux expiratoire associées à des pressions manuelles thoraco-abdominales (avec ou sans aides ventilatoires associées), les postures alternées et la ventilation par percussion intrapulmonaire (Percussionnaire®).

L'inefficacité de la toux constitue un autre problème majeur. Les sécrétions qui remontent le long de l'arbre bronchique jusqu'aux voies aériennes supérieures ne peuvent pas être expectorées correctement. L'aide au désencombrement proximal a pour objectif l'obtention, lors de la toux, d'un débit expiratoire suffisant pour permettre l'expectoration (>270 l/mn). Deux moyens peuvent être mis en

Comment lever les atélectasies ?

Une atélectasie résulte d'une obstruction bronchique par hypersécrétion ou, souvent chez l'enfant, du collapsus d'un territoire pulmonaire périphérique. Les techniques d'aide à l'inspiration avec aides instrumentales (VNI, Percussionnaire®, ballon, *frog*, *air stacking*) amènent le patient dans son volume de réserve expiratoire, par pressions thoraciques ou sanglage associé en regard des zones non atélectasiées. Elles permettent ainsi une réexpansion pulmonaire sélective, avec levée d'atélectasies. Ces techniques sont moins efficaces sur une atélectasie par bouchon muqueux.

REFERENCES

Caron I. et al, *Revue des maladies respiratoires*, 2006, 23 (suppl 4) : 13S145-52
 Toussaint M. et al, *Respiratory Care*, 2009, 54(3) : 359-66
 Toussaint M. et al, *Respiratory Care*, 2003, 48(10) : 940-47
 Trebbia G. et al, *Respir Physiol Neurobiol*, 2005, 146(2-3) : 291-300

Le corset garchois chez l'enfant : être attentif aux réactions des parents

PATRICIA JOUINOT

Pour certaines maladies neuromusculaires, le corset garchois est indiqué dès la deuxième année de l'enfant afin de limiter les déformations du rachis et ses conséquences sur le plan respiratoire. Au-delà de son intérêt orthopédique, il permet au petit enfant d'expérimenter des positions inédites et d'accéder ainsi à des activités qui développeront son éveil et sa curiosité. Au demeurant, l'impact psychologique familial du corset est à prendre en compte.

Les expressions communes telles que « redresser la tête », « garder la tête haute », « rester droit » sont suffisamment évocatrices pour entrevoir les répercussions positives du corset garchois sur les assises narcissiques du jeune enfant. Et ce, à condition que ses parents puissent l'accepter et se réjouir des changements que le port du corset augure. Car, en

contrepartie, les contraintes des familles sont multiples. Concrètement, elles concernent la mise au quotidien du corset (manipulations minutieuses, répétitives, coûteuses en temps), son poids qui s'ajoute à celui de l'enfant, la nécessité d'une surveillance scrupuleuse des points d'appui, l'excès de sudation ou encore l'obligation de recourir à du matériel supplémentaire (tablettes inclinées, rehaussées). En outre, les parents sont de plus en plus nombreux à échanger leurs points de vue et à s'interroger sur les risques de déformations éventuelles qu'entraînerait le port du corset en continu et dans son « intégralité » (mentonnière et têtère incluses). Ces préoccupations légitimes relatives à l'intégrité corporelle de l'enfant

font écho aux impressions livrées, par ailleurs, par la plupart des parents sur cet appareillage : il n'est « pas beau » et il « se voit ». Ces réticences des familles s'opposent plus ou moins insidieusement à une bonne observance de la prescription médicale. La compréhension des ressorts psychiques qui les sous-tendent peut aider à assouplir les positions des équipes soignantes et favoriser l'alliance thérapeutique. En venant heurter leurs représentations, la confronta-

tion des parents au premier corset garchois peut générer un effet de rupture nécessitant de nouveaux aménagements psychiques.

Un corps « robotisé »

« C'est comme Robocop », « Je ne le reconnais pas » : les associations de parents à la vision de leur enfant corseté évoquent cette notion d'« inquiétante étrangeté », ce « quelque chose qui aurait dû rester dans l'ombre et qui en est sorti ».

Les trois étapes (moulage en plâtre, essai, livraison) requises pour la réalisation sont saturées d'informations sensorielles contribuant à déshumaniser les représentations de l'enfant. Lors du moulage, sont illustratifs les étirements fermes exercés sur le corps, l'odeur du plâtre et sa chaleur pendant le séchage, le recours à des outils insolites comme le couteau de Lance ou le vibreur électrique et leurs bruits spécifiques. Aux étapes suivantes, l'utilisation du tournevis pour les réglages, le cliquetis des boulons, la manière de porter l'enfant qui ne peut plus se mouler sur le corps de l'adulte et la texture même du corset procurant la perception d'une « carapace » dure et froide renforcent cette dimension d'étrangeté. Enfin, le terme « livraison », correspondant à l'étape ultime, connote aussi très négativement ce moment où, finalement, l'enfant ne sera plus comme avant.

La fin des illusions

La prescription du corset place brutalement les parents devant la réalité de la maladie, parfois annoncée depuis peu. Il révèle ce qui, jusqu'à présent, pouvait rester caché. Pour les enfants dont les symptômes apparaissent après une naissance et un début de développement sans difficulté, les parents sont, le plus souvent, dans cette trajectoire positive où le « bébé imaginaire » occupant leurs pensées perd de sa consistance. Ils commencent à adopter leur bébé réel, cet « étranger à demeure » (Bouchart-Godard) parvenant à faire une place à



© D.R.

Patricia Jouinot
psychologue clinicienne,
Centre de
Référence « Maladies
Neuromusculaires »,
Pôle Pédiatrie Pr Estournet,
Hôpital Raymond Poincaré,
Garches
patricia.jouinot@rpc.aphp.fr

l'altérité. Le premier moulage vient en quelque sorte signer la « mise à mal » de ce bébé réel, jusque là « normal », devenu entre temps le support de nouvelles projections « idéalisantes » des parents et investi par eux. Ce bébé qui paraissait en bonne santé, allongé sur la table à plâtre, est perdu à jamais. Les réactions émotionnelles des parents traduisant leurs affects dépressifs et douloureux viennent alors signifier cette perte.

L'ambivalence affective

Le caractère inhabituel, inconnu du moulage inquiète l'enfant et déclenche des pleurs incoercibles. Lorsque les parents n'ont pas été préparés, ils se sentent contraints de faire alliance avec les professionnels, perçus comme des « agresseurs ». La sensation éventuelle des parents d'être leurs « complices » peut révéler leurs propres pulsions agressives, latentes chez tout individu. Celles-ci ne visent pas l'enfant mais son handicap. Cette agressivité est souvent exprimée sous des formes socialisées et acceptables pour les parents, comme la dénégation et le contre-investissement : « nous ne lui avons jamais fait mal, nous nous en sommes toujours occupés comme de la porcelaine ». Cette ambivalence des sentiments sera retrouvée quand les parents devront faire porter le corset à l'enfant. Une mère explique sa souffrance lorsqu'elle doit mettre la mentonnière à son enfant, cela suscite en elle un scénario fantasmatique de meurtre indicible : « J'ai beaucoup de mal à lui mettre ça, ça le... », au lieu de terminer sa phrase, elle serre les mains autour de son cou.

L'investissement narcissique

L'épreuve du premier corset fait flamber les émotions des parents, jusque là plus ou moins bien contenues. C'est sans doute à ce moment que jaillit la béance de leur blessure narcissique. Lors du moulage, le débordement émotionnel ou les mécanismes défensifs pour lutter contre lui (éviter, mise à distance excessive, sidération) peuvent faire perdre transitoirement aux parents leur capacité à soutenir leur enfant. A l'essayage, son apparition brutale dans le corset active souvent leur chagrin ou leur résignation. Les regards parentaux aimants s'éteignent et le miroir qu'ils représentent pour l'enfant se voile. Il est fréquent que l'enfant, à présent équipé d'appareils cruro-jambiers, découvre pour la première fois son image entière et verticale dans le miroir de la salle de consultation. Cependant, cette découverte ne lui procure pas le plaisir escompté, car elle n'est pas accompagnée par les acclamations joyeuses de la mère. Ce sont

elles qui normalement déclenchent la « mimique jubilatoire » de l'enfant, son plaisir à reconnaître dans le miroir son unité corporelle et qui soutiennent sa « complaisance ludique » (Lacan) à faire apparaître et disparaître à volonté son image. Au-delà d'un encouragement adressé à la famille pour qu'elle accepte l'appareillage, le « Comme il est beau ! » prononcé par les professionnels présage avec acuité la question : l'enfant pourra-t-il s'éprouver beau, aimable dans son corset ? L'émoi d'un père, choqué par l'étiquette indiquant le nom de l'appareilleur « fabricant », placée sur la face antérieure du corset de son fils, nous fait demander comment l'enfant et ses parents parviendront à se reconnaître mutuellement dans leur filiation.

Accompagner la famille

L'observance du traitement nécessite, chez les familles, une transformation de leurs représentations initiales du corset garchois. Sa mise en place doit donc être assouplie selon les besoins orthopédiques spécifiques des enfants mais aussi en fonction des capacités psychiques de leurs parents à absorber la charge émotionnelle. La proposition d'un entretien psychologique formel, programmé dans la période comprise entre la prescription du médecin et le rendez-vous pour le premier moulage, présente plusieurs avantages. Les parents peuvent d'une part, se préparer mentalement à cette épreuve et d'autre part, reparler de l'annonce diagnostique pour commencer un patient travail d'adaptation au handicap de leur enfant.

Le port du corset garchois aurait-il des effets délétères durables sur le développement psycho-affectif ? A défaut d'études publiées, on constate seulement que le fonctionnement psychique des enfants et des adolescents rencontrés semble présenter une variabilité notable. Celle-ci les amène à interpréter différemment un même événement. Lorsque l'arthrodèse vertébrale leur permet de ne plus porter de corset, leurs réactions oscillent entre majoritairement le rejet (« Je vais faire un feu de camp avec mes copains pour le brûler ») et plus rarement la difficulté transitoire à s'en séparer (« J'ai peur qu'il me manque quelque chose »). En étant attentif au désarroi des familles le plus tôt possible, le corset garchois devrait pouvoir procurer, plus souvent, à l'enfant un sentiment de sécurité lui assurant, à la fois, une estime de soi suffisante et la possibilité de relations vivantes avec ses pairs.

REFERENCES

- Bouchart-Godard A., *Nouvelle revue de psychanalyse*, 1979, 19 : 161-75
Lacan J., *Revue Française de Psychiatrie*, 1948, 13(4) : 449-55

Le corset garchois : quarante ans de bons et loyaux services

GROUPE D'EXPERTS « APPAREILLAGE »

Conçu dès les années 60, le corset garchois demeure la seule orthèse correctrice du tronc adaptée à toutes les spécificités des scolioses paralytiques. Cette adaptation est la clé de son efficacité. Bien réalisé et bien utilisé, il peut optimiser le devenir orthopédique de l'enfant et améliorer ses capacités fonctionnelles sans aggraver sa fonction respiratoire. De ce fait il peut impacter favorablement le développement psychomoteur des jeunes patients comme la qualité de vie des futurs adultes.

De nombreuses maladies neuromusculaires peuvent générer une scoliose paralytique. Son incidence chez l'enfant atteint 64% en cas de paralysie de la musculature spinale et 94% en cas de paralysie associée des muscles intercostaux, toutes pathologies confondues (Duval-Beaupère *et al*). Les scolioses paralytiques présentent certaines spécificités. Le rachis hypotonique s'effondre en charge. Cet effondrement favorise les rétractions musculo-tendineuses, ce qui limite peu à peu la réductibilité de la scoliose. Quand existe une bascule du bassin associée, le risque de flexum des hanches et de complications orthopédiques secondaires est important. La scoliose s'accompagne très souvent d'une atteinte des muscles respiratoires et de déformations thoraciques à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive. Dans les maladies neuromusculaires à début précoce, avec mouvements respiratoires faibles dès les premières années, on observe une croissance limitée du thorax et des poumons. Tout appui thoracique externe (corset classique) risque d'entraîner une diminution de la fonction pulmonaire et peut provoquer une défaillance respiratoire aiguë.

Un concept unique...

Les caractéristiques des scolioses paralytiques expliquent l'inefficacité des orthèses du tronc conçues pour les autres scolioses. *A contrario*, le corset garchois répond à toutes ces spécificités. Conçu à l'origine pour les scolioses post-poliomyélitiques, il s'agit d'une orthèse correctrice extensible fabriquée sur mesure, constituée de cinq pièces. La valve postérieure recouvre la partie dorsale du tronc, du coccyx aux épines des omoplates. Deux hémi-valves ilio-abdominales prennent appui sur les crêtes iliaques, recouvrent les abdominaux et débordent légèrement sur les bords inférieurs des dernières côtes. Reliées à la valve postérieure par des charnières, ces hémi-valves s'ouvrent comme un livre, facilitant la mise en place et le retrait du

corset. Le plastron pré-sternal sous-claviculaire s'étend en pont d'une région axillaire à l'autre. Il laisse libre le grill costal antérieur. Enfin la têtère amovible comporte un appui mentonnier et un appui occipital. Elle est solidaire de la valve postérieure et du plastron pré-sternal. Bien réglée, cette pièce contribue à la correction de la scoliose et facilite l'action des muscles respiratoires accessoires. Toutes les pièces du corset garchois sont en Plexidur®, un matériau rigide et translucide. Elles sont assemblées par des plaques de jonction, fixées par des vis. Plusieurs trous sur ces plaques permettent d'agrandir le corset dans les trois dimensions.

... pour une efficacité optimale

De par sa conception, le corset garchois concilie plusieurs objectifs thérapeutiques. Il peut corriger certaines déformations rachidiennes (élongation et dérotation) et ralentir l'aggravation de la scoliose au fil des ans. En empêchant l'effondrement du tronc en position assise et debout, il améliore l'installation et la stabilité de l'enfant. Il lui donne ainsi de nouvelles possibilités motrices, contribuant à son développement psychomoteur et à sa socialisation. Le corset garchois stabilise le bassin et corrige sa bascule. Il est compatible avec les orthèses de verticalisation. Sans appui thoracique antérieur, il ne gêne pas la croissance osseuse ni le développement thoracique. Son extensibilité permet d'adapter la correction du rachis à la croissance du tronc. Il est possible d'utiliser un corset garchois dès la prime

Une PEC pluridisciplinaire

Le corset garchois n'est qu'un élément de la prise en charge (PEC) des scolioses paralytiques comportant aussi de la kinésithérapie, un accompagnement psychologique (rubrique PEC de ce numéro), un suivi stomatologique, de l'ergothérapie et, le cas échéant, de la chirurgie.

Alain Carpentier
Médecin MPR
Charles Flinois
Appareilleur
Centre APF Marc Sautélet,
Villeneuve d'Ascq
Ginette Duval-Beaupère
Médecin MPR
APHP, Hôpital Raymond
Poincaré, Garches
David Karoubi
Orthoprothésiste, Paris
Sylvie Moret-Lelu
Masseur-kinésithérapeute
APHP, Hôpital Raymond
Poincaré, Garches
Jean-Louis Neut
Orthoprothésiste
Paris
Susana Quijano-Roy
Neuropédiatre PH
APHP, Hôpital Raymond
Poincaré, Garches
Jean-Claude Riou
Kinésithérapeute conseil
AFM, Evry
Catherine Touzeau
Médecin MPR pédiatrique,
APHP, Hôpital Raymond
Poincaré, Garches
Contact :
jcriou@aafm.genethon.fr

enfance. Les résultats d'une chirurgie de la scoliose pratiquée avant la fin du pic de croissance pubertaire ne sont pas satisfaisants. Ainsi, le corset garchois peut être utilisé afin d'atteindre un stade de maturation osseuse suffisant pour qu'une fixation de la colonne soit réalisée dans les meilleures conditions respiratoires et orthopédiques (déformation scoliotique réductible d'angle modéré, corps vertébraux pas ou peu déformés).

Une scoliose paralytique très évolutive peut nécessiter le port d'un corset correcteur nuit et jour, hormis durant les séances de kinésithérapie et la toilette. Cependant, chez le jeune enfant présentant une scoliose non structurée et un rachis encore souple, le corset peut être ôté la nuit. Chez les tout-petits, au tonus axial partiellement respecté, il est aussi utile de ménager des temps de « récréation », sans corset, pendant de courtes périodes diurnes.

Des indications larges

La connaissance de l'histoire naturelle des maladies neuromusculaires, alliée à une surveillance rachidienne rapprochée, permettent de poser l'indication de cette orthèse. Lorsqu'une arthrodèse vertébrale paraît inévitable à terme, chez un jeune enfant avec scoliose paralytique ou à fort risque d'en avoir une, le port d'un corset garchois s'impose le plus tôt possible. Il peut d'ailleurs être utilisé dès l'âge de la station assise. *A contrario*, adopter une attitude attentiste ou se contenter d'une orthèse « d'emballage » constitue un risque d'évolution vers une déformation rachidienne irréductible, malgré une

même en l'absence de scoliose. D'autres maladies neuromusculaires précoces à prédominance axiale et proximale (dystrophies musculaires congénitales, myopathies congénitales...) peuvent présenter un effondrement axial ou développer des rétractions musculo-tendineuses sévères, rendant nécessaire un maintien orthétique correcteur précoce. Dans d'autres pathologies plus tardives et progressives (dystrophie musculaire de Duchenne, amyotrophie spinale infantile ayant perdu la marche...), cette orthèse peut être utilisée en cours d'évolution, dans l'attente d'une arthrodèse vertébrale.

