

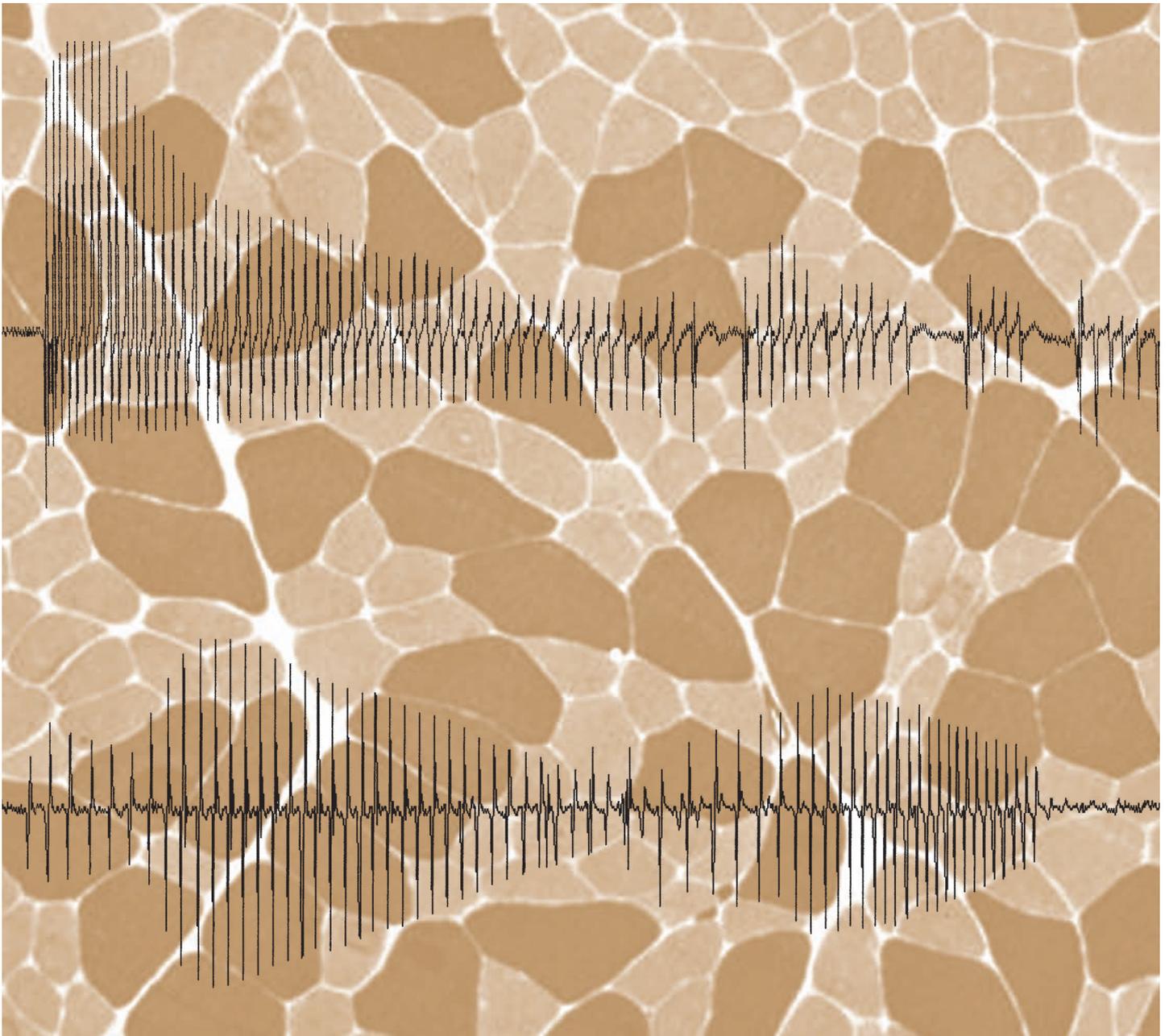
Les cahiers de **myologie**

Historique :
Naissance
de la dystrophie
myotonique

Mise au point :
Myopathies à bâtonnets



N° 5 - octobre 2011



Les cahiers de myologie

N° 5 OCTOBRE 2011

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

2 numéros/an
Prix du numéro : 18 €
ISSN 2108-2219

Réseau des correspondants

Algérie : Meriem Tazir

Allemagne : Hans H. Goebel

Argentine : Alberto L. Rosa,

Ana Lia Taratuto

Belgique : Peter Van den Bergh

Bénin : Jules Alao

Brésil : Edmar Zanoteli

Canada : Jean-Pierre Bouchard

Chili : Jorge A. Bevilacqua

Chypre : Kyroula 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

Emmanuelle Guiraud

Jean-Yves Hogrel

Jean-Claude Kaplan

Nathalie Koulmann

Martin Krahn

Leïla Lazaro

France Leturcq

Joël Lunardi

Gilles Mazaltarin

Judith Melki

Nadine Pellegrini

Isabelle Pénisson-Besnier

Yann Péréon

Jean Pouget

Pascale Richard

Hélène Rivière

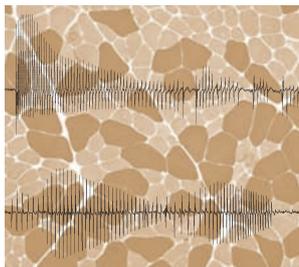
Norma Romero

Emmanuelle Uro-Coste

Jean-Thomas Vilquin

Louis Viollet

Karim Wahbi



Décharges myotoniques sur fond d'atrophie
diffuse des fibres musculaires de type 1
(coloration ATPasique 9.4)

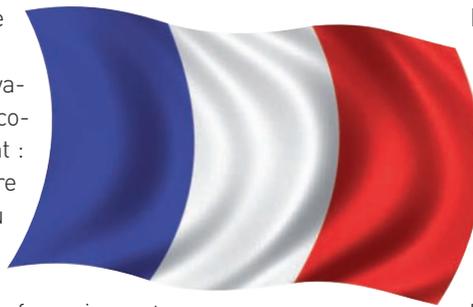
© E. Fournier et G. Bassez

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



En 1995, à une époque où aller en Chine représentait un authentique dépaysement, Jean-Claude Kaplan et moi-même avons été invités à Shanghai pour faire part des avancées des connaissances réalisées dans le domaine des maladies neuromusculaires. Lors d'une présentation d'observations cliniques organisée au « lit du malade » dans le service de neurologie, très vétuste, de l'hôpital universitaire Rui Juin, quelle n'avait pas été notre surprise d'entendre les jeunes internes s'exprimer dans un français impeccable pour nous présenter chacune des observations. Héritage de l'Université Aurore des années 1920, des Jésuites et de l'époque des concessions, une partie de l'enseignement de la médecine se faisait encore à Shanghai dans notre belle langue et nous l'avions oublié ! Pourtant ces apprentis-docteurs, qui n'étaient jamais venus en France, citaient presque dans le texte et pratiquement sans accent, les noms de médecins français comme Duchenne de Boulogne ou Charcot.

Tous ceux qui ont l'opportunité de voyager et de fréquenter les milieux médico-scientifiques à l'étranger vous le diront : myologie et francophonie font encore très bon ménage et c'est bien ! Du pourtour méditerranéen jusqu'en Indochine, depuis l'Afrique noire jusqu'en Amérique latine, la culture française est encore très vivace, quoi qu'en disent les franco-pessimistes et autres déclinologues. La myologie ne fait pas exception ! A l'origine de ce rayonnement, plusieurs explications : la neurologie française et sa fille aînée, la myologie, ont durablement marqué les esprits. Les grands auteurs médico-scientifiques, Duchenne de Boulogne, Landouzy, Dejerine, mais aussi Charcot, Pierre Marie ou Babinski, pour ne citer que les plus illustres, ont largement contribué au rayonnement français. Dans la période plus récente des années 1980, les contributions françaises en matière de génomique ont également été saluées à travers le monde. Les échanges universitaires, au niveau de la formation médicale et de l'enseignement de la recherche, continuent de jouer un rôle déterminant dans l'attraction exercée par l'Hexagone pour nombre de futurs médecins ou scientifiques. Même si, en France, les bourses d'études sont plus « chichement » distribuées qu'autrefois, de jeunes myologues étrangers peuvent en bénéficier. D'ailleurs, certains



d'entre eux ont exercé en tant que médecin-attaché à l'Institut de Myologie de Paris.

Avec 220 millions de locuteurs, dont 96 pour la seule Afrique, le français est la 9^e langue parlée au monde. Près de 75 états sont associés à l'espace francophone. N'oublions pas que le français reste une des langues officielles dans le domaine de l'olympisme et de la diplomatie.

Alors, pourquoi pas en myologie !

Le Téléthon français, bien que d'inspiration nord-américaine, est exporté dans des pays francophones (Belgique, Suisse et Luxembourg), mais pas uniquement. Des liens étroits se sont tissés au fil des ans entre les différentes associations de malades de culture francophone. Les publications en français, nombreuses et appréciées, du service Myoinfo de l'AFM sont une source de diffusion des connaissances tant pour les patients et leurs familles que pour les professionnels (Fiches Techniques, Repères « collection Savoir et Comprendre », Monographies, Zooms...).

Pour toutes ces raisons la Société Française de Myologie en partenariat avec l'AFM a souhaité se doter d'un organe de presse destiné à diffuser, en français et au-delà du seul Hexagone, des informations médico-scientifiques accessibles à un large éventail de professionnels.

« Les Cahiers de Myologie » ont pour vocation d'atteindre un lectorat géographiquement très dispersé mais attaché à la langue française. A l'heure où la tentation est grande de passer au « tout-anglais », cette « résistance » mérite d'être saluée et encouragée !

Au-delà de cette revue, réfléchir à d'autres actions semble important pour l'avenir. Par exemple, la question de l'enseignement de la myologie en langue française reste posée. Le Diplôme Inter-Universitaire de Myologie, dispensé à Paris et à Marseille, répond aux besoins de l'Hexagone mais est difficile d'accès pour les collègues des DOM-TOM et d'Afrique francophone. Enseignement à distance, retransmission en direct ou en différé des réunions de confrontation anatomo-clinique (comme celles du Groupe d'Etudes en Myologie ou GEM), création de revues en ligne, développement de réseaux sociaux et/ou professionnels sont autant de moyens à mettre en œuvre. Le rayonnement à terme de l'école française de myologie en dépendra !

J. Andoni Urtizbera

Co-Directeur de Rédaction

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE/CONTENTS

HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES

5-7 Naissance de la dystrophie myotonique :
une histoire très particulière*Myotonic Dystrophy's birth :
a very peculiar story*

Guillaume Bassez

8-10 Dystrophie myotonique de Steinert :
effet boule de neige des répétitions CTG*Myotonic Dystrophy type 1 :
the snowball effect of CTG repeats*Judith R. Brouwer, Geneviève Gourdon,
Mário Gomes-Pereira

PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY

11-14 DM1 et essais thérapeutiques :
évaluation neuromusculaire chez l'adulte*DM1 and clinical trials :
neuromuscular assessment in adults*

Jean-Yves Hogrel

CAS CLINIQUE/CASE REPORT

15-16 Lipodystrophie et séropositivité VIH :
quand la génétique s'en mêle...*Lipodystrophy and HIV-positive status :
when genetics gets involved...*Emmanuelle Salort-Campana *et al*

PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT

17-18 Registres des dystrophies myotoniques :
une collaboration franco-québécoise*Databases on myotonic dystrophies :
a collaboration between France and Quebec*

Guillaume Basset, Jack Puymirat

19-20 Dystrophie myotonique de Steinert :
prévention de la mort subite*Myotonic Dystrophy (Steinert's disease) :
prevention of sudden death*

Karim Wahbi

21-22 Formes pédiatriques de la DM1 :
des dysfonctionnements neurocognitifs*Paediatric forms of DM1 :
some neurocognitive dysfunctions*

Nathalie Angeard

23-24 Grossesse et maternité dans les MNM :
un accompagnement médico-social exigeant*Pregnancy and maternity in neuromuscular diseases :
a demanding medical, social management*

Bruno Eymard, Michèle Mayer

FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES

25-26 Diagnostic électromyographique
des canalopathies musculaires*Electromyographic diagnosis of muscle
channelopathies*

Emmanuel Fournier

MISE AU POINT/REVIEW

27-35 Myopathies à bâtonnets : variabilité clinique
et grande hétérogénéité génétique*Nemaline myopathies : clinical variability
and genetic heterogeneity*

Norma Romero

LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW

36-37 Préclinique/Preclinical research

Jean-Thomas Vilquin

38-39 Génétique/Genetics

Gisèle Bonne, Valérie Allamand

40-41 Clinique/Clinical research

Françoise Chapon, Leïla Lazaro, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE/

MYOLOGY AROUND THE WORLD

42-44 Un réseau neuromusculaire en expansion
sur tout le territoire marocain*A neuromuscular network
expanding throughout Morocco*

Nazha Birouk, Ilham Slassi

PARTENARIATS/PARTNERSHIPS

45 Généthon Bioprod, un centre unique
pour la production de vecteurs-médicaments*Genethon Bioprod, a unique center
for the production of therapeutic vectors*

Géraldine Honnet, Medhi Gasmi

CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE

46-47 Le point de vue du "dinosaur"
DMD et saut d'exon thérapeutique :
tout ce qu'il faut savoir en deux leçons*The "dinosaur" viewpoint
Exon skipping therapy and DMD :
everything you need to know in two lessons*

Jean-Claude Kaplan

INFOS/NEWS

48 L'antenne pédiatrique du CIC de Lille :
un partenariat entre un CHRU et l'AFM*The paediatric unit of the Lille CIC:
a partnership between a University Hospital and AFM*Jean-Marie Cuisset *et al*

49 La page de l'AFM

AFM et Colloque Jeunes Chercheurs
*AFM News**Young Investigators' Symposium*

Tuy Nga Brignol, Thierry Tournel

50 AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS

51 RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS/
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

HISTORIQUE

Naissance de la dystrophie myotonique : une histoire très particulière

GUILLAUME BASSEZ

L'émergence de la dystrophie myotonique (DM), maladie neuromusculaire la plus fréquente de l'adulte, a suivi une voie singulière dans l'histoire de la médecine et ce, à double titre. D'une part, l'individualisation de la DM est tardive, postérieure à la plupart des grandes maladies musculaires décrites dès la fin du XIX^e siècle et d'autre part, sa caractérisation a un parcours étonnant et atypique, à partir d'une pathologie bien plus rare, la myotonie congénitale de Thomsen. Sa grande complexité explique la survenue ultérieure d'autres étapes marquantes comme la reconnaissance des atteintes multisystémiques, de la forme néonatale, puis infantile et plus récemment de l'hétérogénéité génétique.

Bien que décrite de façon simultanée et indépendante par Batten et Gibb ainsi que par Steinert en 1909, l'historique des maladies myotoniques trouve principalement ses sources dans une abondante littérature d'auteurs allemands. Les caractéristiques cliniques détaillées, accompagnées d'observations pathologiques et électrophysiologiques, y sont consignées avec une grande minutie.

des travaux de Thomsen sont dus à la monographie de Wilhelm Erb (1886), professeur à Heidelberg et neurologue (parmi les plus influents que comptait l'Allemagne en ce temps). Wilhelm Erb attache le nom de Thomsen à la maladie : *Die Thomsen'sche Krankheit*. Parmi ses propres cas de « myotonie de Thomsen », enrichis d'études électriques et histologiques, figuraient certaines observations d'atrophie musculaire.