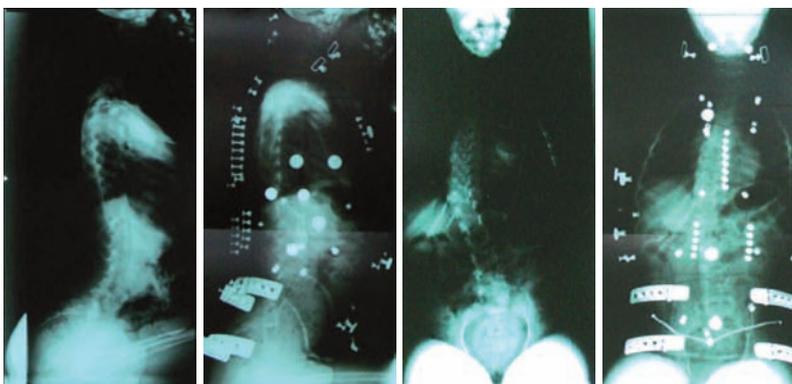
Un projet thérapeutique au long cours

La prescription, la fabrication, l'adaptation et le suivi du corset garchois relèvent d'une équipe pluridisciplinaire formée. Peu d'orthoprothésistes en France réalisent cette orthèse. Classiquement, sa fabrication suit trois étapes : moulage en correction d'un négatif en plâtre (classiquement sur cadre de Cotrel), réalisation d'un positif en plâtre et thermoformage sur ce positif des pièces du corset (Duval-Beaupère G). Des techniques de conception et de fabrication assistées par ordinateur se développent depuis une dizaine d'années. Quelle que soit la technique utilisée, il faut parvenir à une correction en position couchée de 30 à 40% de l'angulation scoliotique, sans réduction significative de la capacité vitale. Le corset garchois nécessite une surveillance régulière (médecin, orthoprothésiste, kinésithérapeute...). Des consultations périodiques permettent de vérifier l'efficacité et la tolérance de l'orthèse et de l'adapter à la croissance de l'enfant, avant de procéder à son renouvellement. Elles permettent aussi de dépister les premiers signes d'apparition de la puberté (parfois pilosité pubienne isolée précoce), celle-ci marquant le début d'une aggravation nette de la scoliose. Une vigilance thérapeutique accrue s'impose alors.

REFERENCES

Duval-Beaupère G. *et al*, *Encycl. Méd. Chir*, 1994, 26-300-F-10
Barois A. *et al*, *Rev. Neurol*, 1989, 145(4) : 299-304
Duval-Beaupère G, *Résonances européennes du rachis - Appareillage Médecine*, 1994

Patient atteint de dystrophie musculaire congénitale (MDC1A) avec correction de l'hyperlordose dorsale et lombaire (profil) et de la scoliose (face).



prise en charge kinésithérapique adaptée. Le corset garchois est donc indiqué dans les hypotonies majeures du tronc de l'enfant entraînant ou susceptibles d'entraîner une scoliose évolutive. Dans les amyotrophies spinales infantiles (ASI) sans acquisition de la marche, la scoliose est quasi systématique et très évolutive (Barois *et al*). Dans ce cas, la prescription du corset doit être faite le plus tôt possible,

A paraître :

Trois Fiches techniques *Savoir et comprendre*, AFM sur le corset garchois :

- « Pourquoi prescrire un corset garchois ? »
- « Comment se fabrique le corset garchois ? »
- « Corset garchois : quel suivi ? »

Culture de fibroblastes cutanés : applications en myologie

SAFA SAKER-DELYE

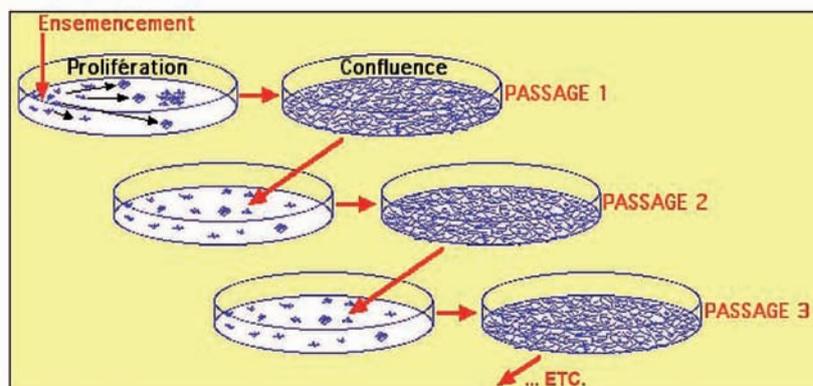
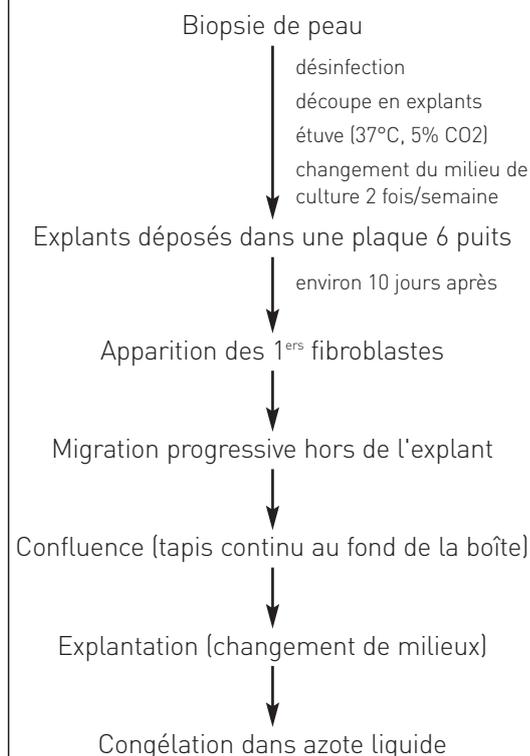
Les fibroblastes sont des cellules du tissu conjonctif facilement accessibles et susceptibles de se multiplier *in vitro*. Les cultures ainsi établies constituent un matériel biologique d'une très grande importance tant pour la recherche fondamentale que pour le diagnostic de certaines maladies neuromusculaires. Elles permettent d'accéder à l'ADN d'un sujet sain ou malade et de réaliser des études biochimiques plus ou moins complexes comme l'étude de protéines, de réactions biochimiques...

Mode d'emploi

Le fibroblaste est présent dans le tissu conjonctif. Il sécrète notamment des protéoglycanes, des glycoprotéines et des glycosaminoglycanes entrant dans la constitution du tissu conjonctif dit de soutien. Il intervient aussi dans le métabolisme des lipoprotéines (LDL) et du cholestérol. Comme la cellule mésenchymateuse dont il est dérivé, le fibroblaste préserve, au-delà du stade fœtal, une grande plasticité fonctionnelle à savoir, les capacités d'expression phénotypiques du fibroblaste et les mécanismes de synthèse-sécrétion, ainsi que la régulation de certains processus de prolifération/différenciation par les interactions cellule/matrice. Obtenus par biopsie, plus simples à cultiver que d'autres cellules, les fibroblastes en culture primaire peuvent être facilement congelés et décongelés après conservation à l'azote liquide. On doit à Hayflick [1961] d'avoir mis en évidence le mécanisme de sénescence *in vitro*.

Le fibroblaste cultivé *in vitro* ne peut se diviser qu'un nombre limité de fois (65 passages chez l'homme). Au-delà, les fibroblastes entrent en sénescence, ne peuvent plus proliférer et meurent ensuite rapidement. Certaines cellules "échappent" à la sénescence et subissent une transformation. On assiste à une réexpression de la télomérase. L'expression

Culture de fibroblastes : protocole



Culture de fibroblastes

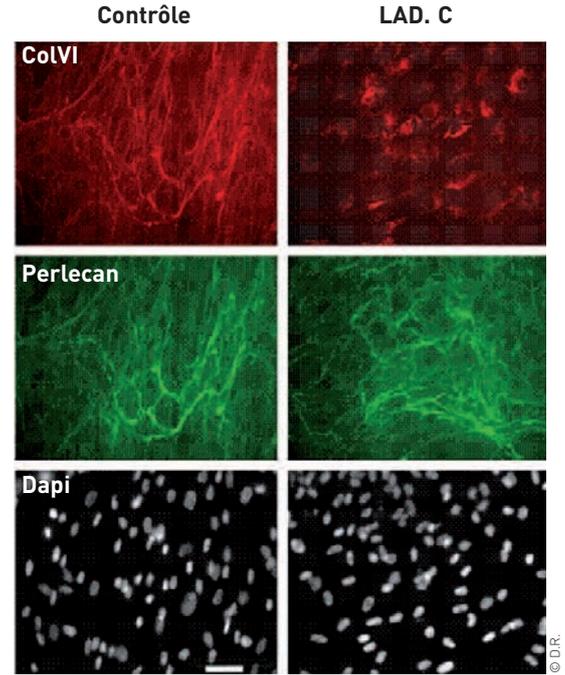
Lorsque, par multiplication mitotique, les cellules ensemencées occupent tout le fond de la boîte, il suffit de "repiquer" quelques cellules (explantation) pour obtenir un nouveau "passage" et de nouvelles mitoses. Les fibroblastes sont congelés dans l'azote liquide au passage P3.

Safa Saker-Delye
 Responsable Banque d'ADN et de Cellules Genethon, Evry
 saker@genethon.fr
Valérie Allamand
 UPMC Univ Paris 06, Inserm U974, CNRS UMR1275, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
 v.allamand@institut-myologie.org
J. Andoni Urtizberea
 Praticien hospitalier, MPR APHP Hôpital Marin de Hendaye
 andoni.urtizberea@hnd.aphp.fr
Pour en savoir plus
 www.genethon.fr

permanente de la télomérase semble bien être une propriété intrinsèque des cellules immortalisées et/ou des lignées cancéreuses.

Applications en myologie

Les cultures de fibroblastes sont obtenues quasi exclusivement à partir d'un prélèvement cutané (biopsie effectuée sous anesthésie locale avec un trocart de type "punch" adapté à l'âge). Les fibroblastes une fois cultivés peuvent être étudiés comme tels ou faire l'objet d'une transformation en myoblastes par transfection du gène MyoD (codant un facteur de croissance musculaire). Parmi les pathologies neuromusculaires concernées, les déficits en collagène VI prennent une part croissante à tel point que la biopsie de peau est devenue l'outil de référence pour le diagnostic positif de la myopathie d'Ullrich ou de la myopathie de Bethlem. La formation et la qualité du réseau collagénique peuvent être étudiées dans les fibroblastes. L'analyse complémentaire des taux d'ARN messagers est également possible et peut, dans le cas de certaines mutations, faciliter l'identification des mutations dans un des trois gènes du collagène VI. La biopsie de peau peut s'avérer utile dans certaines révisions de diagnostic lorsque le patient n'a plus de muscle facilement biopsiable. On en rapprochera les demandes, là aussi croissantes, de biopsies cutanées pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne en vue d'études fonctionnelles sur le saut d'exon thérapeutique. En



Protocole d'après Demir *et al* (2002), C. Gartioux, V. Allamand (U974)

Bar : 50µm

Exemples d'absence de sécrétion et de rétention intracellulaire du collagène VI sur fibroblastes par rapport à un contrôle.

France, plusieurs laboratoires peuvent réaliser les cultures de fibroblastes. Parmi les plus actifs en myologie, on citera les laboratoires à Evry (Généthon), Paris [Cochin, la Salpêtrière (Institut de Myologie)], Lyon et Marseille.

Principales pathologies neuromusculaires concernées par les cultures de fibroblastes

Pathologies	Types d'études
DMC type Ullrich	Etudes morphologique, biochimique et génétique
Myopathie de Bethlem	Etudes morphologique, biochimique et génétique
Myopathies mitochondriales	Etudes biochimique et génétique
Myopathies métaboliques (dont maladie de Pompe)	Etudes biochimique et génétique
Dystrophinopathies	Etudes thérapeutiques
Muscle imbiopsiable (toutes pathologies neuromusculaires confondues)	Etudes diverses à visée diagnostique

Les laminopathies, un polymorphisme clinique et mutationnel sans égal

RABAH BEN YAOU, NICOLAS LÉVY, GISÈLE BONNE

Durant la décennie écoulée, la responsabilité du gène *LMNA* codant les lamines A et C, protéines de l'enveloppe nucléaire d'expression ubiquitaire, a été reconnue dans plus de dix pathologies regroupées sous l'acronyme de «laminopathies». Elles incluent des maladies touchant des tissus divers et variés de façon isolée (muscles squelettique et cardiaque, nerf périphérique, tissu graisseux) ou de façon plus systémique (syndromes de vieillissement prématuré). De nombreuses mutations du gène *LMNA* ont été décrites à ce jour, sans qu'aucune corrélation phénotype/génotype claire ne soit établie. Rares sont les maladies humaines héréditaires connaissant un tel polymorphisme clinique et mutationnel. Les laminopathies représentent probablement un continuum pathologique avec des expressions tissulaires spécifiques plus ou moins marquées. Devant ces tableaux cliniques assez divers, il faut donc penser à séquencer le gène *LMNA* et éventuellement certains de ses partenaires. *A contrario*, il faut savoir rechercher les signes évocateurs de l'une ou l'autre de ces pathologies chez tout patient porteur d'une mutation du gène *LMNA*.

Les lamines A et C (ou lamines de type A), protéines appartenant au groupe des filaments intermédiaires de type V, sont localisées au niveau de l'enveloppe nucléaire et dans la matrice nucléaire des cellules différenciées. Associées aux lamines de type B, elles forment la lamina nucléaire, un réseau filamentaire tapissant la face interne de l'enveloppe nucléaire [Broers *et al*, 2006]. Les lamines A et C sont le produit du gène *LMNA* (chromosome 1q21.2, 12 exons) par épissage alternatif au niveau de l'exon 10 (figure 1). Les lamines A et C partagent une courte tête N-terminale, un domaine central organisé en hélices alpha permettant la polymérisation des lamines, ainsi que la majeure partie du domaine C-terminal. La partie centrale du domaine C-terminal, organisée en feuillets bêta, a une structure rappelant celle des immunoglobulines, suggérant son implication dans des liaisons protéines-protéines et protéines-ADN.

Alors que la lamine C est produite à l'état mature (574 acides aminés), la lamine A l'est sous la forme d'un précurseur, la prélamine A (664 acides aminés) qui va subir un certain nombre de modifications post-traductionnelles pour aboutir à la forme mature (646 acides aminés). Les lamines de types A et B s'assemblent tête-bêche *via* leurs domaines C et N-terminaux pour former des homo et/ou hétéro-dimères. Les lamines A et C interagissent non seulement avec les lamines de type B mais aussi avec diverses autres protéines intégrées à l'enveloppe nucléaire (émerine, MAN1, protéines SUNs, nesprines 1 et 2, récepteur aux lamines B ou

LBR, polypeptides associés à la lamina ou LAP...). Elles interagissent également avec l'actine nucléaire et des facteurs de transcription (BAF, SREBP1, GCL, Btf, YT521-B, MOK2, Rb...), ainsi qu'avec l'ADN et la chromatine *via* les histones permettant à l'hétérochromatine de se positionner en périphérie du noyau [Broers *et al*, 2006 ; Schirmer et Foisner, 2007]. Diverses fonctions des lamines A et C sont connues : fonction structurelle, assurant l'échafaudage primaire et la stabilité mécanique de l'enveloppe nucléaire durant l'interphase ; fonction organisationnelle, au niveau de la chromatine notamment au travers des lamines A et C nucléoplasmiques ; fonction régulatrice pour la transcription et la réplication de l'ADN.

Depuis l'identification des premières mutations en 1999 [Bonne *et al*, 1999], plus de 10 maladies transmises selon des modes divers ont été reliées au gène *LMNA* (tableau 1). L'ensemble de ces pathologies dues aux mutations du gène *LMNA* sont désignées sous le terme de laminopathies [Bonne *et al*, 2003 ; Worman et Bonne, 2007]. Leur diagnostic repose exclusivement sur l'analyse directe du gène *LMNA*. A ce jour, plus de 270 mutations différentes de tous types ont été rapportées chez plus de 1 450 individus (tableau 2 et pour en savoir plus : banque de données « locus spécifique » www.UMD.be/LMNA/). Certaines laminopathies sont spécifiques d'un tissu, ce qui est observé dans certaines myopathies, cardiomyopathies, neuropathies et lipodystrophies isolées. D'autres ont des manifestations plus diffuses affectant plusieurs

Gisèle Bonne
Rabah Ben Yaou
 UM76 UPMC,
 UMRS_974 Inserm,
 UMR 7215 CNRS,
 Institut de myologie,
 Hôpital Pitié-Salpêtrière,
 Paris
 g.bonne@
 institut-myologie.org
 r.benyaou@
 institut-myologie.org

Nicolas Lévy
 Université de la
 Méditerranée,
 Inserm/UMR_S910, APHM,
 génétique médicale,
 Hôpital d'enfants Timone,
 Marseille, France
 Nicolas.Levy@univmed.fr

Tableau 1 - Principales laminopathies actuellement décrites

(mode de transmission et type de mutations identifié pour chaque phénotype).

Groupe pathologique	Maladie	Transmission	Nombre d'individus/mutations différentes rapportées	Types de mutations, points chauds
Laminopathies du muscle strié	Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss	AD, AR, <i>de novo</i>	213/83	Tous, R453W, R249Q, R527P
	Dystrophie musculaire des ceintures de type 1B	AD, <i>de novo</i>	117/37	Tous, R377H, R377
	Cardiomyopathie dilatée associée à des troubles de conduction	AD, <i>de novo</i>	388/102	Tous incluant délétions exoniques, R190W,
	Dystrophie musculaire congénitale liée aux lamines A/C	<i>de novo</i>	20/14	Faux sens, délétion en phase, intronique, E358K
Laminopathies du nerf périphérique	Neuropathie de Charcot-Marie-Tooth de type autosomique récessive axonale	AR	44/1	Faux sens, R298C
Laminopathies du tissu graisseux	Lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan	AD, <i>de novo</i>	259/21	Faux sens, insertion hors phase, R482W, R482, R482Q
	Syndrome d'insulinorésistance	AD	5/3	Faux sens
Syndromes de vieillissement prématuré	Dysplasie acromandibulaire	AR	21/4	Faux sens, R527H
	Progeria d'Hutchinson-Gilford et autres syndromes progéroïdes	<i>de novo</i> , AR, AR	81/22	Faux sens, G608G
	Syndrome de Werner atypique	AD, <i>de novo</i>	6/4	Faux sens, délétion hors phase
	Dermopathie restrictive	<i>de novo</i> , AR	3/3	Faux sens, intronique
Autres	Myopathie et lipodystrophie partielle	AD	22/11	Faux sens, R482W, R453W
	Cardiomyopathie dilatée avec troubles de la conduction et lipodystrophie partielle	AD	11/5	Faux sens, insertion hors phase, R62G
	Dystrophie musculaire, cardiopathie, neuropathie axonale et leuconychie	AD	2/1	Faux sens
	Cardiomyopathie dilatée avec paralysie auriculaire et neuropathie axonale	AD	1/1	Faux sens
	Lipodystrophie partielle et neuropathie axonale	AD	1/1	Faux sens
	Dystrophie musculaire, lipodystrophie partielle et neuropathie axonale	AD	3/3	Faux sens
	Cardiomyopathie dilatée, lipodystrophie partielle et neuropathie axonale	AD	2/1	Faux sens
	Syndrome progéroïde et myopathie	<i>de novo</i> , AR	5/5	Faux sens
	Syndrome lipoatrophie-diabète-stéatose hépatique-cardiomyopathie hypertrophique-leucomélanodermie	<i>de novo</i>	1/1	Faux sens
	Arthropathie, calcinose tendineuse et syndrome progéroïde	AR	1/1	Faux sens
Syndrome cœur-main	AD	6/1	Intronique	

appareils à la fois, c'est le cas dans les syndromes de vieillissement prématuré. Plusieurs de ces maladies représentent probablement la même entité pathologique de base avec des variations de la sévérité, de la topographie et du nombre des organes atteints.