La première étape de l'histoire de la dystrophie myotonique est indissociable du mémoire d'Asmus Julius Thomsen (1876), médecin allemand. Il décrit la myotonie congénitale à partir de son cas personnel et de celui de vingt autres membres de sa famille. Son ultime dessein, au cœur du duché de Schleswig-Holstein récemment annexé par la Prusse, était la reconnaissance de la maladie de son fils auprès des autorités militaires. Il reconnut d'emblée les trois signes cardinaux de la myotonie congénitale : le phénomène myotonique lui-même, son caractère stable et l'hérédité autosomique dominante de la maladie qu'il souligna. Il existe toutefois des descriptions antérieures mais moins précises de myotonie, la plus ancienne selon Thomsen lui-même émanant de Charles Bell en 1833 ou 1836. La diffusion et le rayonnement international

Une variante de myotonie congénitale

Durant les deux décennies suivantes, plusieurs auteurs (entre autres Dana, 1888 ; Déléage, 1890 ; Kornold, 1897 ; Pelizaeus, 1897 ; Gaupp, 1900 ; Rossolimo, 1902) rapportèrent un certain nombre d'observations étiquetées « formes atypiques de maladie de Thomsen » ou « myotonie congénitale avec atrophie ». L'un des cas les mieux documentés, parfois revendiqué comme la première observation de dystrophie myotonique, ne provient pas d'Allemagne mais de New York (Dana, 1888) : chez un homme de 35 ans, la myotonie, apparue à l'âge de 20 ans, était associée à un ptosis, sans autre atteinte faciale et à un retard mental. L'augmentation des noyaux centralisés était d'autant plus convaincante qu'elle ne figurait pas sur l'échantillon « témoin » (échantillon du même muscle supinateur) prélevé sur l'auteur lui-même.

En 1896 puis en 1900, Hoffmann rapporta, dans un volume à la mémoire d'Erb, une série de cas incontestables issus de la clinique d'Heidelberg. Parmi diverses publications, celle de Rossolimo, éditée la même année en français et en allemand (Rossolimo, 1902), peut être distinguée. Il décrit, sous le terme *myotonia atrophica*, l'atteinte des muscles de la face et de ceux des extrémités des membres. Il illustre par des dessins la disposition en chaîne longitudinale des noyaux internalisés.

Patient n° 5, de la publication de Batten et Gibb, présentant une faiblesse avec atrophie des muscles tibiaux antérieurs et péroniers.



La découverte du phénomène myotonique

allemand. Il décrit la myotonie congénitale à partir de son cas personnel et de celui de vingt autres membres de sa famille. Son ultime dessein, au cœur du duché de Schleswig-Holstein récemment annexé par la Prusse, était la reconnaissance de la maladie de son fils auprès des autorités militaires. Il reconnut d'emblée les trois signes cardinaux de la myotonie congénitale : le phénomène myotonique lui-même, son caractère stable et l'hérédité autosomique dominante de la maladie qu'il souligna. Il existe toutefois des descriptions antérieures mais moins précises de myotonie, la plus ancienne selon Thomsen lui-même émanant de Charles Bell en 1833 ou 1836. La diffusion et le rayonnement international

Guillaume Bassez
Centre de Référence Maladies Neuromusculaires GNMH, CHU Henri Mondor, Créteil
guillaume.bassez@hmn.aphp.fr

Consécration d'une entité distincte

Les mémoires fondamentaux de Batten et Gibb ainsi que de Steinert, tous deux publiés en 1909, consacrent l'individualisation formelle de la dystrophie myotonique. Au-delà de la publication de leur série personnelle de cas, la grande valeur de ces travaux repose sur la reconnaissance d'une distribution anatomique uniforme des atteintes musculaires. A l'inverse des auteurs précédents qui considéraient la topographie de l'atrophie inégale.

Hans Gustav Wilhelm Steinert

Hans Steinert (1875-1911) est né à Dresde le 10 avril 1875, d'Otto Steinert, officier des services royaux et de sa femme Louise née Westen. Il a fait



Hans Gustav Wilhelm Steinert

ses études au collège de cette ville. Il s'est initialement inscrit en philosophie avant d'opter pour la médecine dans les universités de Leipzig, Fribourg puis Berlin. De retour à Leipzig en 1898, il soutient sa thèse de médecine sur l'étude de cas de « kystes dermoïdes du testicule et de l'ovaire ». Étonnamment mobile, il exerce la fonction d'assistant au sein de plusieurs hôpitaux à Halle, Berlin, Leipzig et Dresde avant d'entrer, en 1901, à la clinique médicale de l'université de Leipzig, dirigée par le Pr Heinrich Curshmann (1846-1910) qui deviendra immédiatement son mentor. Personnalité importante dans le domaine de la cardiologie et des maladies infectieuses, Curshmann encourage néanmoins ses assistants à l'étude des maladies neurologiques. Au-delà des recommandations prodiguées par Curshmann, véritable « source d'inspiration », il semble que Steinert sera accueilli dans le cercle familial où il fera entre autre la rencontre de son fils Hans Curschmann (1875-1950). Le nom de ce futur interniste renommé restera souvent attaché à celui de Steinert qui fit la première description complète de la dystrophie myotonique (maladie de Curschmann-Steinert).

Hans Steinert publia ses propres travaux à partir de 1902. Son travail avec l'ophtalmologiste de renom Alfred Bielschowsky (1871-1940) contribuera à l'étude de la motricité oculaire (Steinert H et Bielschowsky A, 1906). Les résultats « couronnés » de diverses recherches le conduisent à enseigner à l'université dès 1905. Il se passionne pour l'étude de cas d'atrophie musculaire et rédigea le chapitre traitant des maladies des nerfs périphériques du « Traité des maladies neurologiques » de Hans Curschmann (Curschmann H, 1909).

Son œuvre la plus marquante reste, sans conteste, la description complète de « l'apparence clinique et anatomique de l'atrophie musculaire des patients myotoniques » à partir de neuf observations. Les trois premières furent présentées à la Société Médicale de Leipzig en 1904. Les six autres patients, dont deux frères, sont décrits dans son mémoire capital. Il y détaille l'atteinte sélective des muscles cervicaux, masticateurs, de la main, de l'avant-bras et de la face, selon une topographie et une progression qu'il considère comme une entité indépendante nommée « dystrophie myotonique ». Si l'absence de réflexes et une diminution de la sensibilité distale ont contribué au débat, l'observation d'une atrophie testiculaire chez quatre patients marque la première documentation d'une anomalie en dehors du système nerveux. L'étude anatomopathologique identifia une dégénérescence des cordons postérieurs de la moelle chez un patient (probablement également atteint de tabès), une dégénérescence des muscles tandis qu'un rameau nerveux intramusculaire demeurait normal. Il restait fermement convaincu que le processus d'atrophie musculaire était secondaire à la myotonie. Hans Curschmann témoignera, dès 1912, de l'importance de la myotonie « de type Steinert classique » lui reconnaissant le crédit de la première description et il contribuera à la reconnaissance de l'atteinte d'autres organes.

A la mort de Heinrich Curshmann à l'âge de 63 ans, il fut nommé agrégé sur la recommandation d'Hoffmann, chef de service par intérim. S'ouvrait ainsi la perspective d'une grande carrière neurologique au contact d'Adolf Strümpell (1853-1925), successeur de Curshmann. Cependant en 1911, atteint d'une maladie, il adressa une requête au ministère, afin d'obtenir une autorisation d'absence de plusieurs mois. Après un séjour à Davos, il succomba à Leipzig, le 3 novembre 1911, d'un probable carcinome de la glande surrénale.

A la mort de Heinrich Curshmann à l'âge de 63 ans, il fut nommé agrégé sur la recommandation d'Hoffmann, chef de service par intérim. S'ouvrait ainsi la perspective d'une grande carrière neurologique au contact d'Adolf Strümpell (1853-1925), successeur de Curshmann. Cependant en 1911, atteint d'une maladie, il adressa une requête au ministère, afin d'obtenir une autorisation d'absence de plusieurs mois. Après un séjour à Davos, il succomba à Leipzig, le 3 novembre 1911, d'un probable carcinome de la glande surrénale.

Batten et Gibb, les auteurs méconnus

Leur série de cinq cas décrit la lenteur du relâchement de la main. Ils insistent sur la topographie particulière de l'atteinte (ne correspondant à aucune myopathie décrite), sur le manque d'expression lié à la faiblesse musculaire faciale et sur l'atrophie sélective des muscles sterno-cléido-mastoldiens dans la région cervicale dont les autres muscles apparaissent respectés. La comparaison de leurs observations personnelles aux quinze cas de la littérature renforce leur conviction quant à une maladie nouvelle qu'ils nomment *myotonia atrophica*. Sur la cause de la maladie, leur mémoire est excellent. A la différence de Steinert, plaçant la myotonie au centre

de l'affection, prélude à l'atrophie secondaire, Batten et Gibb émettent l'hypothèse d'une maladie dégénérative primaire, formellement distincte de la myotonie congénitale. La priorité donnée à l'atrophie, reléguant la myotonie au rang de symptôme, fait figurer la maladie parmi le groupe des myopathies. Frederick Batten (1866-1918), dont l'œuvre fut davantage consacrée aux maladies neurodégénératives qu'à la dystrophie myotonique, était neurologue à l'hôpital des Enfants malades de Londres. Le mémoire fondamental des auteurs britanniques ne

connaîtra pas le rayonnement des travaux de H. Steinert et les données biographiques disponibles à leur sujet restent limitées.

Cataracte et atteinte multi-systémique

La dystrophie myotonique bénéficia d'un essor considérable après la publication des deux articles fondateurs. Elle fut rapidement considérée comme plus fréquente que la myotonie de Thomsen. Dès 1911, Greenfield montre la fréquence de la cataracte tant chez les sujets atteints que chez leurs ascendants. Ceci est confirmé la même année par les notes d'autres auteurs. Les altérations caractéristiques du cristallin seront précisées par Vogt (1921) grâce à la méthode biomicroscopique de la lampe à fente. Hans Curschmann souligne, en 1912, l'importance des signes viscéraux associés (atrophie testiculaire, calvitie, troubles de la personnalité). Il propose le terme *dystrophia myotonica* pour désigner une affection qu'il pense due à un dérèglement endocrinien. Les premières études génétiques de Fleisher (1917) témoignent du caractère héréditaire de la maladie et de la fréquence de la cataracte dans l'ascendance des patients. L'interprétation de troubles mentaux, notamment l'apathie, demeura incertaine, souvent rattachée aux conditions sociales et de vie en institution. L'étude systématique de 100 patients danois par Thomasen (1948) attesta du caractère primaire de la fréquence accrue de

troubles de l'intelligence et de la personnalité. Bien qu'une bradycardie soit mentionnée chez un des patients de Steinert (1909), l'avènement de l'ECG permettra d'authentifier un trouble de la conduction cardiaque chez de nombreux patients.

Ultérieurement, de nombreux travaux consacrés aux différents aspects de la dystrophie myotonique ont précisé le caractère multisystémique de l'atteinte, les altérations myopathologiques et les anomalies biochimiques et électrophysiologiques.

Hérédité particulière, l'anticipation génétique

La nature génétique de l'affection fut rapidement admise. Dès les années 1920, elle s'intégra au cadre des maladies neurologiques héréditaires dégénératives comme l'ataxie de Friedreich et la chorée de Huntington. Toutefois les modalités héréditaires précises sont restées longtemps débattues : en cause, l'importante variabilité de l'expression clinique, source de nombreux désaccords. C'est à Fleischer que l'on doit dès 1918, dans une approche intégrant la cataracte isolée parentale au syndrome neurologique complet, la première base du concept d'« anticipation ». L'approche génétique ne sera réellement complète qu'après la publication, par Vanier (1960), de la forme congénitale de transmission purement maternelle et encore plus récemment de la forme infantile. Il faudra attendre l'apparition des techniques de génétique moléculaire pour définitivement élucider les mécanismes d'anticipation génétique (Harper, 1992 et 2001). La dystrophie myotonique représente le chef de file des maladies causées par une expansion de triplets instables. Dernier rebondissement, la dystrophie myotonique de type 2 est l'œuvre des héritiers de Hans Steinert (Ricker, 1994). Il est dorénavant su que la moitié des patients atteints de dystrophie myotonique en Allemagne présentent une forme indépendante, tant au niveau du locus génétique que du type de mutation, seul exemple connu de tétranucléotide instable (Udd, 2011). L'identification moderne d'une forme de dystrophie myotonique, tel un pied de nez !

Evolution nosographique

Au plan nosologique, si les termes *dystrophia myotonica* et *myotonica atrophia* ont longtemps coexisté, la dystrophie myotonique est actuellement la dénomination universellement reconnue (Ashizawa, 2000). La nomenclature internationale s'est départie de tout éponyme. Toutefois, l'ancrage de la désignation « maladie de Steinert », à défaut de la plus exacte « maladie de Steinert-Batten » jamais imposée, demeure vigoureux en Europe continentale.

REFERENCES

- Ashizawa T., *Neurology*, 2000, 54 : 1218-21
 Batten F.E. et Gibb H.P., *Brain*, 1909, 32 : 187-205
 Bell, *The Nervous System of the Human Body*, 1836, p. 436
 Curschmann H., *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, Köln, 1909
 Curschmann H., *Dtsch Z Nervenheilkd*, 1912, 45 : 161-202
 Dana C.L., *Medical Record (New York)*, 1888, 33 : 433-5
 Erb W., *Die Thomsen'sche Krankheit (Myotonia congenita)*, Leipzig, 1886
 Evans W., *Br Heart J*, 1944, 4 : 41-47
 Fleischer B., *Arch Klinik Ophthalmol*, 1918, 96 : 91-133
 Greenfield, *Rev Neur Psych (Edin)*, 1911, 9 : 169-81
 Harper P.S. et al, *Am J Hum Genet*, 1992, 51 : 10-16

- Harper P.S., *Myotonic Dystrophy*, 3rd ed, Saunders, London, 2001
 Hoffman, *Dtsch Z Nervenheilkd*, 1900, 9 : 272-8
 Ricker K. et al, *Neurology*, 1994, 44(8) : 1448-52
 Rossolimo G., *Neurol Zentralb*, 1902, 21 : 135-6
 Rossolimo G., *Nouv Iconog Salpêtrière*, 1902, 15 : 63-77
 Steinert H. et Bielschowsky A., *Munch Med Wschr*, 1906, 34 : 1613-16 ; 1664-68
 Steinert H., *Dtsch Z Nervenheilkd*, 1909, 37 : 58-104
 Thomsen J., *Arch Pyschiatr nervenkr*, 1876, 6 : 702-18
 Thomasen J., *Myotonia*, Aarhus Universitetsforlaget, 1948
 Vanier T.M., *Br Med J*, 1960, 2 : 1284-88
 Udd B. et al, *Neuromuscul Disord*, 2011, 6 : 443-50

Remerciements

A Nathalie Haslin et au Pr Benedikt Schöser pour leur aimable contribution bibliographique et iconographique.

Dystrophie myotonique de Steinert : effet boule de neige des répétitions CTG

JUDITH R. BROUWER, GENEVIÈVE GOURDON, MÁRIO GOMES-PEREIRA

Dans la majorité des maladies génétiques, le défaut dans la séquence d'ADN reste stable tout au long de la vie du porteur de la mutation. En 1991, un nouveau type de défaut génétique a été identifié : les « mutations dynamiques ». Caractérisées par une amplification anormale d'une séquence de trinuécléotides répétés (TNR), ces mutations sont associées à une vingtaine de maladies neurologiques et/ou neuromusculaires, comme la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) (Brouwer *et al*, 2009). Celle-ci est causée par l'amplification d'une répétition CTG dans le gène *DMPK*. Chez les individus sains, les répétitions varient de 5 à 37 triplets CTG. Les patients DM1 sont toujours porteurs de plus de 50 répétitions CTG, ce nombre pouvant atteindre plusieurs milliers dans la forme congénitale.

Une instabilité intergénérationnelle...

Les trinuécléotides répétés (TNR) amplifiés sont naturellement instables, présentant une forte tendance à une augmentation de taille pendant les transmissions intergénérationnelles. Dans la DM1, plus de 90% des transmissions entraînent une augmentation des répétitions CTG (ou expansions), tandis que seulement environ 5% des événements conduisent à une réduction (ou contractions) du nombre de répétitions (Harper, 2001). L'augmentation de la taille d'un TNR d'une génération à la suivante et la corrélation entre la taille de l'expansion et la sévérité des symptômes expliquent le phénomène « d'anticipation ». Celui-ci est caractérisé par un âge de survenue plus précoce des symptômes et par une augmentation de leur sévérité au cours des générations successives. Par exemple, dans une famille DM1 typique, le grand-père est porteur d'une répétition d'environ 55 CTG et peut développer ou non des symptômes légers à un stade

du parent transmetteur a été observé sur la transmission des répétitions : pour des tailles inférieures à 100 CTG chez les parents, les expansions à la génération suivante sont plus importantes après une transmission paternelle. En revanche, les grandes expansions, souvent responsables de la forme congénitale, sont presque exclusivement d'origine maternelle (Harper, 2001).

... et une instabilité somatique

Les trinuécléotides répétés amplifiés sont aussi instables dans les tissus des patients DM1 : les répétitions augmentent au cours de la vie de façon tissu-spécifique (instabilité somatique).

Cette instabilité somatique est très élevée dans certains tissus comme le muscle, entraînant une grande variabilité du nombre des répétitions CTG dans les cellules d'un même tissu (mosaïque somatique). La taille moyenne des répétitions CTG dans un tissu augmente avec l'âge (Martorell *et al*, 1998),

ce qui pourrait contribuer à la progression de la sévérité des symptômes. La spécificité tissulaire de l'instabilité somatique pourrait jouer un rôle dans la spécificité phénotypique des symptômes (Gomes-Pereira *et al*, 2006).

En effet, des amplifications très importantes sont présentes dans

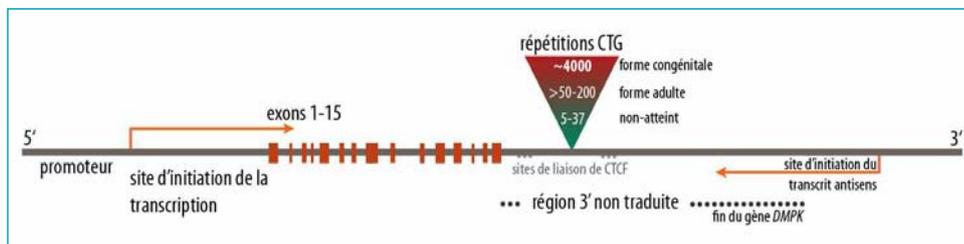
le muscle squelettique, un des tissus les plus affectés chez les patients DM1 (Monckton *et al*, 1995). Il est donc possible d'imaginer que dans un tissu où la répétition est en expansion rapide, le seuil pathologique sera atteint plus précocement. L'amplification de la répétition CTG dans différents tissus a des implications importantes pour le conseil génétique. Le pronostic pour un nouveau-né chez

tardif. Sa fille hérite, à cause de l'instabilité intergénérationnelle, d'une expansion de 300 CTG et peut développer la forme adulte classique de la maladie vers l'âge de 30 ans. L'enfant de celle-ci, porteur de plus de 1 000 CTG, va développer la forme congénitale de la DM1. Cette famille sera ainsi confrontée à différentes formes cliniques et de gravité variable sur trois générations consécutives. Un effet du sexe

Figure 1

Locus de la DM1.

Les répétitions CTG sont situées dans la partie 3' transcrite mais non traduite du gène *DMPK*. Il existe une bonne corrélation entre la taille de la répétition amplifiée et la sévérité de la maladie. Les plus grandes répétitions sont associées à une symptomatologie plus sévère et à un âge de survenue plus précoce.



Judith R. Brouwer,
Geneviève Gourdon,
Mário Gomes-Pereira

Inserm U781,
Université
Paris Descartes,
Paris

Contact

mario.pereira@inserm.fr

qui l'on détecte 400 CTG dès la naissance est différent de celui d'un individu présentant une taille moyenne de 400 CTG à 60 ans. Bien que l'individu de 60 ans puisse présenter des symptômes handicapants, la maladie sera sans doute plus grave pour le nouveau-né, chez qui la taille des répétitions va progresser avec l'âge.

Des facteurs modificateurs de l'instabilité

La recherche fondamentale a permis d'identifier plusieurs facteurs capables de moduler la dynamique des TNR instables. Plusieurs études ont souligné l'influence de la longueur de la répétition : plus la répétition contient de triplets répétés, plus elle est instable. De même, une répétition pure est plus instable car les interruptions par d'autres séquences ont tendance à stabiliser la répétition (Brouwer *et al*, 2009 ; Pearson *et al*, 2005). Les interruptions pourraient diminuer la possibilité de formation de structures secondaires anormales par les TNR amplifiés, structures supposées participer aux mécanismes d'expansion des répétitions. Il a été montré *in vitro* que les TNR associés à une pathologie sont capables d'adopter des structures secondaires (« en épingle à cheveux » pour les répétitions CTG associées à la DM1) (Mirkin, 2007).

Les séquences environnantes jouent aussi un rôle dans l'instabilité des séquences répétées (Cleary *et al*, 2003). Des analyses informatiques couplées aux

données de la littérature ont montré que les TNR instables sont entourés par des séquences riches en GC et que les répétitions les plus instables sont dans les régions les plus riches en GC (Brock *et al*, 1999 ; Gourdon *et al*, 1997). La richesse en GC des séquences flanquantes pourrait conduire à une conformation de la chromatine favorisant la formation de structures secondaires et ainsi, l'instabilité des TNR. Elles peuvent être le siège d'origine de réplication de l'ADN. Plusieurs origines de réplication ont été identifiées autour de différents TNR (Nenguke *et al*, 2003) et un rôle de la réplication dans l'instabilité des répétitions CTG de la DM1 a récemment été mis en évidence (Cleary *et al*, 2010).

Enfin, la méthylation CpG des séquences flanquantes causée par les amplifications CTG pourrait affecter la liaison de différents facteurs à l'ADN. Parmi ces facteurs, la dérégulation de la liaison du facteur CTCF modifierait l'expression génétique dans le *locus* de la DM1, affectant le niveau d'expression des transcrits sens et antisens (Cho *et al*, 2005) (fig. 1). Cette activité transcriptionnelle altérée serait accompagnée par des modifications de la conformation de la chromatine qui joueraient aussi un rôle dans la modulation de l'instabilité des répétitions (Libby *et al*, 2008 ; Sopher *et al*, 2011).

Les mécanismes moléculaires d'instabilité

Les premières études menées chez la bactérie et la levure ont suggéré un mécanisme d'instabilité des TNR faisant intervenir un dérapage ou patinage de l'ADN polymérase durant la réplication en raison de la monotonie de la séquence répétée (fig. 2A). Lorsque les deux brins d'ADN sont séparés au passage de la fourche de réplication, les séquences de TNR pourraient former des boucles ou des structures en épingles à cheveux. Des structures secondaires formées sur le brin néo-synthétisé entraîneraient l'expansion suite à un deuxième cycle de réplication. En revanche, des structures secondaires sur le brin matrice seraient à la base des contractions (Mirkin, 2007). Les différentes possibilités pour former des structures secondaires sur l'un ou l'autre des deux brins d'ADN pourraient expliquer la différente probabilité d'expansion ou de contraction d'une séquence répétée.

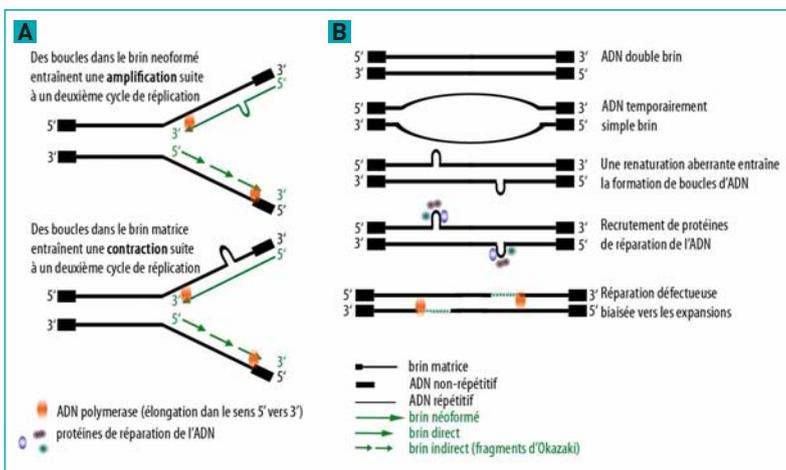
Il a été suggéré que la formation des structures complexes par les TNR pourrait interférer avec la progression des fourches de réplication. En effet, des structures secondaires sont connues pour entraîner le décrochage de l'ADN polymérase, suivi d'un redémarrage déficient de la machinerie de réplication. Le résultat serait la mutation des TNR amplifiés (Pearson *et al*, 2005).

Figures 2

Modèles proposés pour expliquer l'instabilité des TNR, faisant intervenir le dérapage de la polymérase (A) ou la réparation inappropriée des structures secondaires (B).

A. Pendant la réplication, l'ADN simple brin pourrait former des structures alternatives. Si une boucle ou épingle à cheveux est formée dans le brin matrice, le prochain cycle de réplication se traduira par une contraction. Une boucle formée dans le brin naissant donnera une expansion.

B. Plusieurs processus génétiques impliquent la séparation des deux brins de la double hélice d'ADN, comme la réplication, la transcription, la recombinaison et la réparation de l'ADN. Suite à cette séparation, les séquences répétées pourraient s'apparier de façon aberrante, entraînant la formation de structures secondaires. Le recrutement des protéines de réparation de l'ADN induirait alors une réparation déficiente aboutissant à l'amplification de la répétition.



Réparation de l'ADN et instabilité des TNR

Si la réplication jouait un rôle majeur dans l'instabilité des TNR, le taux de division cellulaire serait positivement corrélé avec la fréquence des expansions et contractions. Les cellules qui se divisent plus rapidement vont répliquer leur ADN plus souvent et porter des TNR plus longs. Néanmoins, aucune corrélation n'est observée entre le taux de prolifération cellulaire et la mosaïque somatique dans les tissus humains et murins ou en culture cellulaire. Par ailleurs, l'instabilité somatique n'a pas seulement été observée dans les tissus en prolifération, mais aussi dans les tissus majoritairement post-mitotiques, comme le muscle [Pearson *et al*, 2005]. Ces résultats montrent que la division cellulaire n'est pas forcément essentielle à l'instabilité somatique. Un rôle majeur des systèmes de réparation de l'ADN dans l'instabilité des répétitions a été mis en évidence, notamment, grâce aux modèles murins. En effet, différents modèles de souris transgéniques ont montré un rôle inattendu du système de mésappariement de bases (MMR). L'inactivation des gènes du système MMR chez les souris porteuses des TNR instables, entraîne une stabilisation ou un biais vers les contractions de la séquence répétée, pendant les transmissions intergénérationnelles et dans les tissus somatiques [Kovtun *et al*, 2008 ; Pearson *et al*, 2005]. Ces résultats suggèrent un rôle majeur des protéines de réparation de l'ADN dans la formation des expansions [fig. 2B]. On ne connaît toujours pas avec précision à quel niveau les protéines du système MMR interviennent dans les mécanismes

d'instabilité. Elles pourraient être impliquées dans la formation des structures secondaires des répétitions ou elles pourraient induire une réparation défectueuse, biaisée vers les expansions [Lopez Castel *et al*, 2010].

Des espoirs thérapeutiques pour l'avenir

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif pour la DM1 ou la DM2. Néanmoins, les progrès établis dans la connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans ces pathologies ont révélé des cibles possibles pour diverses stratégies thérapeutiques. Le but idéal serait d'agir sur la dynamique des TNR. Un ralentissement ou un arrêt des amplifications pourrait atténuer la progression de la maladie. Il est même possible que l'induction de contractions puisse empêcher le développement de la maladie. Il est actuellement prématuré de parler de thérapies, mais on peut déjà envisager des stratégies chimiques ou génétiques pour moduler la dynamique des TNR [Gomes-Pereira *et al*, 2006 ; Lopez Castel *et al*, 2010]. A ce jour, les efforts thérapeutiques sont axés sur l'élimination ou la neutralisation des transcrits d'ARN toxiques. Dans cet objectif, des oligonucléotides antisens ont été utilisés avec succès afin d'améliorer le phénotype moléculaire et physiologique de modèles murins de la DM1 [Gomes-Pereira *et al*, 2011 ; Mulders *et al*, 2010]. La compréhension des mécanismes moléculaires et fondamentaux de la maladie va conduire la recherche biomédicale vers de nouvelles thérapies rationnelles pour compléter la prise en charge actuelle.

Pathologie moléculaire de la DM

Les conséquences pathophysiologiques des amplifications des TNR sont déterminées par l'emplacement de la répétition au sein du gène affecté, pouvant entraîner une perte de fonction ou un gain de fonction délétère du gène muté [Brouwer *et al*, 2009]. Dans la DM1, la répétition CTG est située dans une région transcrite mais non traduite du gène *DMPK* (fig. 1). Ainsi, la protéine codée par le gène *DMPK* n'est pas affectée. Un effet toxique des ARN mutés a été proposé suite à la création des modèles animaux [Mankodi *et al*, 2000 ; Seznec *et al*, 2001] et à l'identification de la mutation responsable de la dystrophie myotonique de type 2 [DM2] [Ranum *et al*, 2006]. La DM2 présente un tableau clinique très proche de celui de la DM1. Elle est due à une amplification d'un tétranucléotide CCTG intronique dans

le gène *CNBP* qui code un facteur de transcription. Dans la DM1 et la DM2, les ARN mutés s'accumulent dans le noyau sous forme d'agrégats ou *foci* et entraînent des interactions ARN-protéines délétères. La perturbation de la localisation et/ou de l'activité de certaines protéines essentielles au métabolisme cellulaire (notamment à l'épissage alternatif des ARN) entraîne des défauts de certains ARN messagers : le défaut d'épissage de l'ARN du canal chlore dans le muscle squelettique est à l'origine de la myotonie, tandis que le défaut d'épissage de l'ARN du récepteur à l'insuline contribue certainement au métabolisme anormal du glucose [Sicot *et al*, 2011].

Les conséquences pathologiques des ARN toxiques touchent donc plusieurs gènes et expliquent le caractère multisystémique de la maladie.

REFERENCES

- Brock G. J. *et al*, *Hum Mol Genet*, 1999, 8(6) : 1061-7
 Brouwer J. R. *et al*, *Bioessays*, 2009, 31(1) : 71-83
 Cho D. H. *et al*, *Mol Cell*, 2005, 20(3) : 483-9
 Cleary J. D. et Pearson C. E., *Cytogenet Genome Res*, 2003, 100(1-4) : 25-55
 Cleary J. D. *et al*, *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(9) : 1079-87
 Gomes-Pereira M. *et al*, *Trends Mol Med*, 2011, 17(9) : 506-17
 Gomes-Pereira M. et Monckton D. G., *Mutat Res*, 2006, 598(1-2) : 15-34
 Gourdon G. *et al*, *Ann Genet*, 1997, 40(2) : 73-7
 Harper P. S., *Myotonic Dystrophy*, 2001, 307-63
 Kovtun I. V. et McMurray C. T., *Cell Res*, 2008, 18(1) : 198-213

- Libby R. T. *et al*, *PLoS Genet*, 2008, 4(11) : e1000257
 Lopez Castel A. *et al*, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(3) : 165-70
 Mankodi A. *et al*, *Science*, 2000, 289(5485) : 1769-73
 Martorell L. *et al*, *Hum Mol Genet*, 1998, 7(2) : 307-12
 Mirkin S. M., *Nature*, 2007, 447(7147) : 932-40
 Monckton D. G. *et al*, *Hum Mol Genet*, 1995, 4(1) : 1-8
 Mulders S. A. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2010, 19(R1) : R90-7
 Nenguke T. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2003, 12(9) : 1021-8
 Pearson C. E. *et al*, *Nat Rev Genet*, 2005, 6(10) : 729-42
 Ranum L. P. et Cooper T. A., *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29 : 259-77
 Seznec H. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2001, 10(23) : 2717-26
 Sicot G. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2011 Aug 22 [Epub ahead of print]
 Sopher B. L. *et al*, *Neuron*, 2011, 70(6) : 1071-84

DM1 et essais thérapeutiques : évaluation neuromusculaire chez l'adulte

JEAN-YVES HOGREL

Les critères neuromusculaires d'évaluation utilisés dans les protocoles cliniques pour la DM1 peuvent être classés en plusieurs catégories : mesure de force, mesure de myotonie, tests chronométrés, échelles fonctionnelles et questionnaires. Il est courant de retrouver plusieurs critères de chaque catégorie dans les essais thérapeutiques souvent évalués avec des procédures expérimentales différentes. Ces critères sont choisis en fonction de l'hypothèse scientifique posée dans le protocole. Mais ils doivent répondre à des exigences de faisabilité, validité, fiabilité, sensibilité et significativité clinique propres à la pathologie étudiée. Les protocoles étant souvent multicentriques, car intéressant une maladie rare, la mesure de ces critères doit être facilement « standardisable ».