Tableau 2 - Profil mutationnel du gène LMNA

Données issues de la banque de données UMD-LMNA. Les effectifs représentent le nombre de propositus porteurs de chaque type de mutation.

Type de mutations	Effectif (tout propositus)
Délétions et insertions	76 [8,19%]
Délétions	47 [5,06%]
Délétions hors phase	28 [3,16%]
Délétions en phase	19 [2,15%]
Insertions	29 [3,13%]
Insertions hors phase	18 [2,03%]
Insertions en phase	9 [1,02%]
Mutations ponctuelles	815 [87,82%]
Faux sens	780 [84,05%]
Non sens	35 [3,77%]
Mutations introniques	37 [3,99%]
Total	928

Les laminopathies des muscles squelettiques et cardiaque

Les laminopathies des muscles squelettiques et cardiaque sont non seulement les premières laminopathies à avoir été individualisées mais aussi les formes les plus fréquentes. On estime actuellement qu'une atteinte isolée du muscle squelettique et/ou cardiaque est observée chez au moins 50% des individus porteurs de mutations du gène *LMNA* rapportés dans la littérature. Les laminopathies du muscle strié incluent essentiellement 4 pathologies cliniquement bien caractérisées : la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) de transmission autosomique, la myopathie des ceintures de type 1B (LGMD1B), la cardiomyopathie dilatée associée à des troubles du rythme et de la conduction (DCM-CD ou CMD1A) et une dystrophie musculaire congénitale liée aux lamines A/C (L-CMD). A côté de ces formes « typiques », illustrant leur variabilité phénotypique, existent des variantes plus rares de laminopathies du muscle strié : formes de myopathie proximale rétractile, à prédominance scapulaire ou quadricipitale ; cardiomyopathie avec anévrysmes apicaux ; cardiomyopathie où prédomine une fibrillation auriculaire au moins dans les phases de début de la maladie ; cardiomyopathie avec aspect de non compaction. Sur le plan diagnostique, les CPK sont

normales ou modérément élevées. L'imagerie musculaire peut montrer des aspects évocateurs alors que la biopsie musculaire montre le plus souvent des anomalies myopathiques ou dystrophiques non spécifiques. L'immunohistochimie des lamines A/C n'est pas contributive au diagnostic. La présence d'un allèle non muté dans ces affections dominantes aboutit à la présence des lamines A/C dans le muscle. Seule la microscopie électronique permet parfois d'observer des altérations de l'enveloppe nucléaire au niveau des fibres musculaires ou des cardiomyocytes. La confirmation diagnostique vient de l'analyse directe du gène *LMNA*⁽¹⁾. L'atteinte cardiaque représente le dénominateur commun, coexistant ou non avec l'atteinte musculaire squelettique et conditionnant le plus souvent le pronostic vital (Wahbi *et al*, 2007). La relation entre les mutations (types et localisations sur le gène) et les phénotypes correspondants n'est pas toujours claire, une mutation pouvant être responsable d'atteinte cardiaque isolée ou d'atteinte cardiomyoculaire de sévérité pouvant être très variable (figure 2).

• La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

Initialement, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) a été décrite dans sa forme récessive liée à l'X (Emery et Dreifuss, 1966), les formes autosomiques n'ayant été formellement rapportées que plus tard. Elle est caractérisée par une double atteinte musculaire et cardiaque. L'atteinte musculaire, débutant dans l'enfance, est particulière par la présence de rétractions tendineuses précoces (tendons d'Achille, coudes, nuque, rachis) précédant une faiblesse et une atrophie musculaires à prédominance humérale et péronière. Cette atteinte progresse ensuite vers les autres segments des membres. L'atteinte cardiaque, survenant dans tous les cas après la dystrophie musculaire, s'installe progressivement avec, au stade initial, des troubles de la conduction (blocs auriculo-ventriculaires de degrés variables, blocs intra-ventriculaires) et/ou du rythme (extrasystoles et arythmies auriculaires et ventriculaires). Ces troubles induisent un risque très élevé de mort subite chez l'adulte jeune et, après un délai variable, une cardiomyopathie dilatée d'aggravation progressive.

• La cardiomyopathie dilatée associée à des troubles du rythme et de la conduction

La cardiomyopathie dilatée associée à des troubles du rythme et de la conduction (DCM-CD ou CMD1A) (Fatkin *et al*, 1999; Bécane *et al*, 2000) débute, entre les âges de 20 et 30 ans, par des troubles conductifs

NOTE

(1) Le diagnostic moléculaire des laminopathies se fait actuellement dans 3 laboratoires en charge de l'analyse du gène *LMNA*, en France : U.F. Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris (Dr P. Richard) ; Service de Biochimie et hormonologie, Hôpital St-Antoine, Paris (Dr O. Lascol et Dr C. Vigouroux) ; Laboratoire de Génétique Moléculaire, Département de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants La Timone, Marseille (Pr N. Lévy et Dr A. De Sandre Giovannioli)

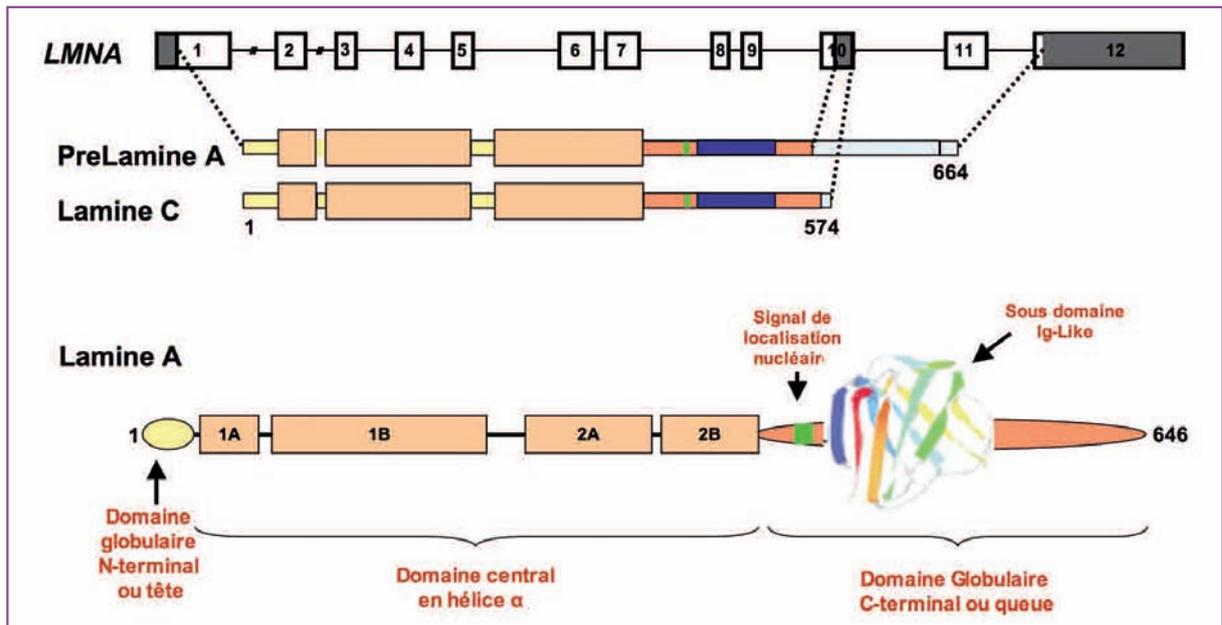


Figure 1
Représentation schématique du gène *LMNA*, des protéines lamines A et C et des domaines fonctionnels principaux de la lamine A mature.

(bloc auriculo-ventriculaire de premier degré, blocs intra-ventriculaires) et des troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillation, flutter, tachysystolie auriculaires). Cette symptomatologie cardiaque est associée à un risque thromboembolique élevé alors que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est normale ou subnormale (Boriani *et al*, 2003). Apparaissent ensuite, avec une altération modérée de la fonction systolique ventriculaire gauche, des blocs auriculo-ventriculaires de haut grade et des troubles du rythme ventriculaire graves, constituant la première cause de décès chez ces patients (van Berlo *et al*, 2005). Enfin, une altération importante de la fonction systolique ventriculaire gauche aboutit à une insuffisance cardiaque pouvant nécessiter une transplantation. Le pronostic est conditionné par les troubles du rythme ventriculaire. Un bilan rythmologique exhaustif doit être effectué associant Holter ECG, épreuve d'effort et surtout une exploration électrophysiologique systématique. La fonction ventriculaire gauche doit aussi être évaluée au minimum sur des paramètres échographiques. La prise en charge cardiologique est basée sur les antiarythmiques, les antivitamines K, le traitement de l'insuffisance cardiaque et sur la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable. Son indication doit être systématiquement discutée, notamment en cas d'indication d'un stimulateur cardiaque (Meune *et al*, 2006), mais aussi devant une hyperexcitabilité ventriculaire mise en évidence au cours du bilan non invasif ou lors de son déclenchement par stimulation ventriculaire programmée.

- La dystrophie musculaire des ceintures de type 1B
Contrairement à l'EDMD, la dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (LGMD1B) se caractérise par une atteinte musculaire proximale, l'absence, la discrétion ou l'apparition très tardive de rétractions tendineuses (van der Kooij *et al*, 1996 ; Muchir *et al*, 2000). Elle débute le plus souvent, au cours des deux premières décennies, par les membres inférieurs s'étendant aux membres supérieurs vers 40 ans. Une hypertrophie des mollets est possible. Au cours des 3^e ou 4^e décennies, apparaît une atteinte cardiaque similaire à celle observée dans l'EDMD : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, troubles du rythme et cardiomyopathie dilatée conditionnant le pronostic vital.

- La dystrophie musculaire congénitale liée aux lamines A/C

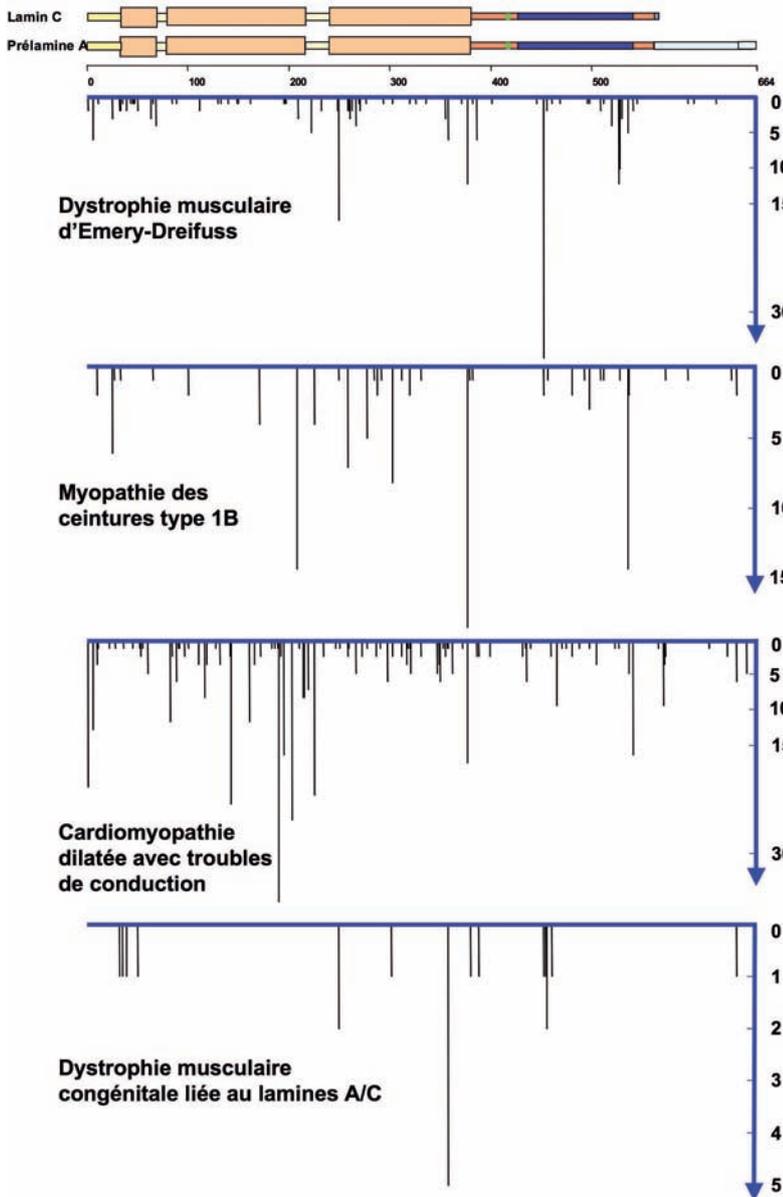
Plus récemment individualisée (Quijano-Roy *et al*, 2008), la dystrophie musculaire congénitale liée aux lamines A/C (L-CMD) commence dès la naissance ou au cours de la première année de vie par une hypotonie, un retard moteur ou une « tête tombante ». Le phénotype musculaire est très sévère caractérisé par un déficit axial, une atteinte proximale des membres supérieurs et distale des membres inférieurs. Des rétractions des tendons d'Achille et un enraidissement du rachis apparaissent ensuite. L'atteinte respiratoire est fréquente nécessitant une ventilation assistée dans la plupart des cas. Des troubles du rythme cardiaque ont été observés chez les patients les plus âgés.

Les laminopathies du nerf périphérique

Ce groupe est constitué d'une forme de neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth (CMT2B1) de transmission autosomique récessive rapportée exclusivement dans des familles originaires d'Afrique du Nord. Cette forme est due à une mutation

Figure 2
Répartition comparative des mutations *LMNA* responsables de laminopathies du muscle strié

Chaque acide aminé est désigné par sa position sur la protéine lamine A (de 1 à 664). Chaque position de mutation est représentée au niveau de l'acide aminé correspondant par une ligne verticale dont la hauteur représente le nombre de sujets rapportés présentant une des laminopathies du muscle strié (propositus et apparentés). Remarquez que les mutations sont réparties sur la totalité du gène. L'échelle concernant le nombre de patients est variable d'une affection à l'autre.



fondatrice (c.892C>T, p.R298C) dans cette population [De Sandre-Giovannoli *et al*, 2002]. Les symptômes apparaissent, en moyenne, au cours de la 3^e décennie. Le tableau clinique est similaire à celui des autres formes de CMT : pieds creux, aréflexie, faiblesse et atrophie distale, mais il existe une atteinte proximale des membres inférieurs. L'évolution variable est, après une vingtaine d'années, souvent marquée par une progression sévère pouvant aller jusqu'à la perte de la marche. La biopsie nerveuse montre une raréfaction importante des fibres myélinisées et non myélinisées sans *clusters* de régénération, ni bulbes d'oignons. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque.

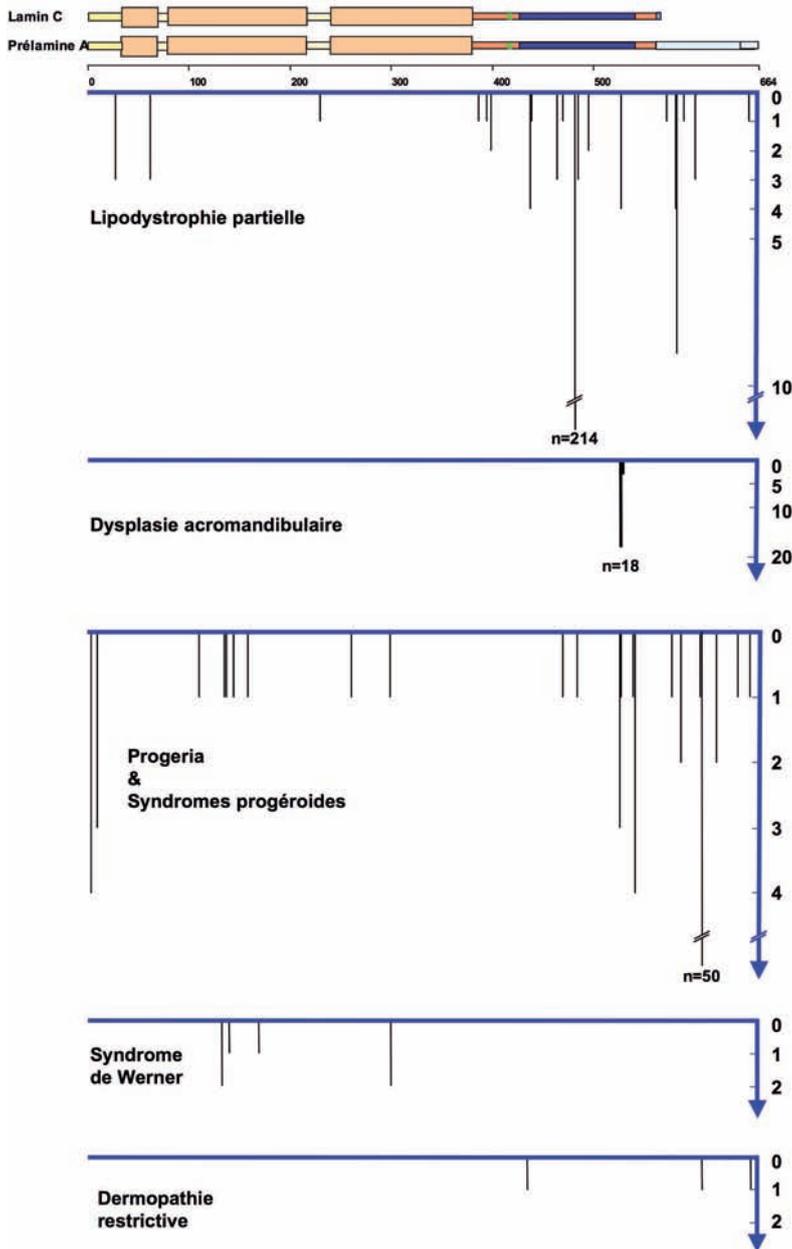
Syndromes lipodystrophiques et laminopathies

Dans le groupe des laminopathies, les syndromes lipodystrophiques sont essentiellement représentés par le syndrome de lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan (FPLD) [Shackleton *et al*, 2000]. La maladie se développe à partir de la période pubertaire. Elle se caractérise par la réduction progressive du tissu graisseux sous-cutané au niveau des membres, des hanches et du tronc alors qu'il s'accumule au niveau du cou, du visage, des creux axillaires et de la cavité abdominale donnant un aspect cushingoïde. S'y associe une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose voire un diabète de type 2 après l'âge de 20 ans, un *acanthosis nigricans*, une hypertrophie musculaire, une hépatomégalie, une hypertriglycéridémie et une diminution du l'HDL-cholestérol. Peuvent co-exister des complications liées au diabète, une hypertriglycéridémie pouvant entraîner une pancréatite aiguë, une stéatose hépatique, une athérosclérose prématurée et une hypertension artérielle. Les mutations faux sens touchant l'arginine 482 sont le plus souvent responsables de FPLD (figure 3). La pénétrance de la maladie est presque totale mais la sévérité est variable. Les femmes sont en général plus sévèrement touchées du fait d'altérations métaboliques plus marquées et d'une hyperandrogénie. Un syndrome des ovaires polykystiques avec hyperandrogénie et insulino-résistance sévère sans lipodystrophie associée peut être au premier plan de la symptomatologie [Decaudain *et al*, 2007].