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert) est caractérisée par une atteinte multisystémique dont les symptômes sont très variables d'un patient à l'autre. L'atteinte neuromusculaire est définie par une dystrophie entraînant une perte de force musculaire et une myotonie se manifestant par une lenteur et une difficulté à relâcher la contraction suite à un effort volontaire ou stimulé. Alors que cette pathologie ne bénéficie d'aucun traitement curatif efficace à ce jour, il n'en demeure pas moins que les voies thérapeutiques prometteuses sont nombreuses (Foff et Mahadevan, 2011). A ce sujet, il est nécessaire de bien faire la distinction entre les thérapies visant à corriger directement les causes (moléculaires) de la pathologie de celles visant à réduire la gravité de ses conséquences symptomatologiques. Quelle que soit l'approche, l'objectif est de pouvoir démontrer sans ambiguïté l'efficacité du traitement. La problématique des critères de jugement de cette efficacité est actuellement au centre de nombreuses discussions au sein des communautés scientifique et industrielle. Les critères d'évaluation (*outcome measures*) les plus robustes (et pertinents pour les patients) sont ceux basés sur la mortalité et la qualité de vie. Pour plusieurs raisons, en particulier durée de protocole et facilité d'estimation, ces critères cliniques d'évaluation, perceptibles par le patient lui-même, sont remplacés par des critères de substitution (*surrogate outcome measures*) censés être représentatifs de l'évolution clinique de la pathologie. Ce point est des plus critiques, notamment parce que l'évolution de la maladie peut être très lente.

Les essais thérapeutiques déjà menés dans la DM1 sont assez nombreux et visent à corriger les symptômes. Leurs résultats sont pour le moment peu

convaincants. Certains protocoles ont pour but de compenser l'involution musculaire en combattant le processus dystrophique par une supplémentation en DHEA (Pénisson-Besnier *et al*, 2008), en testostérone (Griggs *et al*, 1989), en créatine monohydrate (Tarnopolsky *et al*, 2004) ou en IGF-1 humaine recombinante (Heatwole *et al*, 2011). Pour atteindre le même objectif global, quelques travaux ont testé l'effet de l'entraînement physique de type aérobie (Orngreen *et al*, 2005) ou de type résistance (Tollbäck *et al*, 1999). D'autres protocoles cherchent à diminuer la myotonie par des approches pharmacologiques dont certaines sont connues depuis longtemps (Trip *et al*, 2011). Selon les informations du site *ClinicalTrials.gov*, aucune thérapie génique ou pharmacogénique n'est en cours.

Classés en plusieurs catégories (mesure de force, mesure de myotonie, tests chronométrés, échelles fonctionnelles et questionnaires), les critères neuromusculaires d'évaluation utilisés dans les protocoles cliniques pour la DM1 nécessitent une standardisation, car ils sont la plupart du temps multicentriques. Ceci n'est pas évident face aux différences entre évaluateurs (langue, culture, expérience, motivation, disponibilité...). Le choix des critères d'évaluation n'est donc pas une question triviale d'autant que s'immiscent logiquement des considérations financières, politiques, éthiques ou réglementaires.

Mesure de la force musculaire

Les techniques de mesure de la force musculaire peuvent être classées en quatre grandes familles : testing manuel (MMT ou *manual muscle testing*), dynamométrie manuelle (HHD ou *hand-held dynamometry*), dynamométrie fixe (abusivement connue, les autres méthodes étant aussi des techniques de



Mesure de la force d'extension du coude (en haut) et de la flexion de cheville (en bas) par MMT (*testing* musculaire manuel), HHD (dynamométrie manuelle), QMT (*testing* musculaire quantifié) et dynamométrie en mode isométrique (de gauche à droite).

quantification de la force, sous le nom de QMT ou *quantified muscle testing*) et dynamométrie spécifique (incluant les dynamomètres isocinétiques et les dynamomètres "faits à façon" ou *home-made*). Toutes ces techniques ont déjà été utilisées au cours d'essais thérapeutiques dans la DM1. Un certain consensus se crée sur le fait que le MMT n'est pas adapté au suivi des patients lors d'un tel essai (essentiellement pour des questions de reproductibilité inter-investigateurs et de sensibilité au changement). Ce n'est pas le cas pour les autres méthodes de quantification. Plusieurs travaux dans la DM1 ont montré la supériorité métrologique de la HHD comparée au MMT (Whittaker *et al*, 2006 ; Mathieu *et al*, 2003 ; Hébert *et al*, 2010). Les limites d'utilisation de la HHD résident dans son manque de fiabilité quand les groupes musculaires testés développent une force importante (ce qui peut être le cas chez les patients DM1 pour certaines fonctions proximales). Le QMT a été utilisé dans plusieurs essais thérapeutiques (Heatwole *et al*, 2011) alors que les dynamomètres isocinétiques ne l'ont été que très rarement (Lindeman *et al*, 1998). Toutes les méthodes présentent des avantages et des inconvénients selon les différentes fonctions musculaires habituellement évaluées dans la DM1. Quoiqu'il en soit, la standardisation des mesures entre les sites d'investigation est indispensable.

Concernant l'évaluation de la flexion de cheville, il semblerait que le développement d'une dynamométrie spécifique soit indispensable pour atteindre la reproductibilité et la sensibilité voulues. La mesure de la force de préhension est aussi à considérer,

particulièrement dans la DM1 (atteinte précoce et évolutive des fléchisseurs des doigts), la force de préhension étant une des fonctions la plus corrélée à la durée de la maladie (Mathieu *et al*, 2003). Action de la vie quotidienne, même en mode isométrique, la préhension est facilement exécutée par les patients. Il n'est donc pas étonnant qu'elle figure systématiquement parmi les plus reproductibles (Aldehag *et al*, 2008). Son évaluation est le plus souvent réalisée à l'aide de dynamomètres de type Jamar ou Takei. Cependant, ceux-ci ne présentent pas la sensibilité et la résolution requises pour évaluer la force des patients les plus faibles (inférieure à 5 kg environ). Il faut dans ce cas leur préférer des dynamomètres à jauge de contrainte.

Selon un travail récent, l'évaluation de la force dans les essais thérapeutiques à venir doit se concentrer sur des fonctions bien spécifiques, particulièrement la force de préhension (Whittaker *et al*, 2006), mais aussi la flexion de cheville ou de la tête (Hébert *et al*, 2010).

La sélection d'un petit groupe de muscles significatifs de la pathologie semble judicieuse, notamment à cause de la fatigue des patients due à la multiplicité des évaluations envisagées dans les essais thérapeutiques.

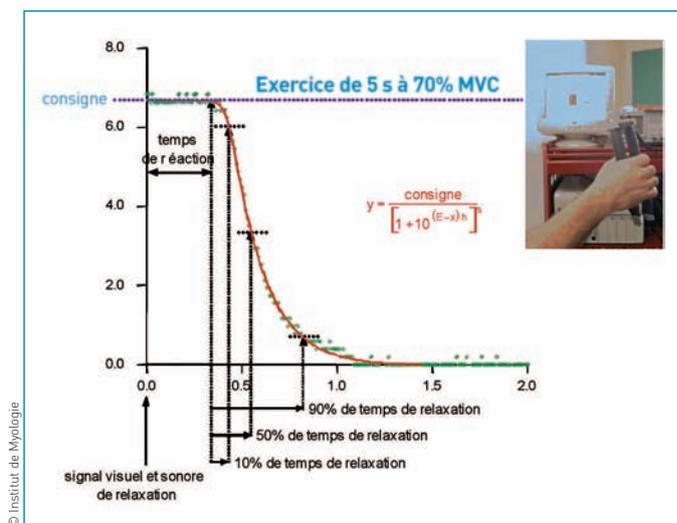
La mesure de la force musculaire peut être avantageusement complétée par une quantification de l'infiltration graisseuse et du volume musculaire par des techniques de résonance magnétique nucléaire (Côté *et al*, 2011). Ces paramètres constituent des marqueurs intéressants de la sévérité et de la progression de la maladie.

Estimation de la myotonie

Il convient en préambule de faire la distinction entre la myotonie mécanique et la myotonie électrique. Cette dernière étant difficilement quantifiable, les critères d'évaluation électrophysiologiques de la myotonie sont assez rares. L'approche quantifiée de la myotonie (mécanique) nécessite l'utilisation de dynamomètres électroniques permettant d'obtenir le signal de force sur ordinateur, en vue de son analyse ultérieure par un logiciel spécifique. Cela a été entrepris pour la préhension (Torres *et al*, 1983 ; Sansone *et al*, 2000 ; Moxley *et al*, 2007), l'abduction de l'index (Milner-Brown et Miller, 1990), la flexion du coude et l'extension de genou (Moon *et al*, 1996). Les protocoles font généralement intervenir un effort volontaire, mais certaines méthodes utilisent la stimulation électrique pour générer la contraction musculaire (Logigian *et al*, 2004). Dans toutes ces études, la myotonie est évaluée à partir de la courbe de relaxation de force au cours du relâchement musculaire. Plusieurs temps de relaxation absolus ou relatifs ont été proposés pour estimer la myotonie. Les plus utilisés sont respectivement le temps de demi-relaxation et le temps s'écoulant entre 10 et 90% de relaxation. Les techniques les plus avancées utilisent des logiciels permettant un calcul automatique des temps de relaxation grâce à des méthodes de modélisation (Hogrel, 2009).

Si le principe d'évaluation de la myotonie à partir des courbes de force est globalement bien admis, les conditions de mesure de la force varient d'un protocole à l'autre : durée de contraction, nombre de répétitions, longueur des périodes de repos, contrôle de la température, heure de réalisation du

Exemple d'étude de la relaxation de la force suite à un effort de préhension pour la quantification de la myotonie.



test... Compte tenu de l'influence de ces conditions expérimentales sur la myotonie, il est impératif de les prendre en considération pour diminuer la variabilité méthodologique. Dans certaines études, une corrélation entre la myotonie et la force musculaire ou le nombre de répétitions CTG a été notée (Moxley *et al*, 2007), sans confirmation dans d'autres études (Hogrel, 2009).

Les tests chronométrés

De nombreux tests chronométrés ont été employés chez les patients atteints de DM1. Ils visent souvent à évaluer des activités de la vie quotidienne. Le patient doit effectuer une tâche motrice donnée en un minimum de temps ou réaliser la meilleure performance possible en un temps donné. Ces tests font intervenir de façon préférentielle les membres inférieurs ou les membres supérieurs : marcher ou courir 10m ou 6m (20 feet), monter ou descendre quatre marches, se relever de la position allongée, se lever de la position assise, propulser un fauteuil roulant sur 6m, couper une feuille de papier ou du Theraplast, retourner des rondelles de bois, *Box and Blocks test*... (Péniisson-Besnier *et al*, 2008). Le test de 6 minutes de marche (6MWT ou 6-minute walk test) et le test de dextérité de Purdue (*Purdue peg-board test*), parfois remplacé par le test des 9 trous (9HPT ou 9-hole peg test), sont systématiquement utilisés dans toutes les études sur la DM1. Les tests chronométrés sont souvent corrélés (rarement de façon linéaire) à la force des groupes musculaires qu'ils font intervenir (Lindeman *et al*, 1998 ; Mathieu *et al*, 2003).

Les tests fonctionnels peuvent être pertinents mais leurs résultats sont très variables, notamment lorsqu'il est possible pour le patient d'adopter différentes stratégies motrices. Le 6MWT présente une faisabilité et une reproductibilité satisfaisantes dans la DM1 (environ 6% selon Kierkegaard et Tollbäck, 2007).

Les échelles fonctionnelles et autres

En clinique, l'échelle la plus utilisée pour la DM1 est la MIRS ou *Muscular Impairment Rating Scale* (Mathieu *et al*, 2001). Cette échelle, très pratique en routine mais grossière, n'est pas adaptée aux essais thérapeutiques. Les effets de ceux-ci restant à l'heure actuelle trop modestes pour que le score d'un patient change à court terme. Récemment, il a été montré que la mesure de la fonction motrice (MFM) apparaît être un bon indicateur de suivi des patients DM1 (Pruna *et al*, 2011).

De nombreux questionnaires ont déjà servi dans la

DM1. Non spécifiques à la maladie, ils cherchent à évaluer des dimensions très différentes [Kierkegaard *et al*, 2011] : qualité de vie, mobilité, dépendance, fatigue, activité quotidienne, somnolence, anxiété, dépression... Une échelle spécifique à la DM1, DM1-Activ, a été proposée à partir d'une modélisation de Rasch (Hermans *et al*, 2010). Cette démarche (un peu complexe) a permis de développer une échelle d'évaluation de l'activité quotidienne et de la participation sociale. Son utilisation pour le suivi clinique est en cours d'évaluation.

D'autres approches peuvent être envisagées dans cette maladie. Ainsi, des techniques d'électromyographie de surface ont mis en évidence une fatigue périphérique accrue [Lindeman *et al*, 1999] ou une excitabilité perturbée [Boerio *et al*, 2011].

L'évaluation de la qualité de l'équilibre (par exemple, à l'aide d'une plateforme de force) paraît également indiquée.

Conclusion

Dans la DM1, il est séduisant de vouloir corrélérer un paramètre fonctionnel avec le nombre de répétitions CTG. Cela ferait de ce paramètre un indicateur de la sévérité de la pathologie et donc un critère de suivi robuste et cliniquement significatif.

Les relations déjà observées entre le nombre de répétitions CTG et la force musculaire ou la myotonie ne semblent pas très consistantes et n'ont pas été confirmées.

La myotonie est une caractéristique très variable entre les patients et très fluctuante chez un patient

donné [Sansone *et al*, 2000]. En outre, elle tend à s'effacer lorsque la faiblesse musculaire devient prépondérante.

Des initiatives internationales visent à réaliser un suivi des patients sur plusieurs années, afin de déterminer les mesures les plus sensibles au changement. L'objectif est de définir les critères d'évaluation les plus pertinents pour les essais cliniques. Les thérapies n'ayant pas (encore) d'effets majeurs, la recherche de méthodes sensibles est nécessaire. Le réseau franco-québécois (sous la direction de Jack Puymirat) a organisé un suivi de plusieurs dizaines de patients sur quelques années. De nombreux paramètres sont mesurés : myotonie, force (par des techniques de HHD et de dynamométrie spécifique), MFM, *Box and Blocks test*, test de dextérité de Purdue, 6MWT, questionnaires...

Alors que de nouvelles thérapies sont en préparation, les investigateurs ont un besoin crucial de méthodes d'évaluation fiables et sensibles permettant d'évaluer leurs effets. L'organisation de groupes de travail spécifiques illustre bien la précellence du choix des *outcome measures* pour les essais thérapeutiques dans les pathologies neuromusculaires. La communauté scientifique est particulièrement active dans la DM1 (exemple : réunion satellite organisée dans le cadre du congrès de l'IDMC ou *International Dystrophia Myotonica Consortium*, <http://conferences.dce.ufl.edu/IDMC-8>). Les défis actuels reposent principalement sur l'adoption de mesures communes standardisées et des moyens de leur contrôle qualité.