Le pronostic chez ces patients est souvent conditionné par les facteurs de risque cardio-vasculaires induits par les troubles métaboliques. Dès la période post-pubertaire, même s'ils ne sont pas encore diabétiques, ils présentent une augmentation significative des concentrations sanguines d'insuline, de triglycérides, d'acides gras libres, de protéine C réactive, ainsi qu'une diminution significative des taux

Figure 3
Répartition comparative des mutation *LMNA* responsables de laminopathies du type lipodystrophie partielle, dysplasie acromandibulaire, progéria et autres syndromes progéroïdes, syndrome de Werner et dermatopathie restrictive

Chaque acide aminé est désigné par sa position sur la protéine lamine A (de 1 à 664). Chaque position de mutation est représentée au niveau de l'acide aminé correspondant par une ligne verticale dont la hauteur représente le nombre de sujets rapportés (propositus et apparentés). Notez les divers points chauds mutationnels pour les diverses affections. L'échelle concernant le nombre de patients est variable d'une affection à l'autre.



sériques de HDL-cholestérol, de leptine et d'adiponectine. Le risque d'athéromatose (coronarienne, cérébrale et vasculaire périphérique) est très augmenté chez ces patients.

Viellissement prématuré et laminopathies

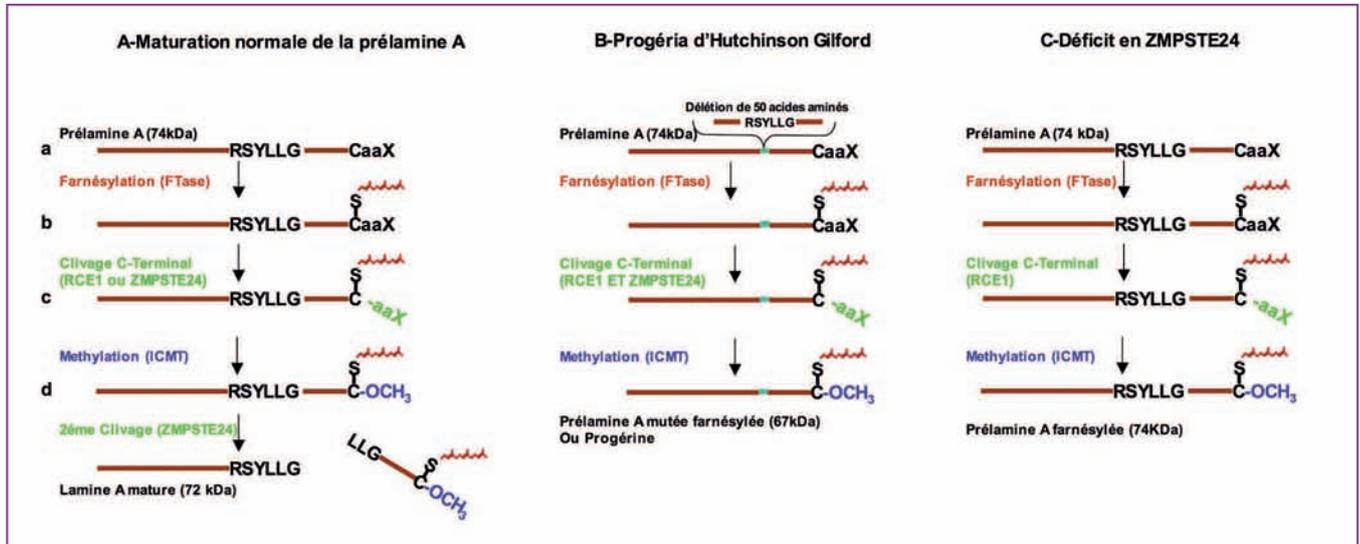
Une des « surprises », probablement la plus importante dans le champ des laminopathies, est la découverte de mutations *LMNA* associées à plusieurs syndromes de « vieillissement prématuré » (tableau 1). Ces syndromes partagent des anomalies associées au vieillissement. L'athérosclérose précoce et sévère conditionne le pronostic de ces pathologies. Selon leur âge de début et la sévérité, on distingue quatre formes principales.

- **La progéria d'Hutchinson-Gilford**

Maladie rare (1 cas pour 8×10^6 naissances), la progéria d'Hutchinson-Gilford (HGPS) est sporadique et caractérisée par une apparence de vieillissement précoce survenant de façon très accélérée. Les enfants atteints sont le plus souvent asymptomatiques à la naissance, mais développent les symptômes de la maladie durant les premières années de la vie : retard de croissance sévère avec insuffisance statur pondérale, retard de fermeture de la fontanelle antérieure, maturation sexuelle incomplète, micro-rétrognathisme, encombrement dentaire, alopecie, déformation thoracique, ostéoporose généralisée, atteinte dégénérative des cartilages et ostéolyse en particulier claviculaire, phalangienne et de la tête fémorale ainsi que des rétractions tendineuses. Une lipoatrophie généralisée et une atteinte pseudo-sclérodermiforme de la peau s'installent progressivement en parallèle à une athérosclérose diffuse (aorte, artères coronaires et cérébrales). Les veines du scalp apparaissent proéminentes. Même si l'apparence physique des enfants atteints de progéria rappelle celle de vieillards, cette maladie ne reproduit que partiellement les caractéristiques du vieillissement normal (absence de susceptibilité aux cancers, d'altération cognitive, de cataracte), constituant un syndrome progéroïde « segmentaire ». Le décès survient à un âge moyen de 13 ans, dû le plus souvent à une insuffisance coronarienne. La mutation *LMNA* hétérozygote c.1824C>T dans l'exon 11, responsable d'une variation silencieuse p.G608G, est le plus souvent responsable d'HGPS (figure 3) [De Sandre-Giovannoli *et al*, 2003 ; Eriksson *et al*, 2003]. Cette mutation active un site d'épissage cryptique (dans l'exon 11, en amont de la mutation) responsable d'une délétion en phase de 50 acides aminés de l'extrémité C-terminale de la prélamine A, tandis que l'isoforme C n'est pas affectée. Cette prélamine A délétée ne possède plus le motif de reconnaissance de l'endoprotéase ZMPSTE24 permettant le clivage final et la maturation de la lamine A. Elle correspond ainsi à une prélamine A tronquée,

Figure 4
Biogenèse de la lamine A normale et pathologique

La prélamine A (664 acides aminés) subit normalement 4 étapes de maturation post-traductionnelle (A). La première consiste en la farnésylation de la cystéine du motif CaaX par l'enzyme farnésyltransférase (FTase). La seconde est le clivage du motif -aaX par soit l'enzyme RCE1 ou ZMPSTE24. La troisième permet la méthylation du résidu farnésyl-cystéine par l'enzyme ICMT. La dernière étape entraîne le clivage des 15 derniers acides aminés, incluant le résidu farnésyl-cystéine-ester par l'enzyme ZMPSTE24 aboutissant à la lamine A mature (646 acides aminés). Dans la progéria d'Hutchinson-Gilford (B), la mutation G608G aboutit à la délétion de 50 acides aminés de la prélamine A, abolissant le site du 2^e clivage. La prélamine A farnésylée mutée (progérine) s'accumule et la lamine A mature n'est pas formée. En cas de mutation de ZMPSTE24 (C), la dernière étape de clivage ne s'accomplit pas, aboutissant à l'accumulation d'une prélamine A farnésylée.



farnésylée et toxique, appelée aussi progérine (figure 4). A côté de la progéria typique, diverses observations de patients ont été rapportées sous des dénominations diverses évoquant des syndromes de vieillissement accéléré atypiques ou syndromes « progéroïdes » (Navarro *et al*, 2006). Dans toutes ces observations, les patients présentent une dysmorphie, un retard de croissance, une lipodystrophie et/ou des signes osseux ou cutanés évoquant l'HGPS. Cependant, des troubles métaboliques à type d'insulino-résistance, de dyslipidémie (hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas) ressemblant à ceux de la FPLD ou des lipodystrophies en général sont fréquemment observés.

- **La dysplasie acromandibulaire**

Débutant dans l'enfance, la dysplasie acromandibulaire (MAD) est une maladie autosomique récessive. Elle se manifeste par un retard de croissance post-natal, des anomalies cranio-faciales à type d'hypoplasie mandibulaire et retard de fermeture des sutures, une acro-ostéolyse distale et claviculaire, des rétractions tendineuses et des anomalies cutanées à type de zones papuleuses d'hypo et hyperpigmentation. A ce tableau sont associées une insulino-résistance, une hypertriglycéridémie, une baisse de l'HDL-cholestérol et une lipoatrophie

ressemblant à celle observée dans les lipodystrophies partielles de type Dunnigan. Certains patients présentent des anomalies observées dans les syndromes progéroïdes à type de faciès en bec d'oiseau, de voix haut perchée, d'atrophie cutanée, de dysplasie unguéale et d'alopécie. Plus de 85% des cas rapportés sont dus à la mutation R527H (figure 3) (Novelli *et al*, 2002). Bien que l'association de la MAD à une mutation de LMNA ait été rapportée en 2002, c'est la découverte de la progéria identifiée « laminopathie » qui a permis de classer la MAD parmi les syndromes progéroïdes. Certains patients présentant une MAD (appelée MAD-B) sont, comme dans la dermatopathie restrictive, porteurs de mutations du gène ZMPSTE24 (voir page suivante) (Agarwal *et al*, 2003).

- **Les formes atypiques de syndrome de Werner**

Le syndrome de Werner classique se caractérise par une apparence de vieillissement prématuré associée à une prédisposition aux cancers. Les troubles débutent vers les 2^e-3^e décennies. Les anomalies principales sont des altérations sclérodermiformes de la peau notamment aux extrémités (peau rigide, indurée, pigmentée, ulcérée, hyperkératosique et atrophique) et de la face (peau desséchée, aspect en bec d'oiseau), une cataracte bilatérale, une petite

taille, des calcifications sous-cutanées, une athérosclérose prématurée, un diabète sucré, un hypogonadisme, une ostéoporose, des calcifications des tissus mous, une acro-ostéolyse distale, des sarcomes, une voix anormale et des cheveux épais et prématurément gris. Les taux sériques et urinaires d'acide hyaluronique sont élevés. Des mutations d'un gène codant une ADN-Hélicase (*RECQL2*) sont responsables de la plupart des cas. Les formes atypiques de syndrome de Werner, plus sévères que les formes classiques (mutations de *RECQL2*) mais sans prédisposition aux cancers, sont dues à des mutations du gène *LMNA* (figure 3) [Chen *et al*, 2003]. Une combinaison phénotypique de syndrome de Werner atypique avec une maladie ischémique d'évolution précoce et sévère a également été rapportée en tant que laminopathie [Renard *et al*, 2009].

- **La dermatopathie restrictive**

La dermatopathie restrictive (RD) est également une maladie rarissime. Elle se manifeste par un retard de croissance intra-utérine, une peau indurée, rigide et érosive, des vaisseaux superficiels proéminents, une hyperkératose épidermique, des anomalies faciales (petite bouche, petit nez étroit et micrognathie), des cils et sourcils absents ou clairsemés, des troubles de minéralisation crânienne, des clavicules dysplasiques et fines, une hypoplasie pulmonaire et des rétractions tendineuses diffuses. Le décès survient en général au cours des premiers jours de la vie. Seules trois mutations dans le gène *LMNA* sont actuellement connues comme étant responsables de ce phénotype (figure 3) [Navarro *et al*, 2004]. En effet, la plupart des cas de dermatopathie restrictive rapportés à ce jour sont liés à des mutations du gène *ZMPSTE24* codant la métalloprotéinase à zinc *ZMPSTE24* qui intervient dans la maturation de la prélamine A en lamine A (figure 4) [pour revue, voir Smigielski *et al*, 2010].

- **Les laminopathies « secondaires »**

Les syndromes de vieillissement prématurés liés à des mutations du gène *ZMPSTE24* sont considérés comme des laminopathies « secondaires ». *ZMPSTE24* (connue aussi sous le nom de *FACE1*) est une métalloprotéinase à zinc impliquée dans les modifications post-traductionnelles de la prélamine A. *ZMPSTE24* intervient notamment lors de la 2^e étape de maturation de la prélamine A (figure 4). Des mutations du gène *ZMPSTE24* ont été identifiées dans deux formes de syndromes de vieillissement prématuré, d'abord dans des formes de MAD dites de type B [Agarwal *et al*, 2003]. La particularité de ces patients est de présenter une lipotrophie

diffuse. Des mutations de *ZMPSTE24* ont aussi été identifiées chez des nouveau-nés présentant une dermatopathie restrictive [Navarro *et al*, 2004 ; Navarro *et al*, 2005]. Chez tous ces patients porteurs de mutations du gène *ZMPSTE24*, il a été noté une absence de *ZMPSTE24* et de lamine A mature ainsi qu'une accumulation de prélamine A. Ceci suggère que ces maladies liées à *ZMPSTE24* peuvent être considérées comme des laminopathies « secondaires ». Il est cependant important de noter que, parmi les laminopathies secondaires, certains syndromes de vieillissement accéléré ayant des caractéristiques phénotypiques très proches de celles rencontrées dans la progéria classique, sont acquis. Ils ne sont en effet liés à aucune mutation génétique dans le gène *LMNA* ni dans le gène *ZMPSTE24*. Les plus importantes de ces laminopathies « acquises » incluent notamment le vieillissement accéléré d'origine iatrogène observé chez les patients atteints de SIDA, traités par les inhibiteurs de protéases du *HIV*. Il a été démontré que *ZMPSTE24* était une des cibles préférentielles de ces traitements et que sa perte de fonction aboutissait, comme en cas de mutation génique, à la production partielle mais toxique d'une prélamine prénylée dans sa forme entière.

- **Les syndromes chevauchants**

Les syndromes chevauchants se présentent sous divers tableaux cliniques associant des atteintes pluritissulaires qui rappellent au moins deux des laminopathies précédemment décrites. Ils ont été rapportés durant ces dix dernières années (tableau 1 et revue : Worman et Bonne, 2007).

Un syndrome de lipodystrophie partielle peut être associé à une des myopathies typiques (EDMD, LGMD1B) ou à une cardiomyopathie ou même à une neuropathie axonale. Il est à souligner que l'association myopathie et lipodystrophie partielle a été identifiée chez des patients porteurs de mutations *LMNA* classiquement responsables d'EDMD (mutation p.R453W) et de FPLD (mutation p.R482W). Une neuropathie axonale, à transmission dominante, peut être associée à une cardiopathie ou à une lipodystrophie partielle ou à une triple association myopathie-cardiopathie-leuconychie. Un syndrome progéroïde peut être associé à une myopathie. Enfin, des cas exceptionnels de patients isolés ou de familles uniques présentent un phénotype original qui ne peut être résumé à une association de laminopathies précédemment décrites. C'est le cas de deux patients présentant : l'un, un phénotype associant une lipotrophie généralisée, un diabète insulino-résistant, des papules leuco-mélano-dermiques, une stéatose hépatique et une cardio-

myopathie [Caux *et al*, 2003] ; l'autre, une arthropathie associée à une calcinose tendineuse et un syndrome progéroïde [Van Esch *et al*, 2006]. Un syndrome cœur-main observé dans une famille d'origine slovène entre également dans ce cadre [Renou *et al*, 2008].

Ces chevauchements phénotypiques laissent présumer que des atteintes tissulaires passent inaperçues, d'autant plus que certaines peuvent apparaître longtemps après le début de la maladie. Leur mise en évidence dépend de l'élargissement des explorations pratiquées [recherche de neuropathie ou d'éléments métaboliques dans le cadre de myopathies ou cardiopathies...].