REFERENCES

- Aldehag A.S. *et al*, *Occup Ther Int*, 2008, 12 : 14-27
 Boerio D. *et al*, *Acta Neurol Scand*, 2011, DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01497.x
 Côté C. *et al*, *Can J Neurol Sci*, 2011, 38 : 112-8
 Foff E.P. et Mahadevan M.S., *Muscle Nerve*, 2011, 44 : 160-9
 Griggs R.C. *et al*, *Neurology*, 1989, 39 : 219-22
 Heatwole C.R. *et al*, *Arch Neurol*, 2011, 68 : 37-44
 Hébert L.J. *et al*, *BMC Musculoskel Dis*, 2010, 11 : 72
 Hermans M.C. *et al*, *Neuromuscular Disord*, 2010, 20 : 310-8
 Hogrel J.Y., *Physiol Meas*, 2009, 30 : 719-27
 Kierkegaard M. et Tollbäck A., *Neuromuscular Disord*, 2007, 17 : 943-9
 Kierkegaard M. *et al*, *Disabil Rehabil*, 2011, 33 : 1826-36
 Lindeman E. *et al*, *Clin rehab*, 1998, 12 : 127-35
 Lindeman E. *et al*, *J Electromyogr Kinesiol*, 1999, 9 : 299-307
 Logigian E.L. *et al*, *Neurology*, 2004, 62 : 1081-9

- Mathieu J. *et al*, *Neurology*, 2001, 56 : 336-40
 Mathieu J. *et al*, *Can J Neurol Sci*, 2003, 30 : 129-36
 Milner-Brown H.S. et Miller R.G., *Arch Phys Med Rehabil*, 1990, 71 : 983-7
 Moon J.H. *et al*, *Yonsei Med J*, 1996, 37 : 237-42
 Moxley R.T. *et al*, *Muscle Nerve*, 2007, 36 : 320-8
 Orngreen M.C. *et al*, *Ann Neurol*, 2005, 57 : 754-7
 Pénisson-Besnier I. *et al*, *Neurology*, 2008, 71 : 407-12
 Pruna L. *et al*, *Rev Neurol*, 2011, 167 : 23-8
 Sansone V. *et al*, *Neurol Sci*, 2000, 21 : S971-4
 Tarnopolsky M.A. *et al*, *Muscle Nerve*, 2004, 29 : 51-8
 Tollbäck A. *et al*, *Scand J Rehab Med*, 1999, 31 : 9-16
 Torres C. *et al*, *J Neurol Sci*, 1983, 60 : 157-68
 Trip J. *et al*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011
 Whittaker R.G. *et al*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 : 1282-3

Remerciements

Luc Hébert, Denis Furling, Valérie Decostre, Guillaume Bassez et Jack Puymirat sont remerciés pour toutes leurs appréciations constructives sur « l'évaluation dans la dystrophie myotonique ».

Lipodystrophie et séropositivité VIH : quand la génétique s'en mêle...

EMMANUELLE SALORT-CAMPANA *et al*

Dans l'observation présentée, la patiente, traitée pour une infection VIH, a été adressée pour une hypertrophie musculaire ancienne et des myalgies. Un tableau de lipodystrophie⁽¹⁾ avec un diabète et une obésité de type androïde était associé et initialement considéré comme une complication du traitement antirétroviral. Une mutation de la lamine A/C a cependant été identifiée, permettant le diagnostic de lipodystrophie partielle familiale de type 2. Ce cas souligne la difficulté diagnostique et la coexistence possible de phénotypes musculaire et lipodystrophique chez les patients atteints de laminopathie.

Perte de tissu adipeux sous-cutané des membres et des fesses. Hypertrophie musculaire des membres inférieurs. Rétractions des triceps suraux.



© D.R.

Observation

Une patiente âgée de 45 ans a été adressée au centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA de la Timone (Marseille) pour suspicion de myopathie de Becker. Et ce, suite à l'apparition de myalgies et d'un aspect hypertrophique des membres inférieurs.

Cette femme était suivie pour une séropositivité VIH connue depuis 16 ans, sans complication, la charge virale étant indétectable. Deux inhibiteurs de la transcriptase inverse lui étaient prescrits, l'un non nucléosidique (efavirenz) et l'autre nucléosidique (ténofovir disoproxil). Un diabète de type II évoluant depuis 8 ans,

une stéatose hépatique avec cytolysse et une obésité étaient notés dans ses antécédents personnels. Le diabète, apparu après la prise d'inhibiteurs de la protéase, a été traité par antidiabétiques oraux pendant 2 ans. A l'arrêt des inhibiteurs de la protéase, il a été géré par régime alimentaire seul. Elle a trois fils et trois petits-enfants en bonne santé. Son grand-père paternel et son père sont décédés de mort subite respectivement à 62 et 64 ans.

La patiente a acquis la marche à un âge normal. Elle a fait du sport pendant l'enfance. Elle rapporte avoir été toujours très musclée. Il lui a été demandé à plusieurs reprises si elle pratiquait de la musculation intensive, ce qui n'était pas le cas. Elle signale des difficultés pour marcher avec des chaussures à talon plat et des myalgies survenant après l'effort. Elle est très gênée par une surcharge graisseuse faciale, abdominale et pubienne, de survenue progressive depuis environ 15 ans. Ces anomalies de répartition des graisses étaient considérées comme une complication des antirétroviraux.

A l'examen clinique, la patiente présente une perte de tissu adipeux sous-cutané des membres et des

fesses, contrastant avec une accumulation de graisse au niveau du visage et du cou de type « cushingoïde », de l'abdomen et des parties génitales. Il existe une hypertrophie musculaire très nette des membres inférieurs, globale, prédominant sur les jambiers postérieurs et le quadriceps. La patiente marche sur la pointe des pieds, de façon plus marquée à gauche. Les réflexes ostéo-tendineux et la force musculaire segmentaire des 4 membres sont normaux. Des rétractions du triceps sural, plus marquées à gauche, sont observées. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le taux des créatines kinases (CK) est de 49 UI/l (normale < 170 UI/l). Le scanner musculaire montre une perte du liseré graisseux en regard des quadriceps et une accumulation de graisse au niveau de l'abdomen et du pelvis. Il n'y a pas d'involution musculaire. L'électroneuromyogramme est normal. Face aux éléments cliniques, la biologie moléculaire de la lamine a été demandée.

Une mutation hétérozygote déjà décrite, *c.1718C>T (p.Ser573Leu)*, a été identifiée dans l'exon 11 du gène *LMNA* (<http://www.genomic.unimelb.edu.au/mdi/mutnomen/recs.html>), permettant de porter le diagnostic de lipodystrophie partielle de type 2. La coexistence possible d'une cardiomyopathie a conduit à effectuer un Holter ECG et une échographie cardiaque. Aucune anomalie n'a été décelée. Une lipectomie de la nuque, de l'abdomen et du pubis a été réalisée, avec un bon résultat esthétique. Deux de ses fils sont porteurs de cette mutation à l'état hétérozygote. Tous deux présentent une hypertrophie musculaire marquée, sans signe de lipodystrophie ou de trouble métabolique. Leur bilan cardiaque est normal. Une surveillance annuelle leur a été proposée. Le diagnostic retenu est celui de lipodystrophie partielle de type 2 associée à une lipodystrophie acquise liée au VIH.

Emmanuelle Salort-Campana, Jean Pouget, Shahram Attarian
Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA,
Noémie Dubois
Service de Nutrition, Maladies Métaboliques, Endocrinologie,
Annachiara De Sandre-Giovannoli, Nicolas Lévy
Laboratoire de Génétique Médicale, CHU Marseille, Hôpital de la Timone
Contact
emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr

Commentaire

Les lipodystrophies sont des maladies caractérisées par une absence généralisée ou partielle du tissu adipeux corporel. Celle-ci est associée, dans certains syndromes, à une hypertrophie de dépôts adipeux et à un tableau dysmétabolique souvent sévère : résistance à l'insuline, diabète, hypertriglycéridémie et stéatose hépatique (Garg *et al*, 2004 ; Capeau *et al*, 2007). Elles constituent un groupe hétérogène de pathologies pouvant être classées selon leur étiologie (génétique ou acquise) et leur localisation (généralisée ou partielle).

Les lipodystrophies d'origine génétique dites primitives sont des maladies rares. Leur prévalence est évaluée à moins de 1/100 000. Cependant, leur fréquence est probablement sous-diagnostiquée du fait de l'existence de formes cliniques frustrées, de type diabète insulino-résistant. Parmi ces lipodystrophies, les formes familiales partielles de Dunningan sont un groupe d'affections hétérogènes, autosomiques dominantes, dues à des mutations hétérozygotes du gène *LMNA* codant la lamine A/C. Les manifestations débutent usuellement chez l'adolescent ou le jeune adulte, pouvant faire évoquer à tort une lipodystrophie acquise. La graisse sous-cutanée disparaît progressivement au niveau des membres, donnant une apparence de musculature très développée. Une perte de tissu graisseux peut être observée progressivement au niveau de l'abdomen et de la poitrine. Prédominante chez la femme, une accumulation de graisse au niveau du visage et du cou entraînant un aspect cushingoïde est fréquemment observée. Une hypertrophie musculaire et des signes d'hyperandrogénie donnent aux femmes atteintes un aspect androïde évocateur. Le diagnostic est souvent plus difficile chez l'homme. La stéatose hépatique est quasi constante. La présence possible d'un *acanthosis nigricans*^[2] est un signe de résistance à l'insuline. Sur le plan biologique, sont notés une dyslipidémie avec hypertriglycéridémie, une baisse du HDL-cholestérol et des troubles de la tolérance au glucose aboutissant à un diabète. Les femmes ont un risque plus élevé que les hommes de développer un diabète, une hypertriglycéridémie et des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. La lipodystrophie associée à l'infection VIH est la cause la plus fréquente des syndromes lipodystrophiques acquis secondaires. Elle est caractérisée par une lipoatrophie du visage et des membres. Elle est parfois accompagnée d'une obésité viscérale créant un syndrome dysmorphique. La poitrine, le cou (avec parfois une bosse de bison) et l'abdomen paraissent plutôt hypertrophiés en rapport avec une augmentation du tissu adipeux viscéral.

NOTES

[1] Les lipodystrophies forment un groupe hétérogène de pathologies génétiques ou acquises. L'altération de la quantité et/ou de la répartition des graisses est responsable d'un syndrome métabolique centré sur une résistance à l'insuline.
[2] Dermatose rare se caractérisant par la présence de plaques hyperkératosiques grises ou noirâtres, généralement au niveau des plis du cou, des aines et des aisselles. Elle survient au cours de multiples syndromes dont le diabète familial insulino-résistant.

La prévalence de ce syndrome est de l'ordre de 50% chez les patients VIH traités par antirétroviraux. Les analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse virale (zidovudine ou AZT, stavudine) sont les molécules majoritairement impliquées. Cependant, l'association aux inhibiteurs de la protéase virale est probablement liée à une évolution plus sévère. La pathogénèse de ce syndrome est partiellement élucidée, des mécanismes vraisemblablement différents sous-tendant la lipoatrophie et la lipohypertrophie (Leung *et al*, 2011).

A notre connaissance, la patiente présentée est le premier cas rapporté concernant l'association d'une lipodystrophie partielle de type 2 à une lipodystrophie associée au VIH. Les troubles métaboliques et l'anomalie de répartition des graisses ont été initialement imputés à un effet de la trithérapie antirétrovirale. Plusieurs éléments ont permis d'établir le diagnostic de lipodystrophie partielle de type 2 : le faciès lunaire de la patiente très différent de la lipoatrophie du visage typique du VIH, l'aspect androïde, la présence d'une hypertrophie musculaire très marquée et de rétractions des triceps suraux depuis l'adolescence. En revanche, l'accumulation de graisse sur la paroi abdominale reste en faveur d'une lipodystrophie associée au VIH.

La mutation de la lamine A/C présente dans cette famille a déjà été identifiée dans un cas de cardiomyopathie dilatée sporadique (Taylor *et al*, 2003) et chez un homme présentant un tableau de lipodystrophie familiale partielle de type 2 à début tardif, isolé (Lanktree *et al*, 2007). La patiente sus-citée a la particularité de présenter, en plus du tableau de lipodystrophie, une atteinte musculaire à début plus précoce associant une hypertrophie musculaire de type « pseudo-Becker », des rétractions des triceps suraux et des myalgies à l'effort. Les antécédents de mort subite chez son père et son grand-père paternel incitent à une surveillance cardiaque rapprochée. Il faut savoir que des phénotypes différents peuvent coexister chez des patients porteurs de mutations de la lamine (Vantghem *et al*, 2004). De plus, la mutation de la lamine A/C présente dans cette famille a déjà été identifiée à l'état hétérozygote dans des cas de cardiomyopathie dilatée sporadique (Taylor *et al*, 2003 ; Pasotti *et al*, 2008).

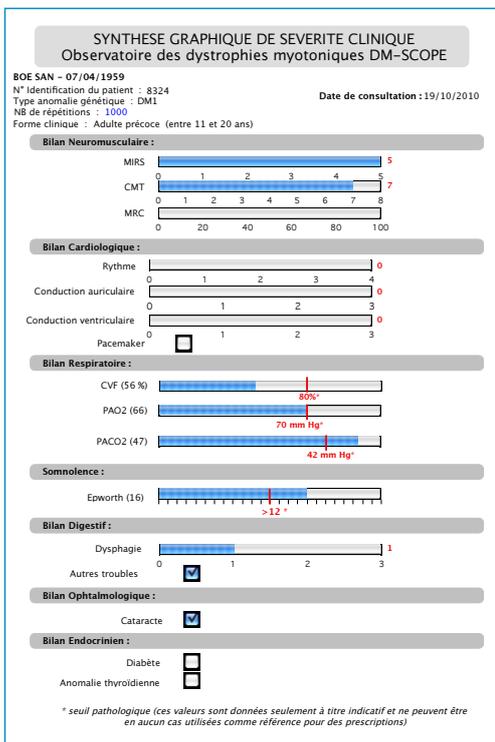
REFERENCES

- Capeau J. *et al*, *Ann Endocrinol*, 2007, 68 : 10-20
Garg A. *et al*, *N Engl J Med*, 2004, 350 : 1220-34
Lanktree M. *et al*, *Clin Genet*, 2007, 71 : 183-6
Leung VL. *et al*, *Curr Opin Infect Dis*, 24 : 43-9
Pasotti M. *et al*, *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(15) : 1250-60
Taylor MR. *et al*, *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 : 771-80
Vantghem MC *et al*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 : 5337-46

Registres des dystrophies myotoniques : une collaboration franco-québécoise

GUILLAUME BASSEZ, JACK PUYMIRAT

Regroupant deux entités génétiquement distinctes (DM1 et DM2), la dystrophie myotonique (DM) a une expression très variable y compris dans une même famille. La prise en charge et le pronostic sont donc difficiles à préciser. L'extrême variabilité clinique complique le recrutement des patients pour les essais cliniques de thérapie moléculaire. Pour franchir ces obstacles, une banque de données constitue l'outil de prédilection. Une réflexion franco-québécoise a conduit à l'élaboration de deux systèmes, selon des aspects réglementaires, budgétaires et bioinformatiques spécifiques, l'harmonisation du contenu demeurant le fil conducteur. Les registres francophones de ces deux pays, totalisant près de 2 000 patients, permettent déjà le suivi de la plus grande cohorte de patients DM.



L'Observatoire français des dystrophies myotoniques, DM-scope (<https://dmscope.fr/>) est piloté par le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires de l'hôpital Henri-Mondor, à Créteil (AP-HP) et financé par l'AFM. Lancé en janvier 2008, ce projet vise à créer une base de données nationale sur les DM. Il s'appuie sur des données recueillies auprès de cliniciens (garantissant une meilleure fiabilité des informations) lors du suivi du patient en consultation ou en hospitalisation. Le rythme d'actualisation des données est annuel.

Le support de consultation, le document, intégrable au dossier hospitalier, est principalement constitué de cases à cocher et de données numériques. Bien que concis, il offre l'avantage d'une revue complète des différents organes ou systèmes impliqués dans la maladie (évaluation musculaire, cardiaque, respiratoire, endocrinienne, digestive, ophtalmologique) et totalise jusqu'à 158 items par patient. L'objectif principal est de faciliter le suivi clinique des patients. Les médecins participants disposent d'un accès sécurisé à l'observatoire, *via* Internet, les autorisant à consulter et à imprimer les données de leurs patients. Le système offre différentes applications telles que le calcul de scores, l'édition et l'impression de fiches synoptiques permettant de synthétiser instantanément les atteintes du patient, l'affichage de valeurs seuils (indicateurs de gravité) pour faciliter la décision de traitement et la possibilité de visualiser l'évolution de la maladie sous forme de graphiques.

Les médecins des centres de référence et des consultations neuromusculaires de métropole et d'outre-mer sont invités, pour chaque patient atteint de DM1 ou DM2, à remplir un questionnaire clinique standardisé. Celui-ci est transmis au centre coordonnateur d'Henri-Mondor assurant la saisie informatique et la validation des données. Ce questionnaire « anonyme » est en harmonie étroite avec le registre canadien afin de garantir la comparaison des populations. Conçu pour ne pas alourdir la charge des praticiens, il a préalablement été testé et modifié durant près de deux ans dans les consultations neuromusculaires de la Pitié-Salpêtrière et d'Henri-Mondor. Guide et

Parallèlement aux fonctions médicales du logiciel pour la prise en charge clinique, l'observatoire répond aux objectifs traditionnels de suivi de cohorte et de registre. Il s'est récemment enrichi d'outils dédiés au contrôle de la qualité et de l'exhaustivité des données et à la mesure de l'activité du réseau clinique. La prochaine étape est l'exploitation statistique visant à l'identification de sous-groupes homogènes de malades et de facteurs pronostiques. Depuis sa diffusion nationale, la base de données connaît un succès croissant. Les 27 centres neuromusculaires de métropole et des DOM-TOM forment désormais un maillage homogène, représentatif du territoire français. A moyen terme, l'Observatoire doit contribuer aux connaissances sur les formes cliniques, l'histoire naturelle et l'évaluation de la prise en charge des DM.

Guillaume Bassez
Centre de Référence Maladies Neuromusculaires GNMH, CHU Henri Mondor, Créteil
guillaume.bassez@hmn.aphp.fr

Les indicateurs de santé pourront être comparés avec les données du registre québécois. Cette plateforme représente un support commun pour l'adossement de projets de recherche clinique. Sa vocation est de susciter l'émergence d'initiatives au sein des

centres participants et d'en faciliter la mise en œuvre. Principal atout, l'Observatoire permet, d'ores et déjà, l'identification rapide des patients répondant aux critères requis pour participer à une étude ou à un essai clinique.

Le registre québécois de la dystrophie myotonique (DM1)

La prévalence québécoise de la DM1 est environ 20 fois supérieure à celle des autres pays. Ceci en fait une maladie spécifique au Québec où la majorité des malades est suivie, par le même neurologue, dans chacun des 4 centres dédiés : la clinique des maladies neuromusculaires de Jonquière et des CHU de Québec, Sherbrooke et Montréal, représentant des conditions privilégiées pour le développement d'un registre.

Le registre québécois de la dystrophie myotonique (RQDM) a été développé à l'aide du logiciel Oracle. Il est hébergé sur un serveur, dans un secteur sécurisé, au Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ)^[1]. Il est accessible aux consultations des maladies neuromusculaires grâce à un réseau intranet également sécurisé réunissant tous les hôpitaux du Québec. Ce registre a reçu l'accord des comités d'éthique de tous les centres participants. Est ainsi autorisée la collecte de données de sujets majeurs et mineurs atteints de DM et de membres non atteints de leur famille, incluant le suivi clinique annuel des patients. Tous les centres participants possèdent leur propre répertoire permettant de collecter des données personnelles, familiales, cliniques et moléculaires (voir fig.). Chacun d'entre eux a la possibilité d'élaborer automatiquement des arbres généalogiques et d'exporter les données cliniques dans un logiciel de statistique pour analyse. Ce répertoire spécifique à chaque centre n'est pas accessible aux autres centres. Par contre sous couvert d'anonymat, les données sont régulièrement transférées dans un registre central destiné à la recherche. L'inscription au registre central peut également se faire par auto-enregistrement à partir du portail québécois de la dystrophie myotonique (www.dystrophie.myotonique.chuq.qc.ca). Les sujets doivent télécharger les formulaires, les remplir et les envoyer par courrier postal à l'administrateur du registre.

Le registre québécois de la dystrophie myotonique contient les données d'environ 1 200 sujets, incluant des données de suivi clinique disponibles sur des périodes allant jusqu'à 10 ans. Il compte environ 150 sujets sains, membres de familles dans lesquelles il existe des personnes atteintes. Il est accessible aux chercheurs et cliniciens pour leurs recherches via le portail québécois de la dystrophie myotonique. Les requérants doivent remplir un formulaire et

l'adresser par mail à l'administrateur du registre. Les demandes sont analysées par le comité de pilotage. Si elles sont acceptées, l'administrateur établit la liste des sujets admissibles à cette recherche. Il contacte ensuite les patients sélectionnés pour leur proposer de participer à un projet de recherche. Les sujets intéressés doivent alors entrer en rapport directement avec le chercheur. Le portail de la dystrophie myotonique tient les malades au courant des progrès des travaux de recherche et informe sur la maladie. Depuis sa création en janvier 2010, le site a reçu 3 300 visites dont 550 de France.

Ce registre représente un outil de première importance pour estimer : la fréquence des manifestations de la maladie ; l'existence de facteurs familiaux ; l'influence de l'âge, du sexe et du nombre des répétitions dans l'expression clinique. C'est aussi un outil essentiel pour établir la liste des patients admissibles aux projets de recherche. De plus, les données recueillies lors du suivi permettent de documenter l'histoire naturelle de la maladie.

Jack Puymirat
Neurologue,
Directeur de l'Unité
de Recherche en
Génétique Humaine,
CHU Québec, Canada
Jack.Puymirat@
crchul.ulaval.ca

NOTE
[1] Le RQDM est financé depuis 2005 par l'AFM.

PATIENT										
QUIT-1										
Patient		Suivi								
Consulter dossier Modifier dossier Supprimer patient Afficher famille Créer pedigree (X)		Diagnostic clinique Date du diagnostic clinique (année) : 1995 Type de DM : DM1 Forme de DM : Adulte Circonstance du diagnostic : Symptômes								
Clinique		Diagnostic moléculaire								
Évaluation + Exporté données Statistiques		Date d'analyse (année) : 1998 Nombre de répétitions : 800 Transmission parentale : Père (ou) Expansion/parent : -								
Documents		Suivi du Patient								
Lister Ajouter un document Ajouter une image		Répétitions : 800 800 800 800 800 800 800 800 Somnolence Somnolence : Non Non Non Non Non Non Non Non Traitement : - - - - - - - - Epworth : 5/24 8/24 4/24 7/24 9/21 9/21 8/21 4/18 OSS : - - - - - 5/15 6/15 5/15 5/15								
Menu Admin		Bilan Neurologique								
Ajouter utilisateur Lister utilisateurs		Répétitions : 800 800 800 800 800 800 800 800 HRC : 94/105 94/105 94/105 91/105 88/105 89/105 89,5/105 84,5/105 Dynamométrie (droite) : 14kg 11kg 10kg 10kg 10kg 10kg 9,5kg 9,5kg Dynamométrie (gauche) : 15kg 12kg 9kg 10kg 8kg 10kg 9kg 6,5kg Échelle de Handicap : 3 4 - 4 4 4 4 4 Myotonie : 3 2 2 2 2 2 2 2 HRS : - 3 4 4 4 4 4 4								
Options		Bilan Cardiaque								
Menu principal Imprimer un formulaire		Pacemaker : Oui Oui Oui Oui Oui Oui Oui Débitrateur : - - - - - - - - QRS : -ms -ms -ms -ms -ms -ms -ms -ms Rythme : - - - - - - - - Conduction Auriculaire : - - - - - - - 3 Conduction Ventriculaire : - - - - - - - - Score : - - - - - - - 3								
Menu principal		Bilan Respiratoire								
Imprimer un formulaire		Capacité vitale : -% -% 55% 55% 60% -% 55% 50% POC : 47mm Hg -mm Hg 43mm Hg -mm Hg -mm Hg -mm Hg -mm Hg POC2 : 39 mm Hg 47 mm Hg 50 mm Hg 43 mm Hg 48 mm Hg -mm Hg 41 mm Hg 41 mm Hg Score : - 1 1 1 1 1 1 1								
Options		Bilan Ophtalmologique								
Menu principal Imprimer un formulaire		Cataracte : 1 1 0 0 1 1 1 1 Bilan Digestif Gastrotonie : - - - - - - - - Cholestylectomie : Oui Oui Oui Oui Oui Oui Oui Score : 1 1 1 1 1 1 1 1								
Menu principal		Bilan Endocrinien								
Imprimer un formulaire		Diabète : Non Non Non Non Non Non Non Non								

Dystrophie myotonique de Steinert : prévention de la mort subite

KARIM WAHBI

La mort subite représente la seconde cause de décès chez les patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert. Elle est le plus souvent liée à des anomalies de la conduction cardiaque. Plus rarement, elle peut être secondaire à des troubles du rythme ventriculaire, à une embolie pulmonaire ou à une insuffisance respiratoire aiguë. Son impact clinique majeur justifie des explorations cardiologiques systématiques répétées. L'ECG est l'examen clé, en première intention, pour le dépistage des patients à risque. En cas d'anomalies, l'exploration électrophysiologique permet de guider les indications d'implantation prophylactique d'un pacemaker.

Du fait de son incidence élevée, de sa gravité et de ses conséquences psychologiques souvent majeures pour les apparentés, la prévention de la mort subite dans la dystrophie myotonique de Steinert (DM1) représente un enjeu primordial. On estime que 11 à 33% des patients atteints de cette pathologie décèdent brutalement. C'est la seconde cause de décès après les complications respiratoires.

Plusieurs causes possibles de mort subite

La mort subite n'est pas à proprement dit une cause de décès. La définition, la plus unanimement reconnue, est la survenue d'une mort de « cause naturelle » intervenant au cours de la première heure suivant l'apparition des symptômes (ou parfois dans les 24 heures, en l'absence de témoin du décès). Une mort subite peut, par conséquent, avoir des causes multiples, surtout dans une pathologie comme la DM1 touchant plusieurs appareils, même si les complications cardiaques en sont le plus souvent responsables.

Classiquement, les troubles de conduction cardiaques sévères sont considérés comme la cause la plus fréquente de mort subite dans cette population. Des blocs de conduction minimes (pouvant être détectés à l'ECG) évoluent progressivement vers des blocs complets entraînant une interruption de la transmission du courant électrique, à l'origine de pauses cardiaques (asystoles) potentiellement létales. Les troubles du rythme ventriculaire (tachycardies et fibrillations ventriculaires) peuvent aussi être incriminés, mais beaucoup plus rarement. L'arrêt cardiaque est, cette fois, secondaire au déclenche-

ment d'une arythmie cardiaque rapide et anarchique, incompatible avec une éjection du sang efficace par les ventricules. Enfin, des causes extracardiaques sont également possibles, comme l'embolie pulmonaire ou certaines insuffisances respiratoires aiguës, favorisées par le caractère multi-systémique de la pathologie. La cause précise d'une mort subite chez un patient donné est donc souvent difficile à déterminer. Et ce, parfois même lorsque le rythme cardiaque est enregistré au moment du décès, un trouble de conduction sévère pouvant secondairement dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Suivi cardiologique régulier : première étape d'une bonne prévention

Il existe des différences dans la mise en œuvre des mesures de prévention de la mort subite des patients DM1 d'un pays à l'autre. Elles sont liées à des raisons scientifiques et parfois économiques, les conditions d'accès aux soins n'étant souvent pas aussi bonnes qu'en France. La nécessité d'un suivi cardiaque régulier, y compris chez les patients asymptomatiques, est unanimement reconnue. Elle est motivée par le fait que l'évolution de l'atteinte cardiaque et particulièrement des troubles de conduction est imprévisible. Elle est dissociée de la gravité de l'atteinte musculaire ou de la taille de la mutation : certains patients présentent même des formes à expression quasi exclusivement cardiaques sévères avec des mutations de petite taille. L'objectif des examens systématiques est de dépister précocement les anomalies pouvant justifier des mesures préventives.

L'électrocardiogramme (ECG), le plus souvent effectué lors d'une consultation de cardiologie, constitue la base du suivi. L'idéal, si ce bilan ne peut être pratiqué dans le cadre d'une consultation pluridiscipli-

Bloc auriculo-ventriculaire du 3^e degré (BAV3).



Karim Wahbi
Cardiologue,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
karim.wahbi@psl.aphp.fr

naire, est de mettre en place une collaboration entre le neurologue référent et un cardiologue hospitalier ou libéral. Un nombre important de cardiologues n'étant pas « experts » des modalités de prise en charge des patients DM1, un échange interdisciplinaire doit être instauré. Le principal intérêt de l'ECG est surtout de mesurer les paramètres de conduction auriculo-ventriculaires (intervalle PR) et intra-ventriculaires (largeur des QRS). Un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (BAV1) est défini par une durée de PR > 200 milli secondes (Ms). Un bloc de branche doit être recherché pour une durée de QRS > 110 Ms. Une largeur des QRS > 100 Ms, même si elle ne peut être considérée à proprement parler comme pathologique, peut justifier un bilan complémentaire.

Ce bilan minimal est le plus souvent préconisé une fois par an. Il doit être plus rapproché chez les patients à risque élevé, notamment lors de troubles de conduction sévères ou rapidement évolutifs à l'ECG, de symptômes suspects, d'antécédents de troubles du rythme ou de dysfonction ventriculaire gauche. Certaines équipes proposent la réalisation d'un ECG annuel dans le cadre du suivi neurologique, n'orientant vers une consultation de cardiologie qu'en cas de mise en évidence d'anomalies sur le tracé ECG. Cette approche ne permet pas toujours une orientation rapide des patients vers un circuit cardiologique. Elle perd sans doute en sensibilité pour le dépistage précoce de symptômes *a minima*. Une consultation spécialisée permet de consacrer plus de temps à l'information spécifique des patients.

Ceci génère une meilleure prise de conscience du risque cardiaque associé à la pathologie et une meilleure observance du suivi.

Un Holter-ECG est le plus souvent recommandé pour optimiser le dépistage des troubles de conduction, notamment paroxystiques. C'est probablement chez les patients ayant des troubles de conduction à l'ECG que son rendement est optimal, toutefois il est préconisé chez tous les patients lors du bilan initial.

La controverse du défibrillateur implantable

Les *pacemakers* ne permettent de prévenir que les morts subites liées aux anomalies de la conduction électrique et ils sont inefficaces sur les tachycardies ou les fibrillations ventriculaires. Il a donc été proposé d'implanter systématiquement des défibrillateurs, globalement efficaces, chez les patients atteints de DM1 pour lesquels un *pacemaker* est indiqué. Cette approche peut paraître logique mais expose probablement un nombre important de patients à des complications iatrogènes pouvant être graves. Outre des complications locales plus fréquentes qu'avec le *pacemaker* (infections, désunions de cicatrices...), le défibrillateur entraîne un risque de chocs inappropriés. Lors de troubles du rythme ventriculaire potentiellement létaux, un défibrillateur est capable de délivrer un choc électrique stoppant l'arythmie. Dans certains cas, le défibrillateur peut confondre une arythmie auriculaire bénigne ou une accélération physiologique du rythme avec un trouble du rythme ventriculaire et délivrer un ou plusieurs chocs inappropriés. Environ un quart des porteurs de défibrillateurs implantés pour des pathologies génétiques cardiaques reçoivent de tels chocs qui sont extrêmement douloureux. Il en résulte souvent des conséquences psychologiques majeures. Par ailleurs, le bénéfice du défibrillateur est extrêmement difficile à quantifier car l'incidence réelle des arythmies ventriculaires n'est pas précisément connue.

Une approche visant à identifier des marqueurs de risque de mort subite par troubles du rythme ventriculaire permettrait de mieux sélectionner les candidats à l'implantation d'un défibrillateur.