Corrélation phénotype-génotype

Il n'existe pas actuellement de corrélations phénotype/génotype suffisamment évidentes pour l'ensemble des laminopathies. Pour certaines d'entre elles, la bonne corrélation entre la présence d'une mutation spécifique et la maladie correspondante a une valeur diagnostique (mutation p.R298C pour la neuropathie axonale, p.R482Q, W et L pour la lipodystrophie partielle de Dunnigan, mutation p.R527H pour la dysplasie acromandibulaire et mutation p.G608G pour la progéria d'Hutchinson-Gilford). Les mutations non sens ainsi que les délétions/insertions hors phase sont retrouvées uniquement dans les laminopathies du muscle strié squelettique et cardiaque. Pour beaucoup de laminopathies, notamment les laminopathies du muscle strié, diverses mutations situées sur des domaines fonctionnels différents des lamines A/C peuvent être associées à un même phénotype. Inversement, certaines mutations peuvent causer des maladies différentes, parfois au sein d'une même famille. Il est probable qu'une meilleure évaluation des patients par une exploration systématique des tissus cibles des mutations des lamines A/C (notamment le quatuor muscle-cœur-nerf-graisse) permettrait de mieux cerner ces corrélations.

Un peu de physiopathologie

Comment expliquer que des mutations dans le même gène puissent altérer de façon si diverse les tissus de l'organisme ? Plusieurs hypothèses non exclusives ont été évoquées pour expliquer tel ou tel type de laminopathies.

L'hypothèse structurale suppose que les mutations

des lamines A/C déstabilisent la structure tridimensionnelle des lamines A/C, induisant une fragilisation de l'enveloppe nucléaire qui ne peut donc plus assurer son rôle de charpente et de stabilité du noyau. Cette fragilité semble être plus délétère dans les tissus soumis à un stress mécanique élevé comme les tissus musculaire et cardiaque. La présence d'altérations de l'enveloppe nucléaire des fibroblastes, myoblastes et cardiomyocytes issus de patients porteurs de mutation illustrent cette fragilité. En accord avec cette hypothèse, il a été montré que les fibroblastes provenant des souris invalidées pour le gène *LMNA* ont une faible résistance au stress mécanique [Lammerding *et al*, 2004].

L'hypothèse de modulation de prolifération cellulaire prend en compte le rôle des lamines A/C dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Il a été montré que des mutations des lamines A/C inhibent la différenciation des cellules musculaires satellites (en perturbant leurs interactions avec Rb et LAP2-) et favorisent l'apoptose.

L'hypothèse de perturbation de l'expression génique repose sur les multiples interactions des lamines A/C avec non seulement des protéines spécifiques d'un tissu mais aussi avec différents facteurs de transcription. Il est ainsi possible que certaines mutations des lamines A/C puissent perdre ou augmenter leur capacité d'association avec des partenaires moléculaires [Andres et Gonzalez, 2009]. Ainsi, la substitution de l'arginine en position 482, mutation la plus fréquemment en cause dans le syndrome de Dunnigan, modifie la charge d'un résidu exposé à la surface du domaine C-terminal et affaiblit ses interactions avec l'ADN et avec SREBP1, facteur de transcription intervenant dans la différenciation des adipocytes donc dans l'adipogenèse. De plus, l'hétérochromatine, dont la position au sein du noyau conditionne l'activité transcriptionnelle des gènes et dont l'organisation subit des changements dynamiques au cours de la différenciation des tissus, est délocalisée et fragmentée dans les cellules porteuses de lamines A/C mutées [Andres et Gonzalez, 2009 ; Worman *et al*, 2009]. Enfin, il a été montré que l'accumulation de la prélamine A farnésylée tronquée ou complète était clairement corrélée avec la sévérité de certaines formes de progéria et de syndromes progéroïdes [Navarro *et al*, 2006 ; Pereira *et al*, 2008].

Résumé

Les laminopathies sont un groupe de pathologies dues à des mutations du gène *LMNA* codant des protéines de l'enveloppe nucléaire, lamines de type A. Elles comprennent un grand nombre de maladies extrêmement diverses faisant des laminopathies un des groupes de pathologies les plus hétérogènes sur le plan clinique. La plupart de ces maladies ont une expression tissu-spécifique comme le tissu musculaire strié dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, le tissu adipeux dans la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan et le nerf périphérique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth. D'autres laminopathies ont une expression tissulaire plus systémique comme ce qui est observé dans la dysplasie acromandibulaire, les formes atypiques de syndrome de Werner et la progéria d'Hutchinson-Gilford. Les laminopathies représentent probablement un continuum pathologique avec des expressions tissulaires spécifiques plus ou moins marquées. Un très grand nombre de mutations du gène *LMNA* ont été identifiées à ce jour. Des mutations très différentes peuvent se manifester par un phénotype très similaire. Dans certaines laminopathies, il existe une corrélation constante entre une mutation donnée et le phénotype correspondant. Inversement, une même mutation peut être responsable de pathologies très différentes rendant toute corrélation phénotype/génotype illusoire. Du point de vue de la physiopathologie, beaucoup de travail reste à faire pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques précis de ces maladies.

Mots clés : Laminopathies - Lamine A/C - Hétérogénéité phénotypique - Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss - Cardiomyopathie - Mort subite - Neuropathie de charcot-Marie-Tooth - Lipodystrophie partielle - Syndrome métabolique - Vieillesse prématurée

REFERENCES

- Agarwal A.K. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2003, 12 : 1995-2001
 Andres V. *et al*, *J Cell Biol*, 2009, 187 : 945-57
 Bécane H-M. *et al*, *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, 23: 1661-66
 Bonne G. *et al*, *Nature Genet*, 1999, 21 : 285-8
 Bonne G. *et al*, *Neuromusc Disord*, 2003, 13 : 508-15
 Boriani G. *et al*, *Stroke*, 2003, 34 : 901-8
 Broers J. *et al*, *Physiological Reviews*, 2006, 86 : 967-1008
 Caux F. *et al*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 : 1006-13
 Chen L. *et al*, *Lancet*, 2003, 362 : 440-5.
 De Sandre-Giovannoli A. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2002, 70 : 726-36
 De Sandre-Giovannoli A. *et al*, *Science*, 2003, 300 : 2055
 Decaudain A. *et al*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 : 4835-44
 Emery A. E. H. *et al*, *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 1966, 29 : 338-42
 Eriksson M. *et al*, *Nature*, 2003, 25 : 25
 Fatkin D. *et al*, *N Engl J Med*, 1999, 341 : 1715-24
 Lammerding J. *et al*, *J Clin Invest*, 2004, 113 : 370-8
 Meune C. *et al*, *N Engl J Med*, 2006, 354 : 209-10

Abstract

Laminopathies are a group of disorders arising from mutations in LMNA gene encoding A-type lamins, proteins of nuclear envelope. They include a remarkably large number of diseases making laminopathies one of the highly pleiotropic human diseases. Most of these diseases have tissue-selective phenotypes such as skeletal and cardiac muscles in Emery-Dreifuss muscular dystrophy, adipose tissue in Dunnigan type of familial partial lipodystrophy, and peripheral nerve in axonal type of Charcot-Marie-Tooth disease. Some laminopathies involves several tissues in a systemic way as it is the case in mandibulo-acral dysplasia, atypical Werner syndrome and Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Laminopathies represent probably a disease continuum with a tissular expression of variable severity. A huge number of mutations in the LMNA gene have been identified and reported so far. Different mutations can give rise to the same clinical condition. In some laminopathies a good correlation is observed between the presence of a given LMNA mutation and the corresponding disease. Conversely, an identical mutation may cause different diseases making any genotype/phenotype correlation very challenging. Pathogenic mechanisms are little understood and a lot of work is needed to decipher them.

Keywords : Laminopathies - Lamin A/C - Phenotypic heterogeneity - Emery-Dreifuss muscular dystrophy - Cardiomyopathy - Sudden death - Charcot-Marie-Tooth disease - Partial lipodystrophy - Metabolic syndrome - Premature ageing

- Muchir A. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2000, 9 : 1453-9
 Navarro C. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2004, 13 : 2493-503
 Navarro C. L. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2005, 14 : 1503-13
 Navarro C. L. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2006, 15 (suppl 2) : R151-61
 Novelli G. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2002, 71 : 426-31
 Pereira S. *et al*, *Mech Ageing Dev*, 2008, 129 : 449-59
 Quijano-Roy S. *et al*, *Ann Neurol*, 2008, 64 : 177-86
 Renard D. *et al*, *Stroke*, 2009, 40(2) : e11-4
 Renou L. *et al*, *J Med Genet*, 2008, 45(10) : 666-71
 Schirmer E. C. *et al*, *Exp Cell Res*, 2007, 313 : 2167-79
 Shackleton S. *et al*, *Nature Genet*, 2000, 24 : 153-56
 Smigiel R. *et al*, *Am J Med Genet A*, 2010, 152A : 447-52
 van Berlo J. H. *et al*, *J Mol Med*, 2005, 83 : 79-83
 van der Kooij A. J. *et al*, *Ann Neurol*, 1996, 39 : 636-42
 Van Esch H. *et al*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 : 517-21
 Wahbi K. *et al*, *MT Cardio*, 2007, 3 : 157-63
 Worman H. J. *et al*, *Exp Cell Res*, 2007, 313 : 2121-33
 Worman H. J. *et al*, *J Clin Invest*, 2009, 119 : 1825-36

DMD : étude pharmacologique d'oligonucléotides anti-sens

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Selon des études chez les souris *mdx*, la voie sous-cutanée pourrait être proposée pour l'administration des molécules 2'-O-methylphosphorothioates (2OMePS) lors des prochains essais cliniques. Par ailleurs, leur distribution systémique permet le saut d'exon au niveau des muscles érecteurs des poils, ce qui offre la possibilité d'un suivi d'efficacité par des biopsies cutanées.

Le saut d'exon fait appel à plusieurs classes de molécules contenant des oligonucléotides. Les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des 2OMePS ont été étudiées chez des modèles murins. Après leur administration, les niveaux tissulaires atteints sont plus élevés dans les muscles de souris *mdx* que dans ceux des souris contrôles. Ce résultat est probablement dû à l'altération de l'intégrité des fibres dystrophiques, laquelle améliore le rendement du saut d'exon. Cependant, les quantités observées et les demi-vies tissulaires de ces molécules varient d'un groupe musculaire à l'autre, le muscle cardiaque présentant le niveau le moins élevé mais la demi-vie la plus longue. La voie intraveineuse fournit les pics plasmatiques les plus élevés, comparativement aux voies intrapéritonéale, intramusculaire et sous-cutanée mais les biodisponibilités sont équivalentes.

La voie sous-cutanée permet d'obtenir une augmentation progressive de la quantité des 2OMePS et du rendement de saut d'exon, ainsi qu'une accumulation de la dystrophine, notamment en administration prolongée.

Heemskerk H, de Winter C, van Kuik P, Heuvelmans N, Sabatelli P, Rimessi P, Braghetta P, van Ommen GJ, de Kimpe S, Ferlini A, Aartsma-Rus A, van Deutekom JC, Preclinical PK and PD studies on 2'-O-methylphosphorothioate RNA antisense oligonucleotides in the mdx mouse model, Mol Therapy, 2010, 18 : 1210-17

Le saut d'exon est une stratégie thérapeutique d'abord éprouvée dans des modèles *in vitro*, puis précliniques. Il a fait preuve d'une efficacité prometteuse lors de premiers essais cliniques dans la DMD. Son élargissement à d'autres maladies musculaires est envisagé, en fonction des caractéristiques des séquences géniques (Yin *et al*, *Mol Therapy*, 2010, 18 : 819-27). Quatre catégories de molécules interférant avec l'épissage des ARNs font l'objet de développements : 2OMePS, oligomères morpholiniques de phosphorodiamidates appelés PMO, petits ARN nucléaires de type U7 et oligonucléotides couplés à des peptides porteurs appelés PNA (Aartsma-Rus *et al*, *Eur J Hum Genet*, 2010, In Press). Les objectifs sont d'optimiser leur chimie de synthèse, leur efficacité et les voies d'administration thérapeutiques. Les propriétés pharmacologiques de ces molécules (appelées à devenir des médicaments) doivent être documentées, comparées, améliorées, en parallèle avec la recherche de leur éventuelle toxicité, notamment parce qu'elles constitueront des traitements au long cours. Les études précliniques exposées ici présentent les 1^{res} données relatives aux injections répétées par voie sous-cutanée. Elles soulignent les différences de biodistribution entre les différents groupes musculaires des souris contrôles et *mdx*, se traduisant par une plus grande efficacité du saut d'exon chez les souris *mdx*. Ce résultat est à prendre en compte lors du développement d'essais cliniques dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

DMD : cadre de lecture rétabli par des méganucléases

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Des méganucléases spécifiques, conçues en fonction des mutations connues de la dystrophine humaine, pourraient permettre de rétablir définitivement, au niveau génomique, les cadres de lecture altérés de certaines molécules de dystrophine mutées.

Les méganucléases sont des endonucléases reconnaissant des sites nucléotidiques spécifiques de tailles relativement importantes (>12 paires de bases) et provoquant des ruptures double-brin en ces sites. Les réparations interviennent naturellement par recombinaison homologue ou par raboutement non homologue. Elles se traduisent par des insertions ou des délétions localisées d'un petit nombre de paires de bases. Le cadre de lecture des gènes cibles s'en trouve modifié. Plusieurs modèles expérimentaux ont été développés pour

La réparation de mutations morbides du génome est une quête ultime dans le traitement des maladies génétiques. Les événements de recombinaison d'ADN sont très rares. Plusieurs approches ont été proposées pour en améliorer la fréquence et la spécificité, telles que l'utilisation de chiméroplastes et d'intégrases (Quenneville *et al*, *Gene Therapy*, 2007, 14 : 514-22) et plus récemment d'oligonucléotides couplés à des peptides (Kayali *et al*, *Hum Mol Genet*, 2010, In Press). Les méganucléases stimulent les recombinaisons d'un facteur 10 000 *in vitro*. Celles présentées ici font preuve de spécificité et d'efficacité puisqu'elles agissent au niveau d'épisomes (plasmides) ou d'ADN chromosomiques en modifiant de 5 à 30%

Jean-Thomas Vilquin
Institut de Myologie,
Inserm U974,
UPMC UMR S974,
CNRS UMR 7215,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
jt.vilquin@
institut-myologie.org

LU POUR VOUS

tester la capacité de méganucléases à rétablir le cadre de lecture altéré de transgènes codant des microdystrophines canines, en stimulant insertions ou délétions. Des cibles spécifiques de méganucléases ont été introduites dans le gène de la microdystrophine canine. Les microdystrophines modifiées ont été introduites dans des cellules primaires ou en lignées (transfection *in vitro*), ainsi que dans des tissus musculaires (électroporation *in vivo*). L'introduction de la méganucléase spécifique a induit des micro-délétions ou des micro-insertions dans ces transgènes qui ont rétabli le cadre de lecture et l'expression de la dystrophine canine, avec un impact variable selon les modèles expérimentaux. Le rétablissement d'un cadre de lecture interviendrait dans un tiers des ruptures double brin observées.

Chapdelaine P, Pichavant C, Rousseau J, Pâques F, Tremblay JP, Mega-nucleases can restore the reading frame of a mutated dystrophin, Gene Therapy, 2010, 17(7):846-58

des gènes cibles selon les modèles. Ces résultats ont été obtenus dans des systèmes artificiels de copies de méganucléases en grand nombre et de cibles transgéniques ayant été introduites dans les cellules. Ils devront donc être confortés à l'aide de méganucléases spécifiques des mutations rencontrées sur les gènes humains et en présence de cellules ne comportant qu'une seule copie du gène. Dans le tissu musculaire, les cellules étant multinucléées, il ne sera pas nécessaire de corriger la totalité des noyaux pour obtenir des niveaux thérapeutiques d'expression de dystrophine. La génotoxicité de l'approche semble très faible, mais des problèmes intrinsèques aux transferts de gènes restent à surmonter : vectorisation et administration des transgènes codant les méganucléases, contrôle d'une expression transitoire, rejet immunologique de ces protéines.

SMA : progrès dans l'administration systémique d'AAV9

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'administration par voie systémique d'un vecteur auto-complémentaire de type AAV9, contenant un transgène optimisé codant la protéine humaine SMN, prolonge la survie des animaux de manière spectaculaire et en améliore le phénotype.

L'amyotrophie spinale est causée par des mutations du gène *SMN1* entraînant la perte d'expression totale ou partielle des protéines SMN. Une souris transgénique reproduit cette maladie. Le type de vecteur AAV9 utilisé a été choisi pour assurer un transfert et une expression de transgène particulièrement rapides et soutenus. L'administration a été réalisée par une veine faciale chez des animaux nouveau-nés. Celle-ci a permis une distribution systémique des vecteurs et des produits des transgènes, retrouvés notamment au niveau des motoneurons lombaires, thoraciques et spinaux, ainsi qu'au niveau du cœur et des poumons. La quasi totalité des animaux ainsi traités a présenté un gain de poids constant, une meilleure aptitude aux tests de retournement, une amélioration du phénotype et une augmentation d'un facteur 5 de l'espérance de vie, passée de 16 à 69 jours. Néanmoins, les animaux ont continué à présenter des déficits posturaux et de locomotion et ont fréquemment développé des atteintes cutanées, pulmonaires et cardiaques justifiant leur euthanasie. L'optimisation du transgène, du vecteur et de la voie d'administration ont donc permis d'améliorer la faiblesse musculaire et l'atrophie, l'immobilité, la détresse respiratoire, la perte de poids et la paralysie.

Valori CF, Ning K, Wyles M, Mead RJ, Grierson AJ, Shaw PJ, Azzouz M, Systemic delivery of scAAV9 expressing SMN prolongs survival in a model of spinal muscular atrophy, Sci Transl Med, 2010, 2 : 35-42

Cet article illustre la progression du transfert de gène thérapeutique dans l'amyotrophie spinale. L'utilisation d'autres vecteurs (lentivirus...) et/ou des administrations localisées plus ou moins invasives, ciblant particulièrement les motoneurons médullaires de façon directe ou indirecte, avaient permis d'obtenir des résultats prometteurs mais encore limités (Pasini *et al*, *J Clin Invest*, 2010, 120 : 1253-64). Ici, l'utilisation d'un AAV auto-complémentaire permet d'obtenir une expression rapide et soutenue. L'optimisation des codons du transgène humain augmente les quantités de protéines produites.