Implantation préventive d'un *pacemaker* et réduction du risque de mort subite

Compte tenu du risque élevé de mort subite associé à la DM1, la prise en charge thérapeutique doit reposer sur une approche préventive, anticipant la survenue d'évènements cardiaques graves qui sont souvent inauguraux. Les troubles de conduction sévères étant considérés comme la principale cause de mort subite, la mesure la plus unanimement recommandée est l'implantation prophylactique d'un *pacemaker*. Cette approche a été retenue par les sociétés savantes cardiologiques nord-américaines pour tout patient atteint de DM1 présentant des anomalies de la conduction à l'ECG, même modérées, comme un BAV1 ou un bloc de branche.

L'ECG est l'examen de référence pour le dépistage des anomalies de la conduction. La valeur pronostique des troubles de conduction a été montrée, mais leur valeur prédictive pour la mort subite est faible : seuls 15% des patients ayant des intervalles PR > 240 Ms et/ou QRS > 120 Ms (ou un antécédent de fibrillation auriculaire) décéderont de mort subite dans les 5 ans suivants. Outil précieux pour le *screening* de larges populations, l'ECG n'est pas suffisant pour identifier les patients à haut risque devant bénéficier de l'implantation d'un *pacemaker*. Chez les patients ayant des troubles de conduction à l'ECG, la seule approche scientifiquement validée repose sur l'exploration électrophysiologique. Une étude française a montré que les patients ayant des anomalies de la conduction à l'ECG (PR > 200 Ms ou QRS > 100 Ms) et un bloc infrahisien défini par un intervalle HV > 70 Ms à l'exploration électrophysiologique avaient un risque très élevé de développer des troubles de conduction sévères potentiellement pourvoyeurs de mort subite. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse : les données relatives à la prise en charge cardiologique des 914 patients ayant consulté entre 2000 et 2010 dans le Centre de Référence de la Pitié Salpêtrière ont été recueillies dans un registre rétrospectif. Le pronostic des patients ayant des troubles de conduction à l'ECG a été comparé en fonction de la prise en charge : soit uniquement basée sur une surveillance annuelle de l'ECG, soit associée à une exploration électrophysiologique avec implantation prophylactique d'un *pacemaker* si l'intervalle HV était > 70 Ms. Les patients explorés de manière « invasive » ont un risque de mort subite significativement plus faible, la mortalité globale est réduite, y compris en intégrant les facteurs confondants potentiels.

REFERENCES

- Mathieu J. *et al*, *Neurology*, 1999, 52 : 1658-62
 Groh W.J. *et al*, *N Engl J Med*, 2008, 358 : 2688-97
 Lazarus A. *et al*, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 : 1645-52

Formes pédiatriques de la DM1 : des dysfonctionnements neurocognitifs

NATHALIE ANGEARD

Dans la forme congénitale de la dystrophie myotonique de Steinert (DM1), le retard mental est fréquent et souvent sévère. Dans la forme infantile, l'échec ou les difficultés scolaires sont au premier plan et considérés comme un des signes d'appel. Au demeurant, face à l'hétérogénéité clinique de ces formes pédiatriques, le degré et la nature des dysfonctionnements neurocognitifs sont difficiles à pronostiquer. Il apparaît donc primordial, non seulement d'objectiver les troubles par une évaluation neuropsychologique spécifique, mais aussi de mettre en place, précocement, une prise en charge axée sur l'élaboration de stratégies compensatoires.

Les formes pédiatriques de la dystrophie myotonique de Steinert (DM1), formes congénitale et infantile, sont habituellement distinguées selon l'âge d'apparition, la sévérité des premiers signes et le degré d'atteinte cognitive (Harley *et al*, 1993). Néanmoins, l'expérience clinique démontre que loin d'être mutuellement exclusives (forme congénitale *versus* forme infantile), il existerait plutôt un continuum (Ekström *et al*, 2009) entre ces formes (formes intermédiaires). Devant l'hétérogénéité de la symptomatologie au sein même de cette population pédiatrique, il demeure délicat de prédire, au niveau individuel, le degré et la nature des retentissements neurocognitifs (Angeard *et al*, 2007).

Forme congénitale : un retard des acquisitions

La forme congénitale est la présentation clinique de la DM1 la plus sévère, non seulement dans une perspective musculaire, cardiaque et respiratoire, mais aussi en raison du degré d'atteinte intellectuelle. Le retard mental est fréquent et souvent sévère sans notion de dégradation cognitive au cours du développement. Généralement, un délai des acquisitions psychomotrices (âge de la marche), langagières (retard de parole, construction syntaxique) et sociales est observé. Des troubles de la communication et des stéréotypies, pouvant évoquer un trouble du spectre autistique, ont été récemment rapportés (Ekström *et al*, 2009). Cependant, l'expérience clinique souligne une évolution souvent favorable avec une acquisition décalée mais progressive des habiletés sociales (Douniol *et al*, 2009).

Forme infantile : des troubles cognitifs spécifiques

Dans la forme infantile, alors que les manifestations somatiques peuvent être inexistantes ou relativement discrètes, l'échec ou les difficultés scolaires

sont extrêmement fréquents et considérés comme un des signes d'appel lors des consultations (Angeard-Durand *et al*, 2004). La maladie peut ainsi être révélée au sein de la famille par les difficultés scolaires de l'enfant.

Sur le plan de l'efficacité intellectuelle, deux types de profil semblent se distinguer. Le premier correspond à des enfants présentant des déficits cognitifs diffus et homogènes touchant à la fois la sphère verbale et non-verbale. Ces déficits les situent à environ moins deux déviations standard (-2DS) de la population générale. Pour la plupart d'entre eux, une transmission d'origine maternelle et un nombre de répétitions du triplet CTG élevé sont retrouvés.

Le deuxième profil concerne les sujets porteurs d'une expansion CTG de plus petite taille. Chez ces jeunes patients, les scores d'intelligence globale (QIT) sont normaux ou subnormaux. Il existe une différence significative entre les capacités verbales (QIV), relativement préservées et les capacités non verbales (QIP) nettement plus déficitaires. Pour la majorité de ces enfants, le mode de transmission est paternel (Angeard *et al*, 2007).

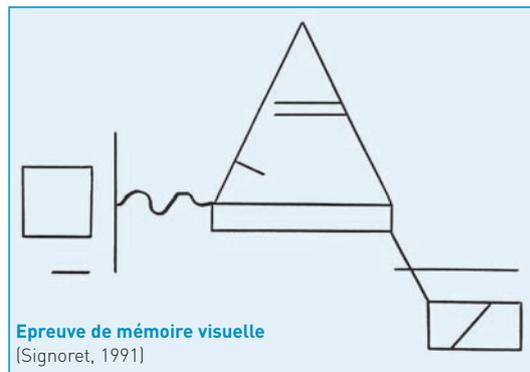
Comme précédemment souligné, les difficultés d'apprentissage sont souvent au premier plan. Une étude récente de Cohen *et al*, portant sur le langage écrit, a mis en évidence des troubles de la lecture chez 63 à 84% des sujets qu'il y ait ou non un retard mental associé. Plus spécifiquement, l'analyse des résultats a montré que la compréhension de textes par les sujets n'était pas liée à la complexité du document mais à sa longueur. Ceci met en avant une possible fragilité des processus attentionnels et de la mémoire de travail.

La fatigue et la somnolence excessive diurne apparaissent, en effet, comme des signes cliniques prédominants chez l'enfant ou l'adolescent ainsi

Nathalie Angeard
Psychologue,
Neuropsychologue,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
U663, Inserm et Université
Paris Descartes,
Boulogne-Billancourt
nathalie.angeard@
parisdescartes.fr

que chez l'adulte. Des plaintes liées à la fatigue sont d'ailleurs rapportées chez environ 80% des enfants (de Die Smulders, 2004). La lenteur de traitement et d'exécution, les difficultés à terminer le travail scolaire dans le temps imparti sont également retrouvées chez près de 70% des sujets. Quera-Salva *et al* ont rapporté une plainte liée à la fatigue chez 76% des jeunes patients et une somnolence chez 52% d'entre eux. En outre, l'examen polysomnographique a montré des anomalies du sommeil chez 66% des sujets, 29% présentant des apnées du sommeil, 38% des mouvements périodiques des membres.

Récemment, l'évaluation des capacités mnésiques a souligné une différence selon la nature (verbale *versus* visuelle) des informations à traiter. Ainsi, les enfants et les adolescents présentent de bonnes capacités d'apprentissage ou de récupération d'une liste de mots ou d'une histoire (mémoire sémantique et épisodique) en mémoire à long terme.



A l'inverse, ils se montrent moins performants lorsqu'il s'agit de ré-évoquer une figure géométrique même après un court délai. Néanmoins, il n'est pas noté de majoration du déficit malgré une augmentation de la période de rétention. Ceci laisse penser que les informations visuo-spatiales correctement encodées sont stockées et récupérées sans difficulté (Angeard *et al*, 2011).

Utiliser les capacités verbales pour pallier les fonctions déficitaires

Concernant les enfants ou adolescents présentant la forme infantile de la DM1 sans retard mental, un certain nombre d'éléments semble aller dans le sens d'une atteinte sélective des capacités visuo-spatiales/visuo-constructives, de la planification et des processus attentionnels (le lien avec la somnolence reste à établir) (Angeard *et al*, 2011). Ces fonctions sont sous-tendues par des réseaux impliquant notamment les régions fronto-pariétales. La maturation de ces circuits se poursuit tout au long du développement pour atteindre sa structure et son organisation fonctionnelle définitive à la fin de l'adolescence.

L'objectivation des troubles par une évaluation neuropsychologique spécifique et la mise en œuvre de prises en charge pédagogiques et rééducatives précoces, axées sur l'élaboration de stratégies compensatoires paraissent primordiales. Ainsi, en fonction des difficultés de l'enfant, une remédiation des troubles pratico-spatiaux ou exécutifs avec un ergothérapeute peut être proposée (examen neuro-visuel préconisé au préalable). Les capacités verbales (production, abstraction ou mémorisation) étant généralement préservées, il s'agira de s'appuyer sur celles-ci pour pallier les fonctions déficitaires. Le langage pourra notamment être utilisé comme support à l'encodage et à l'intégration d'informations visuo-spatiales/visuoconstructives (géométrie, graphique, dessin, tableau à double entrée...) et comme guidage et régulateur de l'action. Il s'agira alors d'apprendre à verbaliser la décomposition de l'objectif final en étapes intermédiaires auxquelles vont être associées les conditions de réalisation, d'évaluation et de contrôle.

Néanmoins, du fait d'une vitesse de traitement quelquefois allongée, il paraît nécessaire de ne pas surcharger la boucle phonologique. Un découpage en unités comportant un nombre limité d'informations verbales semble préférable.

REFERENCES

Angeard N. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2007, 17 : 451-58
 Angeard N. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(7) : 468-76
 Angeard-Durand N. *et al*, *Neuropsychiatr Enf*, 2004, 52 : 175-80
 Cohen D. *et al*, *J Neurolinguistic*, 2006, 19(6) : 455-65
 de Die-Smulders C., in Harper P.S. *et al*, "Myotonic dystrophy: pre-

sent management, future therapy", Oxford University Press, 2004, p 162-75
 Douniol M. *et al*, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 18(12) : 705-15
 Ekström A.B. *et al*, *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51 : 982-90
 Harley H.G. *et al*, *Am J Hum Genet*, 1993, 52(6) : 1164-7
 Quera-Salva M.A. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2006, 16 : 564-70

Grossesse et maternité dans les MNM : un accompagnement médico-social exigeant

BRUNO EYMARD, MICHÈLE MAYER

Chez une jeune femme atteinte d'une maladie neuromusculaire ayant un désir d'enfant, une prise en charge pluridisciplinaire très en amont de la décision de grossesse, au cours de celle-ci et après l'accouchement s'avère indispensable. Elle doit être effectuée en milieu spécialisé et être personnalisée compte tenu des risques encourus par la mère et l'enfant à naître. Pour palier au mieux les difficultés induites, un suivi social doit accompagner cette démarche de grossesse/maternité/parentalité.

Dans les maladies neuromusculaires (MNM), grossesse, maternité et parentalité constituent une problématique globale, riche en questionnement. Face à une jeune femme atteinte d'une MNM exprimant un désir de maternité, la 1^{re} interrogation est celle de la fécondité : quel est le retentissement de la pathologie sur celle-ci ? Dans la dystrophie musculaire myotonique de Steinert, par exemple, la fertilité est souvent réduite.

La 2^e question porte sur la grossesse elle-même : est-elle possible ? est-elle raisonnable ? En effet, quelles seront les conséquences de la grossesse non seulement pour la mère mais aussi pour l'enfant ? Chez la mère, les complications sont variables, liées à une modification de l'évolution de la maladie sous-jacente. L'état des patientes atteintes de myasthénie peut s'aggraver au cours de la grossesse ou après. Dans le cas d'une dystrophie musculaire, d'une polymyosite, d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth, il existe également une tendance à l'aggravation. Outre le risque de transmission de la maladie génétique, l'état clinique, respiratoire, orthopédique de la mère peut avoir une répercussion sur le développement de l'enfant et le terme de la grossesse.

La 3^e question à aborder concerne la prise en charge de l'enfant après l'accouchement. La diminution des capacités motrices de la mère constitue un obstacle pour assumer cette prise en charge. L'expérience montre que la naissance procure, certes, une grande joie mais qu'en même temps, elle est très difficile à vivre au quotidien.

Pour assurer le développement et l'éducation de l'enfant, une implication de la famille proche et l'intervention d'acteurs médico-sociaux s'avèrent nécessaires.

Ces difficultés peuvent provoquer l'ébranlement de la structure familiale aboutissant à une éventuelle « explosion » du couple.

Myasthénie et maternité : risques pour la mère et l'enfant ?

La myasthénie auto-immune (présence d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine ou anti-RACH dans 85% des cas) est une maladie acquise. Elle n'est pas génétiquement transmissible à la descendance. Elle résulte d'un défaut de transmission au niveau de la jonction neuromusculaire et se traduit par une fatigabilité et une faiblesse musculaire, d'intensité et de durée variables, majorées par l'effort et le stress. Elle se caractérise par une atteinte des membres, de l'appareil oculaire (ptosis, diplopie), de la déglutition (troubles de déglutition) et de l'appareil respiratoire (insuffisance respiratoire pouvant se décompenser lors des crises myasthéniques). Chez les femmes, la myasthénie apparaît le plus souvent entre 20 et 40 ans, sous des formes très différentes d'une personne à l'autre. Elle évolue par poussées (gravité maximale dans les 3 à 5 premières années) entrecoupées de périodes de rémission imprévisibles. Les traitements actuels, efficaces sont basés sur les anticholinestérasiques, la thymectomie, les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

Chez une femme jeune, il n'y a pas de retentissement sur la fécondité. Pendant la grossesse, la myasthénie peut s'aggraver notamment au premier trimestre, lors de l'accouchement et du post-partum (environ trois semaines). Le risque d'aggravation est plus important lorsque la maladie est apparue récemment ou qu'elle n'est pas encore équilibrée. La grossesse peut aussi être un facteur déclenchant de la maladie. Au demeurant, elle peut ne pas changer l'évolution voire améliorer la symptomatologie. Un syndrome myasthénique transitoire (quelques jours à 3 mois) peut survenir chez le nouveau-né d'une mère atteinte de myasthénie auto-immune (10 à 15% des enfants). Cette myasthénie néonatale, due au transfert passif mère-enfant des anticorps anti-RACH (exceptionnellement anti-MuSK), débute

Bruno Eymard
PU-PH, APHP,
Centre de Référence
de Pathologie
Neuromusculaire
Paris-Est,
Institut de Myologie,
GH Pitié-Salpêtrière,
Paris
anne-marie.maronne@
psl.aphp.fr
Michèle Mayer
PH, APHP,
Neuropédiatrie
et Pathologie du
développement,
Hôpital Armand-
Trousseau, Paris
labo.mayer@trs.aphp.fr

dès la naissance, éventuellement dans les 3 jours qui suivent. Elle se manifeste par une hypotonie, des troubles de la succion et un cri faible. Il existe un risque de détresse respiratoire et/ou de fausses routes

Grossesse, parentalité et pédiatrie

Le (neuro)pédiatre est au cœur du maillage étroit constitué par l'obstétrique, la néonatalogie, la génétique et la médecine d'adultes. En effet, l'interrogation sur la possibilité d'une grossesse s'avère précoce chez la fillette atteinte d'une maladie neuromusculaire (MNM) et chez ses parents. Ainsi, les pédiatres sont souvent les premiers à recevoir ou à solliciter leur questionnement. Par ailleurs, la survenue d'une grossesse chez une femme symptomatique ou non a obligatoirement un retentissement sur le vécu et le suivi de son enfant atteint de MNM.

surtout en cas de diagnostic non établi. Elle évolue favorablement vers la guérison sans séquelle. Beaucoup plus rares que les formes néonatales communes, des formes fœtales peuvent être observées. Sévères et récidivantes, elles se caractérisent par un syndrome d'immobilité fœtale et le risque d'une évolution prolongée avec séquelles, notamment en cas d'arthrogrypose. Elles surviennent chez un nouveau-né d'une mère myasthénique souvent peu atteinte voire asymptomatique ou encore ayant fait des avortements tardifs répétés. La survenue fœtale du syndrome myasthénique s'explique par la présence d'anticorps anti-RACH dirigés contre la sous-unité fœtale gamma

exprimée chez le fœtus jusqu'à la 32^e semaine.