L'utilisation d'une voie systémique permet une transduction large (Duque *et al*, *Mol Therapy*, 2009, 17 : 1187-96 ; Foust *et al*, *Nat. Biotechnol*, 2010, 28 : 271-74), ce qui peut représenter un avantage à moyen terme. En effet, bien que le gène *SMN* soit d'expression ubiquitaire, la progression rapide de la maladie ne permet pas d'observer la cinétique d'atteinte des tissus non neuronaux. A mesure que l'espérance de vie des animaux va s'améliorer, il pourra s'avérer important de transduire une plus grande variété de cibles cellulaires. L'utilisation d'animaux nouveau-nés permet de s'affranchir de plusieurs difficultés qu'il faudra considérer chez l'adulte. Si le franchissement de la barrière hémato-encéphalique est possible chez l'adulte (Duque *et al*, *Mol Therapy*, 2009, 17 : 1187-96), à la naissance, le système immunitaire est encore immature et la progression de la maladie peu avancée.

Mutations de la desmine : effets moléculaires distincts

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Des mutations du gène de la desmine, une protéine de la famille des filaments intermédiaires, sont responsables de formes distinctes de myopathies myofibrillaires caractérisées par des dépôts d'agrégats de desmine. La technique de spectroscopie fluorescente confocale à particule unique a été utilisée afin d'évaluer, au niveau moléculaire, les conséquences de différentes mutations. La capacité d'agrégation de la desmine *in vitro* et dans des homogénats de cellules transfectées a ainsi été étudiée. Des défauts d'assemblage divergents pour trois mutations faux-sens du gène de la desmine ont été détectés : la forme mutée p.R350P montrait une forte inhibition d'assemblage avec des niveaux réduits de tétramères et une augmentation des formes dimériques ; la forme p.E413K formait des tétramères hyperstables et la forme p.R454W entraînait, quant à elle, des effets subtils sur l'assemblage des dimères et tétramères. Ces derniers ont pu être détectés grâce à la spectroscopie à particule unique, alors qu'ils n'étaient pas détectables par spectroscopie classique. De plus, la forme p.R350P interagit efficacement avec la protéine sauvage, conduisant à un effet dominant-négatif sur l'assemblage de la desmine. Ces résultats fournissent une base moléculaire de classification fonctionnelle détaillée des mutations du gène de la desmine, pouvant avoir des implications pour le diagnostic et le développement d'approches thérapeutiques dans les desminopathies primaires.

Levin J, Bulst S, Thirion C, Schmidt F, Bötzel K, Krause S, Pertl C, Kretzschmar H, Walter MC, Giese A, Lochmüller H, Divergent molecular effects of desmin mutations on protein assembly in myofibrillar myopathy, J Neuropathol Exp Neurol, 2010, 69(4) : 415-24

Les desminopathies, comme d'autres maladies génétiques, sont caractérisées par des agrégats protéiques cytoplasmiques. Il n'existe pas de corrélations claires entre ces agrégats et les anomalies cellulaires observées. La desmine subit un assemblage complexe pour former un réseau tridimensionnel de filaments intermédiaires. La plupart des mutations du gène *DES* codant la desmine sont des mutations faux-sens, souvent compatibles avec un assemblage normal. Cependant, elles sont toutes associées à des agrégats de desmine et conduisent à une forte hétérogénéité clinique. Cette étude porte sur trois mutations *DES* touchant des domaines différents de la protéine et conduisant à des présentations cliniques différentes. L'utilisation de techniques spectroscopiques de pointe a permis d'observer pour la 1^{re} fois la cinétique d'assemblage et d'agrégation en temps réel à l'échelle d'une molécule. Elle a aussi permis de démontrer des défauts d'assemblage similaires dus à deux des mutations. De plus, ces travaux ont mis en évidence que la 3^e mutation entraîne un phénotype cellulaire, invisible par les techniques classiques. Ces approches sont donc un outil utile pour corrélater une mutation avec un défaut mécanistique. Elles permettent de valider la pathogénicité de variants et de mieux comprendre pourquoi différentes mutations entraînent des phénotypes cliniques distincts. Ces corrélations devraient améliorer le diagnostic et l'évaluation d'approches thérapeutiques des desminopathies ainsi que d'autres maladies à agrégats.

Gène de la dystrophine : détection fortuite de délétions

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Afin de mieux définir l'étiologie de leur maladie, trois jeunes patients, ayant une présentation clinique non spécifique, ont été testés à l'aide de puces d'hybridation génomique comparative (CGH). Des délétions inattendues dans le gène de la dystrophine ont été détectées chez ces patients, bien qu'une dystrophinopathie ne fût pas suspectée lors du test. Les patients sont un garçon nouveau-né de 8 jours présentant une délétion prédictive d'une dystrophie musculaire de Becker, une petite fille de 11 mois et un garçon de 4 ans et 8 mois, tous les deux porteurs d'une délétion prédisant une dystrophie musculaire de Duchenne. Dans ce contexte, les auteurs discutent de la difficulté à conseiller les familles, ainsi que de prédire la progression de la maladie quand d'autres situations médicales

Les technologies « haut débit » réalisant le criblage d'un grand nombre de gènes, voire du génome entier, permettent des avancées considérables dans le diagnostic moléculaire des maladies génétiques, notamment en terme de rapidité. Cependant, ces avantages sont souvent associés à des situations complexes issues des résultats obtenus. L'étude présentée ici illustre très bien cette « pièce à double face ». En effet, des délétions dans le gène de la dystrophine ont été détectées par puces CGH chez trois jeunes patients présentant des signes cliniques non spécifiques tels qu'un retard du développement, des traits dysmorphiques ou une hypotonie, sans

Valérie Allamand
UPMC Univ Paris 06,
Inserm U974,
CNRS UMR1275,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
v.allamand@
institut-myologie.org

sous-jacentes peuvent exister. Cependant, ils soulignent qu'une détection précoce peut permettre aux patients de recevoir des traitements préventifs et d'offrir un « criblage » des membres à risque de la famille. De plus en plus, les puces d'hybridation génomique comparative (CGH) constituent la technique standard pour évaluer un déséquilibre génomique chez des patients. Plus le nombre de patients testés à l'aide de telles puces augmente, plus des événements inattendus seront détectés. La situation devient particulièrement délicate lorsque les résultats prédisent une maladie d'apparition tardive ou une prédisposition à un cancer.

Cottrell CE, Prior TW, Pyatt R, Astbury C, Reshmi S, Bartholomew D, Atkin J, Manickam K, Thrush DL, Pastore M, Mendell J, Tsao CY, Al-Dahhak R, Newmeyer A, Gastier-Foster JM, Unexpected detection of dystrophin gene deletions by array comparative genomic hybridization, Am J Med Genet A, 2010, 152A(9) : 2301-07

qu'une dystrophinopathie n'ait été *a priori* envisagée. Les auteurs discutent de la difficulté à concilier les présentations cliniques des patients 1 (nouveau-né) et 2 (bébé de 11 mois) avec les délétions détectées ainsi que les conséquences de ces résultats pour les familles. L'utilisation précoce et de plus en plus systématique de ces techniques [Shinawi et Cheung, *Drug Discov Today*, 2008, 13 : 760-70] soulève des questions d'éthique quant au criblage d'un grand nombre de gènes, parfois non apparentés avec la pathologie suspectée. Il en va de même pour la détection de facteurs de prédisposition à des maladies tardives et/ou incurables. Plus que jamais, les médecins prescripteurs doivent encourager, avant tout test, une prise de décision avertie de la famille et s'assurer, que selon les résultats, une prise en charge adéquate est proposée.

Myopathie distale à début précoce et gène *KLHL9*

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Une forme unique de myopathie distale autosomique dominante, à début précoce, associée à une mutation *Kelch-like homologue 9* modifiant les muscles squelettiques *via* un nouveau mécanisme pathogénique est décrite. Dix patients issus d'une grande famille allemande ont été étudiés. Leur atteinte avait débuté entre l'âge de 8 et 16 ans. Ils présentaient une faiblesse et une atrophie des muscles tibiaux antérieurs suivies de l'atrophie des muscles des mains. La progression a été lente et ces patients ont conservé la possibilité de marcher jusqu'à la 7^e décennie. Les taux de CK (créatine kinase) étaient augmentés (150 à 1400 U/L). Les biopsies musculaires étaient de type myopathique avec des marquages protéiques de dystrophie musculaire usuels. Un déficit sensitif distal modéré d'apparition tardive a été observé. Les études de conduction nerveuse n'ont pas révélé de neuropathie. Une étude du génome a permis d'identifier un nouveau locus de myopathie distale en 9p21.2-p22.3. Par clonage positionnel, une mutation hétérozygote p.L95F dans le gène *Kelch-like homologue 9*, codant une protéine Kelch « bric-à-brac », a été identifiée. La modélisation moléculaire a montré que la mutation peut modifier l'interaction du domaine « bric-à-brac » avec la Cullin 3. Des expériences de co-immunoprécipitation ont confirmé que la mutation réduit l'interaction de la Cullin 3 dans le complexe ubiquitin-ligase E3-Kelch-*like* homologue 9-Cullin 3, complexe impliqué dans la dégradation ubiquitine-dépendante des protéines.

Cirak S, von Deimling F, Sachdev S, Errington WJ, Herrmann R, Bönnemann C, Brockmann K, Hinderlich S, Lindner TH, Steinbrecher A, Hoffmann K, Privé GG, Hannink M, Nürnberg P, Voit T, Kelch-like homologue 9 mutation is associated with an early onset autosomal dominant distal myopathy, Brain, 2010, 133(Pt 7) : 2123-35

Les myopathies distales représentent un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par une faiblesse et une atrophie musculaires débutant au niveau des muscles distaux des jambes et des mains. Certaines formes présentent des anomalies histo-pathologiques myofibrillaires. Actuellement 11 gènes et 5 *loci* ont été associés à des myopathies distales (Udd B, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(6) : 429-38). Fait remarquable parmi les gènes identifiés, il existe une très grande diversité : gènes codant des protéines structurales du sarcomère (myosine, titine, desmine...) et des protéines de la membrane (dysferline), mais aussi un gène *GNE* codant une enzyme. Ici, les auteurs ouvrent une nouvelle voie avec l'identification d'une mutation du gène *KLHL9* codant une protéine ubiquitaire impliquée dans la voie de dégradation ubiquitine-dépendante des protéines. A la différence des nombreux articles récents rapportant l'identification de gènes par des approches de séquençage à haut débit de l'ensemble du génome ou de l'exome, les auteurs ont appliqué ce que l'on pourrait qualifier de « méthode à l'ancienne ». En effet, il a été effectué une caractérisation approfondie du phénotype au sein d'une famille et l'identification d'un *locus* par un « tour » du génome suivi d'une analyse systématique de gènes candidats (5 gènes testés sur 81 dans le *locus*). Restent néanmoins de nombreuses questions et notamment comment la modification d'interaction *KLHL9*-Cullin3 conduit à l'atteinte spécifique des muscles distaux.

Gisèle Bonne
UM76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR 7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
g.bonne@
institut-myologie.org

LU POUR VOUS

DMD et porteuses symptomatiques : clinique et génétique

J. ANDONI URTIZBEREA

COMMENTAIRE

Une équipe américaine a analysé les caractéristiques cliniques et génétiques de 15 femmes symptomatiques issues du *United Dystrophinopathy Project* (UDP), consortium de 7 centres regroupant une cohorte de 860 patients porteurs d'une mutation du gène *DMD*. Ont été qualifiées « symptomatiques » les femmes ayant une faiblesse musculaire d'au moins un groupe de muscles au testing musculaire ou une cardiomyopathie dilatée, excluant ainsi celles qui n'avaient que des crampes ou des myalgies. Huit femmes symptomatiques avaient un proche atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) dans leur famille, les sept restantes n'avaient pas d'histoire familiale associée à une dystrophinopathie. Parmi les cinq femmes avec cardiopathie dilatée, trois d'entre elles avaient un phénotype de dystrophie musculaire de Becker (BMD) modéré et deux de type BMD sévère. Huit patientes présentaient des duplications ou des délétions des exons, six avaient des mutations ponctuelles et une était porteuse de deux mutations (une délétion des exons 8-13 et une mutation dans le site d'épissage de l'intron 69). Ces résultats de l'analyse des mutations du gène *DMD* chez des femmes symptomatiques mettent en évidence le premier exemple de patientes porteuses d'une mutation hétérozygote composée. De plus, ils montrent que chez 38% des sujets l'inactivation du chromosome X n'est pas due au hasard, pouvant expliquer le développement des symptômes observés.

Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, von Niederhausern A, Gurvich OL, Swoboda KJ, Sampson JB, Pestronk A, Connolly AM, Florence JM, Finkel RS, Bönnemann CG, Medne L, Mendell JR, Mathews KD, Wong BL, Sussman MD, Zonana J, Kovak K, Gospe SM Jr, Gappmaier E, Taylor LE, Howard MT, Weiss RB, Flanigan KM, Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations, Neuromuscul Disord, 2010, 20(8) : 499-504

Ce n'est pas un hasard si les myologues cliniciens s'intéressent de nouveau aux personnes de sexe féminin atteintes d'une forme ou d'une autre de dystrophinopathie. L'utilisation de technologies de séquençage de plus en plus sophistiquées permet, désormais, un criblage plus fin et plus facile du gène *DMD* codant la dystrophine chez des patientes présentant le moindre symptôme musculaire. Jusqu'à présent, la proportion des femmes transmettrices symptomatiques de dystrophie musculaire de Duchenne était mal appréhendée. Cette étude nord-américaine, conduite sous la houlette de K. Flanigan à l'époque où il dirigeait l'UDP (*United Dystrophinopathy Project*) à Salt Lake City, montre bien l'ampleur du problème, même si les auteurs ont volontairement limité leurs investigations aux femmes atteintes d'un déficit musculaire patent ou d'une cardiomyopathie isolée. Ces résultats doivent nous inciter à penser plus systématiquement à cette éventualité diagnostique devant toute femme avec des phénotypes musculaires variés, *a fortiori* si l'histoire familiale ne permet pas d'orienter vers une affection récessive liée à l'X. La découverte d'une patiente portant deux mutations (une sur chaque chromosome X) reste pour l'instant anecdotique, mais constitue un nouveau mécanisme physiopathologique digne d'intérêt.

Vivre et vieillir avec une SMA de type 2

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Une étude, sous forme d'un questionnaire semi-structuré et d'interviews, a été réalisée par une équipe de rééducation danoise. Elle a permis d'appréhender les conditions de vie, la participation sociale, la vie relationnelle et les perceptions sur leur état de santé de 29 patients adultes (12 femmes et 17 hommes de 18 à 69 ans) atteints d'amyotrophie spinale de type 2 ou SMA 2 issus du registre national. Souvent assistés dans leurs activités quotidiennes (83% du temps), ils mènent activement leur vie. Ils sont globalement satisfaits de leurs conditions d'habitation et exercent une activité professionnelle : 43% des hommes et 80% des femmes (groupe 30-54 ans). Même si un tiers souffre de douleurs quotidiennes ou hebdomadaires (surtout causées par la position assise) et

Cette étude souligne que les progrès de la prise en charge, notamment respiratoire, des personnes atteintes de SMA 2 ont permis à davantage de patients d'avoir une vie adulte. Jusqu'à présent, la plupart des études n'avait porté que sur des populations d'enfants. La conception même de ce travail est à signaler : approche globale donc multidisciplinaire de la personne, approche vie-entière (ou *life-span*). Les perceptions propres des patients et leurs expériences liées à la maladie sont également prises en compte. Considérer le discours du malade sur sa maladie, entendre le poids de ses retentissements sur son projet de vie ne peut que le rendre participatif dans la gestion de

J. Andoni Urtizberea
Praticien Hospitalier, MPR
APHP Hôpital marin de
Hendaye
andoni.urtizberea@
hnd.aphp.fr
Christian Réveillère
Psychologue Attaché
Centre de
Référence Maladies
Neuromusculaires,
CHU Henri Mondor,
Créteil
AFM, Evry
Professeur Université
Tours
creveillere@
afm.genethon.fr

LU POUR VOUS

si 2/3 sont gênés par le froid (mains et pieds), la plupart disent déborder d'énergie (90% des cas) et ne ressentent pas le besoin de se reposer durant la journée. Soixante-seize pour cent des patients vivent seuls. Parmi les 24% vivant en couple, 4 patients ont des enfants. Un tiers éprouve des difficultés à établir de nouvelles relations. S'il ressort un sentiment global de satisfaction quant à leur qualité de vie, diverses craintes et insatisfactions (plus marquées chez les femmes) sont évoquées. Elles sont liées à l'évolution de la maladie et à ses conséquences sur l'avenir, au travail, à la vie affective et à la construction d'une famille. La perte de leurs capacités fonctionnelles (écrire, manier le fauteuil roulant, s'alimenter et respirer) préoccupe 50% des patients.

Jeppesen J, Madsen A, Marquardt J., Rahbek J, Living and ageing with spinal muscular atrophy type 2 : observations among an unexplored patient population, Dev Neurorehabil, 2010, 13(1) : 10-8

sa santé et favoriser son équilibre de vie. Si ces patients danois atteints de SMA 2 sont globalement satisfaits de leurs conditions de vie et expriment un sentiment de contrôle sur le cours de leur vie, l'impact de la maladie retentit sur un terrain plus « intimiste ». Les thématiques anxieuses et les motifs d'insatisfaction sont à cet égard riches d'enseignement et doivent guider nos pratiques. A noter : peur des pertes fonctionnelles à venir (risquant d'entraver l'énergie nécessaire à la préservation du sentiment de contrôle des activités) ; difficulté à entretenir une relation durable (sur les 76% vivant seuls, 72% disent avoir ou avoir eu un(e) petit(e) ami(e) avec relation sexuelle dans 55% des cas). Ces données sont d'autant plus importantes que les activités, la famille et les amis constituent les trois composantes essentielles de leur vie.

Ostéosynthèse rachidienne et vissage transpédiculaire seul

YACINE BENHIMA

COMMENTAIRE

Différentes techniques chirurgicales d'ostéosynthèse ont été décrites pour le traitement des scolioses neuromusculaires (dystrophie musculaire de Duchenne, amyotrophie spinale). L'utilisation du vissage transpédiculaire n'avait été rapportée qu'une fois dans la littérature, en association avec le cerclage lamaire. Une équipe sud-coréenne présente les résultats et les complications du vissage transpédiculaire seul.

Une étude rétrospective a inclus 27 patients atteints d'une scoliose neuromusculaire opérés entre 2002 et 2006 et suivis 32,2 mois. L'efficacité de la technique est démontrée par la correction, stable à moyen terme, de l'angle de Cobb (79,8° en pré-opératoire vs 30,2° en post-opératoire immédiat et 31,9° à 32,2 mois) et par la restauration de l'équilibre sagittal (obliquité pelvienne : 18,3° vs 8,9°, cyphose dorsale : 27,7° vs 19,9°, lordose lombaire : +15,6° vs -22,4°). Toutefois, il faut noter la survenue de complications dont 13 per-opératoires : 5 majeures (4 atteintes respiratoires sévères à type d'hémithorax ou de détresse respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire et un décès per-opératoire sur cardiomyopathie) et 8 mineures (3 infections urinaires, 2 atélectasies, 2 phénomènes douloureux neuropathiques, un iléus). Douze autres complications sont post-opératoires (après hospitalisation) : 7 coccygodynies avec subluxation (résection chirurgicale pour une), 4 rachialgies en regard des têtes des vis apicales (ablation de la vis nécessaire), une dislocation de la vis sacrée et de la portion distale de la tige homolatérale (entraînant leur repositionnement).

Modi HN, Suh SW, Hong JY, Cho JW, Park JH, Yang JH, Treatment and complications in flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy) with posterior-only pedicle screw instrumentation, Eur Spine J, 2010, 19(3) : 384-93

Il existe deux grandes catégories de scoliose neuromusculaire : celles par paralysie spastique et celles par paralysie flasque (dystrophie musculaire de Duchenne, amyotrophie spinale...). Cette scoliose, souvent sévère, justifie une prise en charge spécialisée. Sans réduction chirurgicale de la déformation scoliothique, l'atteinte pulmonaire (syndrome restrictif) s'aggrave inéluctablement. Parmi les différentes techniques possibles, l'ostéosynthèse postérieure par vissage transpédiculaire a l'avantage de corriger efficacement et durablement la déformation du rachis par un seul abord, sans nécessiter une libération antérieure. Le pédicule vertébral constitue la partie la plus solide de la vertèbre. A chaque segment vertébral, des vis en titane sont ancrées dans les pédicules vertébraux et offrent alors un bras de levier suffisant pour corriger le mouvement rotatoire vertébral, *primum movens* de la déformation. La correction de cette rotation restaure l'équilibre frontal et sagittal du rachis. Ce qui permet respectivement de lever la compression pulmonaire diminuant ainsi le syndrome respiratoire restrictif et de « reverticaliser » les patients avec une amélioration de la station assise. Le transfert vertical du poids du corps augmente cependant les contraintes mécaniques sur le socle sacro-coccygien. Il explique probablement les sept subluxations douloureuses du coccyx observées. Compte tenu de la faible couverture musculaire axiale, l'utilisation de vis à tête courte devraient réduire la douleur due au matériel d'ostéosynthèse en regard des zones d'appui.

Yacine Benhima
Neurochirurgien,
Chirurgien du Rachis,
Fondation Hôpital
Ambroise Paré,
Association Hôpital Paul
Desbief, Marseille
y.benhima@
ch-ambroisepare.fr

Au Pays du Cèdre, une collaboration franco-libanaise fructueuse

ANDRÉ MÉGARBANÉ

Au Liban, l'année 1995 a constitué une étape marquante pour les maladies neuromusculaires avec le développement d'une collaboration avec la France. La grande taille des familles consanguines libanaises a été mise à profit pour la localisation et l'identification de gènes impliqués dans de nombreuses maladies dont deux formes récessives de CMT. Au demeurant, la prise en charge des patients reste encore un défi.

Pour des raisons sociales, mais aussi politiques, religieuses et géographiques, des sous-groupes restreints de la population libanaise peuvent se trouver physiquement et/ou socialement isolés du

résultats ont montré que 17 % des admissions dans cet hôpital étaient dues à un désordre génétique (Der Kaloustian, 1986). A la fin de l'année 1968, est créé, à l'Université Saint Joseph, un laboratoire d'immunogénétique chargé d'étudier le polymorphisme de marqueurs génétiques des immunoglobulines, puis des molécules HLA dans la population libanaise : un centre libanais d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), à l'image de celui du Pr Jean Dausset à Paris, a ainsi vu le jour. Malheureusement, la destruction du laboratoire, lors de la guerre de 1975, a anéanti tous ces efforts de recherche.

A la fin de la guerre, en 1990, la reconstruction du Laboratoire a été entreprise avec une orientation prioritaire vers la génétique médicale. L'objectif était d'offrir aux familles un diagnostic le plus fiable possible et de sensibiliser le corps médical à l'importance de la génétique en médecine. A l'époque, nous étions seulement quelques-uns à être convaincus que prévenir les maladies héréditaires serait une alternative pour diminuer les budgets investis (familles et Santé Publique) pour leur prise en charge, cette prévention nécessitant un conseil génétique fiable en lien avec un diagnostic précis.

Les maladies neuromusculaires rencontrées

La dystrophie musculaire de Duchenne, l'amyotrophie spinale et certaines formes de polyneuropathie héréditaire sensitivomotrice (maladie de Charcot-Marie-Tooth ou CMT), spécialement à transmission autosomique récessive, sont parmi les maladies neuromusculaires les plus fréquemment rencontrées au Liban. D'ailleurs, les gènes responsables de deux formes récessives de CMT, répertoriées 4F et 4H, ont pu être identifiés grâce à l'ADN collecté dans des familles libanaises. Quant aux dystrophies musculaires des ceintures (*Limb Girdle Muscular Dystrophy* ou LGMD), la contribution de plusieurs familles libanaises, étudiées en lien avec G. Lefranc (Montpellier) et les équipes de Généthon (J. Beckmann et I. Richard), a permis d'appréhender la physiopatho-



© UGM

Beyrouth 2010, signature de la Convention Laboratoire associé Inserm

reste de la population. Ils forment ainsi autant d'isolats génétiques surtout dans les zones rurales et montagneuses. Cette tendance s'est même accentuée durant la longue guerre civile qui a touché le pays de 1975 à 1990. Le taux de consanguinité global dans la population libanaise se situe ainsi entre 18 et 25 %. Cette consanguinité entraîne une fréquence élevée de maladies génétiques autosomiques récessives rares, l'apparition de maladies rarissimes et parfois inconnues (« privées »), un niveau élevé de morbidité et de mortalité en bas âge et une baisse de la fécondité. Il s'agit donc d'une préoccupation majeure tant sur les plans personnel et familial qu'au niveau de la santé publique.

Naissance de la Génétique Médicale

Une étude a été effectuée, à partir de données médicales recueillies en 1961, 1966 et 1971 dans un des grands hôpitaux du pays. Publiés en 1986, les

André Mégarbané
Généticien clinicien
et moléculaire,
Université Saint Joseph,
Campus des Sciences
Médicales,
Unité de génétique
médicale,
Beyrouth, Liban
megarbane@usj.edu.lb

logie de la forme autosomique récessive de type 2A (LGMD2A) due à un déficit en calpaïne 3.

La grande taille des familles consanguines et le phénomène d'isolat communautaire observé dans la population libanaise, ont été mis à profit pour la localisation et l'identification de gènes impliqués dans de nombreuses maladies orphelines, essentiellement à transmission autosomique récessive. L'Unité de Génétique Médicale (UGM) travaille donc en collaboration avec des équipes internationales. Au Liban, notre atout majeur est la proximité et le travail dit « de terrain ». En effet, les déplacements dans les différentes régions libanaises et, en parallèle, les liens noués avec les patients, leurs familles et les différents hôpitaux de la région, nous ont permis de recueillir l'ADN d'un grand nombre de familles et de patients. Une banque d'ADN a ainsi été constituée avec le soutien de nombreux contributeurs dont l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Le travail engagé, notamment dans ses aspects neuromusculaires, se poursuit en collaboration avec une équipe Inserm de Marseille (Unité de génétique des maladies neuromusculaires de Nicolas Lévy) avec laquelle nous développons les aspects génomiques fonctionnels des neuropathies héréditaires à transmission autosomique récessive. Plusieurs familles atteintes de pathologies neuromusculaires sont en cours d'étude.

Une collaboration franco-libanaise fructueuse

L'année 1995 a été un temps fort dans le développement de la collaboration franco-libanaise pour les maladies neuromusculaires. En septembre, a été organisé le premier Colloque sur les « Maladies Génétiques et les Dystrophies Musculaires » avec l'aide du Ministère français des Affaires Etrangères, de l'Université Saint Joseph, des CNRS libanais et français, de l'Inserm et de l'AFM et la participation de collègues de Montpellier et de Paris. En septembre 1996, la 1^{re} Ecole Franco-Libanaise de Biologie Moléculaire est initiée, suivie en 2004 et depuis lors, par la réalisation d'Ecoles de Biologie Moléculaire à Beyrouth au sein de l'Unité de Génétique Médicale labellisée par l'Agence Universitaire Francophone, « Pôle d'Excellence Régional ».

Parallèlement, plusieurs missions médicales françaises se sont relayées à Beyrouth avec le concours du SeSoBEL (Service Social pour le Bien-Etre de l'enfant), un centre de rééducation prenant en charge de nombreux enfants libanais atteints de myopathies, de maladies neurodégénératives... L'ensemble du travail de l'UGM dans les myopathies n'a été possible

que grâce à des collaborations étroites avec des équipes françaises comme celles de Gérard Lefranc et Mireille Claustres à Montpellier, Nicolas Lévy et Valérie Delague à Marseille, sans oublier France Leturcq à l'hôpital Cochin (Paris), Laurence Michel (Lyon), Andoni Urtizberea (Hendaye)... Ces collaborations en terme de publications sont, à elles seules, parlantes (plus de 190 articles publiés dans des revues internationales avec comité de lecture).

Actions, sensibilisation et perspectives

La prise en charge médicale et chirurgicale des patients atteints de maladies neuromusculaires reste encore un défi au Liban. A la fois, par manque d'experts dans certains secteurs (ventilation non invasive, chirurgie rachidienne...) et pour des raisons financières. La couverture sociale de la population est quasi inexistante. Chaque famille doit faire face seule aux multiples dépenses et ce, dans un contexte économique plus que morose.

Différentes actions ont été entreprises en collaboration avec le SeSoBEL et l'AFM pour sensibiliser le corps médical et la population libanaise aux problèmes spécifiques des maladies neuromusculaires. Certaines actions se déroulaient durant une journée comme : « La Journée des consultations » (ouverte à tous les médecins intéressés), « Le Forum des Ateliers », « La Journée Scientifique » et même une « Journée Marathon » avec activités et courses de relais. D'autres événements s'étaient déroulés sur quelques jours comme la « Formation sur la prise en charge de l'enfant atteint de maladie neuromusculaire ».

Malgré une prise de conscience collective du poids des handicaps d'origine génétique, il existe peu de données épidémiologiques et moléculaires précises sur ces handicaps dans les pays du Sud du Bassin Méditerranéen. Le conseil génétique dans ces pays est basé sur les données publiées dans les pays du nord, et pourtant... La notion de maladie rare souffre d'une variabilité temporelle et géographique importante. Les professionnels concernés de ces pays du Sud devraient avoir accès à des informations pertinentes et spécifiques des pathologies dont leurs patients sont atteints. A ce jour, ils disposent, certes, de différentes bases de données internationales mais aucune n'est adaptée, hormis celle du CAGS (*Center for Arab Genomic Studies* : www.cags.org.ae/index.html). Face à cette lacune, nous nous sommes proposés de mettre en place un système formel de collecte de données sur les maladies génétiques et de développer une banque de données spécifiques de nos populations.

MyoGrad, une initiative franco-allemande pour former les myologues de demain

HELGE AMTHOR, J. ANDONI URTIZBEREA

Lancé officiellement en avril 2010, MyoGrad est le premier collège doctoral franco-allemand dédié aux sciences du vivant et la première formation européenne académique en myologie. Il permet à des étudiants, triés sur le volet, de suivre un cursus complet de formation à la recherche en myologie. Et ce, sur des thèmes clés prometteurs de progrès dans la compréhension et le traitement des maladies musculaires.

Trop peu de chercheurs et encore moins de médecins ont reçu une formation spécifique en myologie. Ce sous-effectif oblige les équipes européennes à

à une maîtrise de l'anglais et à la capacité d'intégrer un projet international. Au sein de MyoGrad, le cursus d'enseignement, de « haut niveau », s'appuie notamment sur deux Ecoles d'été de myologie : celle de Paris (Institut de Myologie) à orientation clinique (créée en 1998) et celle de Berlin (*Experimental and Clinical Research Center*) centrée sur les bases fondamentales de la discipline (1^{re} édition en juin 2010). Des modules méthodologiques et linguistiques dont un Journal Club en ligne, des séminaires et une plate-forme d'*e-learning* figurent également au programme de MyoGrad. Parallèlement, les étudiants intègrent l'un des neuf projets de recherche portés par MyoGrad. Ceux-ci recouvrent un large spectre de thématiques, tant fondamentales que thérapeutiques. Chaque projet est conçu et supervisé conjointement par des scientifiques de Berlin et de Paris. Chaque étudiant a donc deux directeurs de thèses et mène ses travaux de recherche dans les laboratoires correspondants à Berlin et à Paris, soit 6 à 18 mois de mobilité. Les frais inhérents sont pris en charge. Le financement de MyoGrad est assuré notamment par la Fondation allemande pour la recherche (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*, DFG), l'UPMC, l'Université Franco-Allemande (UFA) et l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Après deux années nécessaires à l'organisation du partenariat et à la collecte des fonds, le lancement officiel de MyoGrad a eu lieu le 1^{er} avril dernier (sous la responsabilité du Pr S. Spuler, du Dr H. Amthor et du Pr T. Voit).

En juillet, une dizaine de doctorants étaient sélectionnés. Inscrits dans les deux universités, ils sont originaires de France et d'Allemagne, mais aussi de Pologne ou d'Algérie. Ces pionniers ont déjà intégré un laboratoire de recherche et certains ont suivi les deux Ecoles d'été de myologie à Berlin puis à Paris.

Pour en savoir plus :

<http://www.charite-buch.de/myograd>



© D.R.

s'organiser en réseaux internationaux multidisciplinaires afin de mener à bien leurs travaux sur la physiopathologie musculaire et les approches thérapeutiques. Le programme franco-allemand MyoGrad a pour objectif d'encourager cette recherche translationnelle internationale, *via* le recrutement et la formation de jeunes chercheurs. Il a été créé en 2008 par l'Université Médicale de La Charité de Berlin et l'Université parisienne Pierre et Marie Curie (UPMC).

Une coopération pédagogique innovante

Cette formation doctorale, unique en son genre, va permettre à une trentaine de doctorants en sciences et à cinq doctorants en médecine de réaliser, en quatre ans et demi, une thèse en myologie. Leur sélection se fait par un concours sur dossier et un entretien. Sont retenus les candidats qui allient l'obtention avec mention (« bien » ou « excellent ») d'un diplôme équivalent à un Master dans une discipline en rapport avec la myologie (biologie cellulaire ou moléculaire, médecine...), à une grande motiva-

Helge Amthor

Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier, CHU Necker Enfants-Malades, Université Paris Descartes, UPMC, Institut de myologie, Paris
h.amthor@institut-myologie.org

J. Andoni Urtizberrea

Praticien Hospitalier, MPR APHP Hôpital Marin de Hendaye
andoni.urtizberrea@hnd.aphp.fr

Relecture

Pr Simone Spuler, Berlin
Pr Thomas Voit, Paris

Génomique et Médecine : des fers au feu

JEAN-CLAUDE KAPLAN

Dans le dernier clin d'œil « L'heure du bilan » (Cahiers de Myologie n°2, février 2010, p 46), nous avons vu que les progrès de la génomique et ceux de la biologie cellulaire du développement (cellules souches) permettaient de définir trois niveaux possibles d'intervention thérapeutique dans les dystrophinopathies : en amont de la dystrophine, transcription ou traduction ; en aval de la dystrophine, cascade physio-cyto-histopathologique ; au niveau cellulaire, par une approche de transplantation de cellules régénératrices corrigées, cytogénéthérapie.

Il faut souligner que ces voies thérapeutiques nouvelles⁽¹⁾ ne sont pas mutuellement exclusives. Elles sont au contraire synergiques et il est très vraisemblable qu'une fois validées par les essais cliniques, les stratégies « monovalentes » seront associées. Par exemple chez un même malade, il pourrait être instauré une « poly-thérapie » combinant une épissothérapie pour assurer la production d'une quasi-dystrophine fonctionnelle, un médicament anti-inflammatoire (corticoïde ou autre) et un produit normalisant les flux calciques et/ou réduisant l'apoptose et/ou ciblant le protéasome dans la cellule musculaire. Il est

donc réconfortant que les recherches se poursuivent activement et simultanément dans les différentes voies énoncées ci-dessus. Aujourd'hui, c'est l'épissothérapie par oligonucléotides synthétiques qui est en-tête de la course. Elle a, en effet, franchi victorieusement les premières étapes de validation clinique, en faisant preuve notamment de son efficacité par voie systémique.

Le chemin est long entre la « preuve de concept », obtenue au laboratoire successivement *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*, et le passage aux essais *in clinico*. Les essais cliniques sont très strictement réglementés par des instances publiques comportant des experts indépendants. En France, c'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFS-SAPS)⁽²⁾ qui, en conformité avec les directives européennes, instruit très rigoureusement les dossiers d'habilitation. Il en résulte une inévitable lourdeur

administrative⁽³⁾, mais c'est la rançon à payer pour garantir la rigueur scientifique et l'indépendance vis-à-vis des pressions commerciales. Cependant les obstacles ne sont pas purement réglementaires, ils sont d'abord et avant tout biologiques. Très schématiquement, il y a deux niveaux d'achoppement. Le premier se situe avant tout essai clinique, car si la preuve de concept est nécessaire, elle n'est pas suffisante. Jacques Monod a pu dire dans les années cinquante « ce qui est vrai pour les bactéries est vrai pour l'éléphant », mais il ne dirait certainement pas

aujourd'hui que ce qui est bon pour *Saccharomyces cerevisiae* est forcément bon pour *Homo sapiens*. Pourtant, ne se comptent plus les articles apportant des preuves de concept totalement irréalistes parce que très éloignées de toute possibilité d'application à l'homme. Leurs auteurs négligent le fait qu'un malade atteint de myopathie de Duchenne est un métazoaire et que sa maladie n'est pas topographiquement circonscrite. Ainsi bien peu de produits ou de stratégies ayant obtenu le label de la preuve de concept parviennent au stade de l'expérimentation clinique. Le second niveau d'achoppement se situe au stade

des essais cliniques eux-mêmes⁽⁴⁾. En pharmacologie classique, plus de 90 % des produits essayés ne franchissent pas le cap des essais de phases I et II. Il faut espérer que le rendement sera meilleur pour les « biothérapies » et ne pas se désespérer si des stratégies tout à fait raisonnables ne se révèlent pas probantes lors des premiers essais cliniques⁽⁵⁾.

Les progrès conceptuels multi-directionnels, les progrès fulgurants de la génomique fonctionnelle, la mise en place d'une logistique opérationnelle avec la création de banques de données et de matériel biologique, la création de réseaux nationaux et internationaux, la sensibilisation des pouvoirs publics et des laboratoires privés à la cause des maladies rares, le tout, sous l'œil vigilant et critique des mouvements associatifs, concourt à accélérer l'émergence de progrès thérapeutiques substantiels.

A suivre...



© : AFM/Laurent Audinet

Jean-Claude Kaplan
Biologiste généticien,
Hôpital Cochin-Maternité,
Paris
Jeanclaude.kaplan@
inserm.fr

NOTES

(1) Pompeusement baptisées « thérapies innovantes ». Il vaut mieux dire « biothérapies »

(2) www.afssaps.fr/

(3) Voir parution récente dans *The Scientist*, 2010, 24 (8) : 20 (<http://www.the-scientist.com/article/display/57584/>)

(4) Ceux-ci sont hiérarchisés en différentes phases où l'on étudie d'abord l'innocuité, puis l'efficacité selon des protocoles très codifiés (www.afm-france.org/ewb_pages/f/faq-essai-therapeutique.php)

(5) Allusion à deux déconvenues récentes : l'Ataluren/PTC124, agent de translecture des codons stops prématurés (PTC Therapeutics/Genzyme) et le BMN 195, stimulant la production de l'utrophine chez la souris (BioMarin Pharmaceutical)

Refonte du site internet de la

CLAUDE DESNUELLE

Le site internet de la Société Française de Myologie (SFM) vient de faire « peau neuve ». Depuis sa création en 2005, il a pour vocation d'informer et de communiquer avec les membres de la Société et tous les acteurs impliqués dans la myologie. Afin d'améliorer cette communication, une refonte s'imposait. Elle a été réalisée cette année 2010.

Pour informer ses membres, communiquer avec eux et tous ceux qui sont impliqués dans la thématique myologique, la Société Française de Myologie (SFM) a mis en place un site internet : www.sfmyologie.org.



Les axes prioritaires développés à ce jour concernent : l'organisation des Journées Annuelles de la SFM (communication et gestion événementielle), l'information sur les réunions du Groupe d'Etudes des maladies musculaires ou GEM (calendrier et comptes rendus), la communication sur le Prix Master de la SFM (annonce, appel à candidatures, dossier d'application). Le site permet également de s'inscrire comme membre de la SFM et de renouveler sa cotisation grâce à un bulletin individuel d'adhésion téléchargeable.

Le site « sfmyologie » élargit son domaine d'information par l'intermédiaire notamment de l'Agenda du Myologue et de la mise en ligne, dès leur parution, des « Cahiers de Myologie » dans leur intégralité (textes et iconographie). Initié par Andoni Urtizbera qui en assure la mise à jour, l'Agenda du Myologue renseigne sur l'actualité des congrès et des réunions thématiques abordant la myologie au sens large. Des informations pratiques sont également disponibles concernant les Centres nationaux de références et de compétences sur les maladies neuromusculaires. Quelques liens utiles sont proposés, au demeurant cette liste pourrait être plus fournie (les suggestions sont les bienvenues !).

Des rubriques encore en construction

La rubrique « Documentation » reste encore à alimenter. Le réseau français « Dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss et autres Nucléopathies » a autorisé la SFM à mettre en ligne le compte rendu de sa dernière réunion annuelle qui s'est tenue, en Novembre 2009, à l'Institut de Myologie (intéressante, la lecture de ce compte rendu permet une actualisation du concept). Tous les documents de synthèse concernant les pratiques médicales ou anatomo-pathologiques, les stratégies décisionnelles moléculaires, les comptes rendus de réunions thématiques, ou tout autre texte consensuel, émanant de groupes d'experts, couvrant les thèmes de la myologie y ont leur place (avis aux détenteurs de telles informations !).

La constitution d'un répertoire des réseaux thématiques nationaux et d'un répertoire des laboratoires scientifiques français (et pourquoi pas internationaux) travaillant sur des thèmes en rapport avec la myologie est en projet.

Sur le métier, sans cesse remettre son ouvrage

S'il est vrai que c'est en forgeant qu'on devient forgeron, la maîtrise d'un site internet nécessite de la pratique. L'outil internet a de grandes possibilités mais l'informatique peut être rigide quand tout n'a pas été prévu. C'est pourquoi le site www.sfmyologie.org, ouvert dès la 3^e année de création de la SFM, a été complètement rénové (reconfiguration, élargissement et possibilité d'évolution accrue) au cours de l'année 2010.

Lecteurs, vous êtes invités à le visiter et à vous l'approprier. N'hésitez pas à faire part de vos attentes, de vos besoins et de vos suggestions pour que ce site soit largement utilisé par la communauté des myologues.

Des remerciements sont formulés à tous ceux qui ont aidé à sa création, à son maintien et à son actualisation ainsi qu'à ceux qui fournissent la matière pour le rendre attractif et instructif.

Claude Desnuelle
Président de la Société Française de Myologie, Centre de Référence DHOS, Maladies Neuromusculaires et SLA, GH Archet, Nice CNRS UMR 6543/IFR 50, Faculté de Médecine, Université de Nice Sophia Antipolis
desnuelle.c@chu-nice.fr

6^e Journée Nationale organisée par l'AFM



SYLVIE MARION

Les progrès majeurs réalisés dans le champ des maladies neuromusculaires rendent aujourd'hui possible la précision ou la révision de certains diagnostics anciens ou imprécis. Cette démarche était le thème de la 6^e Journée Nationale sur les Maladies Neuromusculaires organisée, dans 23 villes de France le 25 septembre dernier, par l'AFM en partenariat avec le réseau des consultations spécialisées.

La participation des patients, des membres de leur famille et des professionnels de santé à cette journée, s'est avérée importante et active.

Un diagnostic précis ne serait pas établi chez 30 à 40% des personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire. Les avancées médico-scientifiques permettent la révision ou la précision de certains diagnostics anciens (10 ans ou plus) ou restant à préciser. En quoi consiste cette révision ou précision du diagnostic ? Qui peut en bénéficier ? Pourquoi s'engager dans une telle démarche ? A qui s'adresser ? Quels examens pratiquer ?

psychologues, ont abordé tous les aspects de la révision et de la précision des diagnostics tant chez l'adulte que chez l'enfant. Leurs communications ont été suivies d'échanges nourris avec l'assistance.

Des enjeux majeurs, mais aussi des obstacles

Cette journée a permis de mettre en exergue tout l'intérêt de la démarche de précision ou de révision. Un diagnostic exact et précis permet aux patients d'accéder à un conseil génétique fiable et de bénéficier d'une prise en charge adaptée. Il rend aussi possible l'adaptation de leurs projets de vie à leur maladie et les échanges avec des patients atteints d'une pathologie identique. Enfin, il leur permet d'être éventuellement inclus dans des essais thérapeutiques. Exemples à l'appui, les animateurs de la 6^e Journée Nationale se sont efforcés de préciser les possibilités actuelles de révision et de précision du diagnostic, sans pour autant en occulter les difficultés : bilan parfois complexe, délais liés à la charge de travail des consultations spécialisées et des laboratoires... De même, si le résultat de la révision ou de la précision a des impacts positifs certains, il peut avoir également des effets négatifs (anxiété, perte de repères...) qui ont été décryptés lors de cette 6^e Journée Nationale.



© AFM/Roland Bourguet

La 6^e Journée Nationale sur les Maladies Neuromusculaires a permis de répondre à toutes ces questions. Elle s'est déroulée sur 23 sites, répartis sur le territoire national, autour de supports d'information identiques, conçus et réalisés par l'AFM (film, diaporama) et de documents élaborés par les intervenants. Des experts du réseau des consultations spécialisées, cliniciens, biologistes, généticiens et

Myologie 2011

Organisé par l'AFM, le 4^e Congrès International de Myologie aura lieu du 9 au 13 mai 2011 au Grand Palais de Lille (France). Près de mille chercheurs et médecins du monde entier sont attendus pour partager les dernières avancées de cette discipline. www.myology2011.org

Sylvie Marion
Myoinfo, AFM,
Evry
smarion@afm.genethon.fr

COURRIER

« Les Cahiers de Myologie » se voulant ouverts au monde, nous souhaitons constituer un réseau de correspondants en dehors des frontières françaises. Outre les pays francophones, Algérie, Belgique, Canada, Liban, Maroc, Suisse et Tunisie déjà inclus, nous nous sommes adressés aux pays « non francophones » attirés par la culture française. Un courrier a donc été envoyé à des correspondants potentiels de par le monde. A ce jour, dix-neuf réponses, toutes enthousiastes, nous sont parvenues...

... d'Europe

• **Allemagne** : "Congratulations to have launched a new myology journal. I gladly and gratefully accept your invitation to join your network of correspondents." **Hans H. Goebel** (Johannes Gutenberg University Medical Center, Mainz).

• **Chypre** : "Thank you very much for your kind invitation to join the network of correspondents of Les Cahiers de Myologie. I am honoured and I am glad to accept." **Kyroula Christodoulou** (The Cyprus Institute of neurology and genetics, Nicosia).

• **Croatie** : « Mes très sincères félicitations pour votre nouvelle revue, en langue française, concernant la myologie. Je suis fière et honorée par votre proposition d'intégrer ce réseau de correspondants et j'accepte avec plaisir. » **Nina Canki-Klein** (Zagreb University School of Medicine, Croatian institute for Brain Research, Zagreb).

• **Espagne** : « C'est un grand honneur pour moi d'avoir été sollicitée pour intégrer le réseau de correspondants. Je suis enchantée de participer en espérant être au niveau d'exigence des Cahiers de Myologie. » **Carmen Navarro** (University Hospital of Vigo).

• **Finlande** : "I feel honoured and delighted to join this distinguish group!" **Carina Wallgren-Pettersson** (University of Helsinki and Folkhaelsan).

• **Italie** : "I will be happy to receive the first issues of Les Cahiers de Myologie." **Corrado Angelini** (Venitian Institute of Molecular Medicine, Padova).

• **Royaume-Uni** : "Many thanks! A very nice invitation." **Kate Bushby** (Institute of Human Genetics, International Center for Life, Newcastle upon Tyne).

• **Suède** : "I am honoured to accept this invitation and I will do my best whatever you ask me." **Anders Oldfors** (The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg).

• **Malie** : « C'est avec un réel plaisir que j'accepte cet honneur. J'espère pouvoir contribuer efficacement à l'essor de cette revue. » **Idrissa Ahmadou Cissé** (CHU Point G, Bamako).

• **Pérou** : « Je suis très honoré d'intégrer le réseau en tant que votre correspondant au Pérou. » **Ricardo Fujita** (Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Lima).

• **Uruguay** : « L'idée des Cahiers de Myologie est extraordinaire et je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Costa-Rica** : « Je vous remercie beaucoup de votre proposition. J'accepte avec plaisir de faire partie du groupe de vos correspondants. » **Maria del Rocio Quesada-Roman** (Hospital Clinica Biblica, Cartago).

• **Etats-Unis** : "It would be my pleasure and an honor to be a correspondent to Les Cahiers de Myologie." **Kevin Flanigan** (Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio).

• **Japon** : "It is my great pleasure to be invited as a correspondent for Les Cahiers de Myologie." **Keiko Ishigaki** (Tokyo Women's Medical University, School of Medicine).

« Merci beaucoup, très heureuse de participer avec tous les collègues. » **Ana Lia Taratuto** (Institute for Neurological Research - FLENI, Buenos Aires).

• **Bénin** : « Merci pour cette initiative... » **Maroufou Jules Alao** (Paediatrics and Clinical Genetics, Cotonou).

• **Brésil** : "Thank you for the invitation to be a correspondent. It is a pleasure for me to work with colleagues in France and Latin America." **Edmar Zanoteli** (São Paulo).

• **Chili** : « C'est avec gratitude que j'accepte d'intégrer cette équipe de prestigieux correspondants... Je ferai de mon mieux pour répondre au degré d'exigence des Cahiers de Myologie. » **Jorge A. Bevilacqua** (Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago).

• **Chine** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

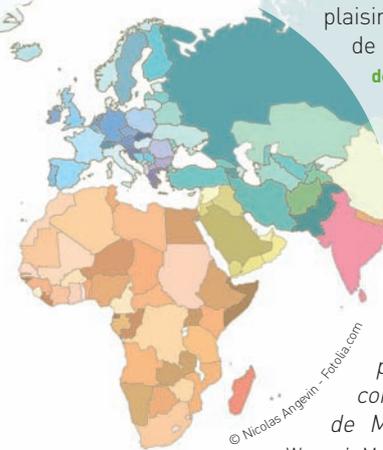
• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).

• **Indonésie** : « Je suis très honoré d'être invité à participer à cette initiative. Je suis à votre disposition pour ce que vous me demanderez. » **Mario Medici** (Institute of Neurology, University of Uruguay, Montevideo).



COURRIER

On nous signale la vacance d'un poste de Médecin MPR à la consultation pluridisciplinaire de Garches.
Contact : Pr. Brigitte Estournet - brigitte.estournet@rhc.aphp.fr

AGENDA

2010

3 décembre 2010 (Hôpital Ste Anne, Paris)
**Journée de la Société Française
de Neuropathologie**
pascale.marcorelles@chu-brest.fr

9-11 décembre 2010 (Cordoba, Argentine)
**3^e EVELAM (école euro-latino-américaine
de myologie)**
evelamiologia@gmail.com

16 décembre 2010 (Institut de Myologie, Paris)
Réunion GEN (matin)
Réunion GEM (après-midi)
ja.urtizberea@free.fr et
nb.romero@institut-myologie.org

17 décembre 2010 (Institut de Myologie, Paris)
Réunion Réseau Emery-Dreifuss
r.benyaou@institut-myologie.org

2011

27-29 janvier 2011 (Lyon, France)
**Réunion annuelle Société Française
de Neuropédiatrie**
sfnp-congres@ant-congres.com

3 février 2011 (Institut Myologie, Paris)
Réunion GEM ordinaire
ja.urtizberea@free.fr et
nb.romero@institut-myologie.org

7 avril 2011 (Institut Myologie, Paris)
Réunion GEM ordinaire
ja.urtizberea@free.fr et
nb.romero@institut-myologie.org

26-29 avril 2011 (Paris)
Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF)
www.jnlf.fr

9-13 mai 2011 (Lille, France)
Myologie 2011
4^e congrès international de myologie organisé par l'AFM
www.myology2011.org

Juin 2011 (Berlin, Allemagne)
Muscle Science Summer School
(formation MyoGrad)
www.charite-buch.de/myograd

Juin 2011 (Paris, France)
14^e Summer School of Myology
(formation MyoGrad)
www.institut-myologie.org

11-15 octobre 2011 (Montréal, Canada)
**Annual meeting American Society of
Human Genetics**
www.ashg.org

18-22 octobre 2011 (Algarve, Portugal)
**16th congress of the World Muscle
Society (WMS)**
www.worldmusclesociety.org

8-11 novembre 2011 (Genève, Suisse)
TREAT-NMD Global Conference 2011
www.treat-nmd.eu

2012

12-17 avril 2012 (Marrakech, Maroc)
Congrès Mondial de Neurologie
www.wcn@kenes.com

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE

HISTORIQUE

- 5-10 L'œuvre de Jules Dejerine dans les maladies neuromusculaires
Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE

- 11-13 A propos des mécanismes de contrôle de la masse musculaire
Damien Freyssenet

CAS CLINIQUE

- 14-15 Maladie à dépôts de polyglucosans : une nouvelle présentation ?
Ségolène Billot, Pascal Laforêt

PRISE EN CHARGE

- 16-17 Kinésithérapie respiratoire : un impact majeur sur la qualité de vie et le pronostic
Christian Devaux, Matthieu Lacombe
- 18-19 Le corset garchois chez l'enfant : être attentif aux réactions des parents
Patricia Jouinot
- 20-21 Le corset garchois : quarante ans de bons et loyaux services
Groupe d'experts "Appareillage"

FICHE PRATIQUE

- 22-23 Culture de fibroblastes cutanés : applications en myologie
Safaa Saker-Delye, Valérie Allamand, J. Andoni Urtizberea

MISE AU POINT

- 24-33 Les laminopathies, un polymorphisme clinique et mutationnel sans égal
Rabah Ben Yaou, Nicolas Lévy, Gisèle Bonne

LU POUR VOUS

- 34-35 **Préclinique**
Jean-Thomas Vilquin
- 36-37 **Génétique**
Gisèle Bonne, Valérie Allamand
- 38-39 **Clinique**
J. Andoni Urtizberea, Christian Réveillère, Yacine Benhima

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 40-41 **Au Pays du Cèdre, une collaboration franco-libanaise fructueuse**
André Mégarbané

PARTENARIATS

- 42 **MYOGRAD, une initiative franco-allemande pour former les myologues de demain**
Helge Amthor, J. Andoni Urtizberea

CLIN D'ŒIL

- 43 **Le point de vue du "dinosaur"**
Génomique et Médecine : des fers au feu
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 44 **La page de la SFM**
Refonte du site internet de la SFM
Claude Desnuelle
- 45 **La page de l'AFM**
6^e Journée Nationale organisée par l'AFM
Sylvie Marion

46 COURRIER

47 AGENDA