Il n'y a pas de corrélation entre la gravité de la myasthénie maternelle et l'état du nouveau-né. Au demeurant, il faut être particulièrement vigilant si : maladie de la mère récente, sévère ou mal équilibrée par le traitement ; taux élevé d'anticorps anti-RACH ; antécédents d'avortements tardifs à répétition.

Myasthénie et grossesse : prise en charge en milieu spécialisé

Avant de donner le « feu vert » pour une grossesse à une patiente atteinte de myasthénie, plusieurs conditions sont à respecter. Le recul par rapport au début de la maladie doit être suffisant, à savoir que l'état de la future mère doit être stable depuis plus d'un an. Il faut que la myasthénie soit bien équilibrée par un traitement adapté (thymectomie, anticholinestérasiques, corticoïdes, immunoglobulines si besoin). Par ailleurs, traiter la mère permet de contrôler la transmission des anticorps à l'enfant et ainsi de prévenir l'apparition d'une forme néonatale sévère.

Même si rien ne permet de prévoir avec certitude quelle sera l'évolution de la maladie lors de la grossesse, une femme enceinte atteinte de myasthénie doit être suivie, de préférence, dans un centre de référence ou de compétence spécialisé en maladies neuromusculaires. L'équipe pluridisciplinaire (obstétricien, neurologue, pédiatre, anesthésiste réanimateur) y assure une prise en charge optimale pendant la grossesse (adaptation du traitement selon l'évolu-

tion des symptômes, dépistage d'un hydramnios, d'une mobilité fœtale réduite...). Il faut aussi prévoir l'accouchement dans une maternité possédant un service de réanimation néonatale en raison des risques encourus pour le nouveau-né.

MNM, grossesse et maternité : suivi pluridisciplinaire primordial

Dans les maladies neuromusculaires, grossesse, maternité et parentalité nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

Celle-ci est essentielle et doit être initiée très en amont de la décision de grossesse.

En effet chez une femme atteinte d'une MNM ayant un désir d'enfant, un bilan exhaustif doit être effectué. Les objectifs sont d'obtenir un compte rendu précis de la pathologie (signes cliniques et évolutivité), d'estimer l'importance des rétractions, de la scoliose et de la faiblesse musculaire et d'évaluer le degré de l'atteinte cardiaque et de l'atteinte respiratoire (capacité vitale, si nécessaire gaz du sang, polysomnographie). Les traitements en cours et leurs indications au cours de la grossesse sont aussi à prendre en compte. De plus, le retentissement de la grossesse sur l'état maternel (éventuelles complications respiratoires et/ou cardiaques) et sur l'enfant est à considérer.

Pour les maladies génétiquement transmissibles, un bilan génétique s'impose. Envisager une grossesse implique de connaître le diagnostic exact de la pathologie. Celui-ci permet un conseil génétique précis. Il faut savoir qu'une même présentation clinique peut engendrer un conseil génétique complètement différent. Ainsi pour deux jeunes femmes présentant un tableau de dystrophie musculaire des ceintures apparemment semblable, l'une porteuse symptomatique de la mutation de la dystrophie musculaire de Duchenne (transmission liée à l'X) et l'autre atteinte d'une alpha-sarcoglycanopathie (transmission autosomique récessive), le risque de transmission est complètement différent. Dans le cas de la femme transmettrice de DMD, le risque ne concerne que les garçons et est de 50%, par contre dans le cas de la femme présentant l'alpha-sarcoglycanopathie, le risque pour la descendance de manifester la maladie est nul en dehors d'un mariage consanguin. C'est aussi à la consultation de conseil génétique que la possibilité d'un diagnostic prénatal est discutée.

La prise en charge pluridisciplinaire inclut un bilan psychologique visant à apprécier les motivations, les espoirs et les craintes des futurs mère et père. Enfin, un bilan et un accompagnement social sont nécessaires avant, pendant et après la grossesse.

Pour en savoir plus

Norwood F,
Rudnik-Schöneborn S,
179th ENMC international
workshop : Pregnancy
in women with
neuromuscular disorders,
Neuromuscul Disord
(2011), doi:10.1016/j.nmd.
2011.05.009

Iconographie

© zven0/FOTOLIA.COM

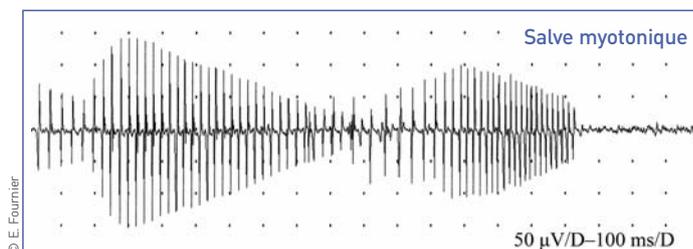
Diagnostic électromyographique des canalopathies musculaires

EMMANUEL FOURNIER

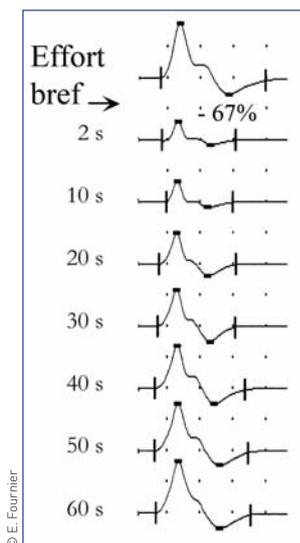
Dans le cadre du diagnostic électromyographique des canalopathies musculaires, les différents tests de provocation permettent d'objectiver des anomalies et de reconnaître cinq types électrophysiologiques principaux. Ceux-ci guident le diagnostic génétique vers des groupes de mutations à effets voisins.

Le diagnostic électromyographique des canalopathies musculaires repose :

- sur la recherche de « salves myotoniques » à l'aiguille dans les muscles deltoïde, extenseur commun des doigts, 1^{er} interosseux dorsal et jambier antérieur,



- mais surtout sur la mise en œuvre de tests de provocation (effort bref répété, refroidissement, effort long) avec enregistrement de surface de la réponse des muscles hypothénariens (*abductor digiti minimi* ou ADM) après stimulation supramaximale du nerf cubital (ulnaire) au poignet.



Ces tests « protocolisés » visent à provoquer des « décréments d'amplitude et de surface » des réponses motrices (traduisant un certain degré d'inexcitabilité musculaire et de paralysie induites) et/ou l'apparition de « réponses motrices répétitives » (témoignant d'une hyperexcitabilité membranaire et d'une raideur).

Test d'effort bref répété

Après enregistrement d'une réponse pré-exercice, le patient est invité à contracter le muscle enregistré aussi fort que possible pendant une durée de 10 secondes. Cet effort bref est répété trois fois à une minute d'intervalle. À la fin de chaque exercice, la

réponse motrice est ré-enregistrée immédiatement après l'arrêt de l'effort, puis régulièrement toutes les 10 sec pendant les 50 sec d'intervalle entre deux efforts.

Devant un tableau clinique caractérisé par une raideur ou une myotonie sans épisodes paralytiques, l'examen peut se limiter au test d'effort bref à température ambiante. Ce test est repris au froid en cas de négativité, suivi d'une recherche de salves myotoniques à l'aiguille.

Test de refroidissement et d'effort bref répété au froid

Si le test d'effort bref répété s'avère négatif à température ambiante, il est nécessaire de le reprendre après l'avoir sensibilisé par un refroidissement.

La méthode la plus simple est de mouler un sac de glace étanche autour du bord cubital de la main, de façon à recouvrir le muscle *abductor digiti minimi* enregistré. L'effet du froid se marque par une augmentation progressive de la durée de la réponse motrice, enregistrée toutes les minutes pendant 5-7 min. On pratique alors un test d'effort bref répété au froid, de la même façon qu'à température ambiante (3 efforts de 10 sec espacés de 1 minute), sac de glace maintenu sur le muscle.

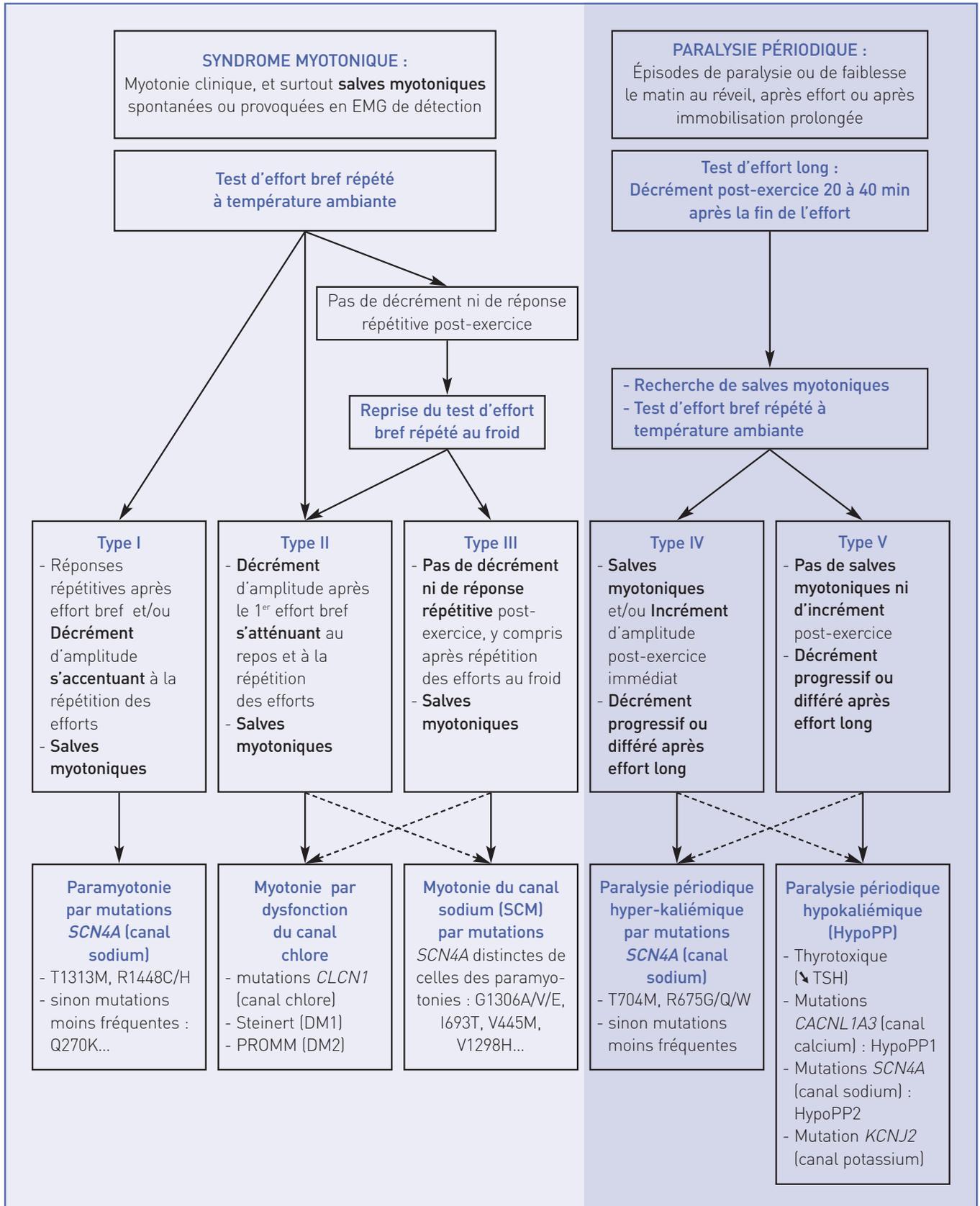
Test d'effort long

Si l'interrogatoire fait apparaître la notion d'épisodes de paralysie matinale au réveil ou d'accès de faiblesse provoqués par l'effort ou le repos prolongé, le protocole doit inclure un test d'effort long. Celui-ci est effectué sur la main controlatérale.

Après enregistrement d'une réponse motrice pré-exercice, le patient effectue une contraction musculaire de 5 min, avec de brefs repos de 2-3 sec toutes les 45 sec.

La réponse motrice est ensuite ré-enregistrée immédiatement après l'arrêt de l'effort, puis régulièrement toutes les minutes pendant 5 min et enfin toutes les 5 min pendant 40 min de repos.

Emmanuel Fournier
 PU-PH, UPMC,
 Département de
 Neurophysiologie clinique,
 Groupe hospitalier
 Pitié-Salpêtrière, Paris
 emmanuel.fournier@upmc.fr



Myopathies à bâtonnets : variabilité clinique et grande hétérogénéité génétique

NORMA BEATRIZ ROMERO

Les myopathies congénitales constituent un groupe hétérogène de maladies musculaires génétiques définies par l'existence d'anomalies de structure du muscle squelettique. Caractérisée par la présence de petites inclusions appelées « rods », en forme de bâtonnets, dans la fibre musculaire, la *nemaline myopathy* ou myopathie à bâtonnets appartient au vaste groupe des myopathies congénitales avec inclusions protéiques. Il s'agit d'une entité génétiquement très disparate chez laquelle les principaux gènes responsables identifiés, à ce jour, codent des protéines des filaments fins sarcomériques. Toutefois, seulement 50% des cas répertoriés sont associés à des gènes actuellement connus (*ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *CFL2* et *KBTBD13*). Ceci laisse entrevoir de nouvelles découvertes dans ce fascinant champ de recherche toujours en évolution.

Il y a aujourd'hui presque un demi-siècle qu'a été décrite, par deux groupes distincts (Shy *et al*, 1963 ; Conen *et al*, 1963), une nouvelle forme de myopathie congénitale caractérisée par la présence, dans le sarcoplasme des fibres musculaires, d'inclusions bien distinctes en forme de « rods » ou bâtonnets disposées en palissade ou en torsade. Ces inclusions formaient au trichrome de Gomori des amas rouges, fuchsinophiles d'allure vermiculaire à la périphérie des fibres, d'où le nom de *nemaline myopathy* proposé par Shy et collaborateurs. Les premiers examens en microscopie électronique ont aussitôt montré la parenté entre la structure de ces inclusions et celle des stries Z des myofibrilles. Le nombre d'observations similaires s'est très rapidement accru et le caractère souvent familial de l'affection est apparu. De plus au fur et à mesure de la description de nouveaux cas, un large éventail de présentations cliniques a été solidement démontré (Fardeau et Tomé, 1994 ; North, 2004).

Parallèlement, il a été très vite mis en évidence que la présence de bâtonnets n'était pas spécifique de cette affection congénitale, des inclusions similaires pouvant être rencontrées dans des affections aussi diverses que les ténotomies, les polymyosites ou les myopathies hypothyroïdiennes. Le diagnostic de *nemaline myopathy* ne pouvait donc être établi en absence d'un tableau clinique caractéristique de myopathie congénitale.

Dans les formes familiales, le premier *locus* a été identifié sur le chromosome 15, dans une forme de transmission dominante, par Nigel Laing et collaborateurs en 1995. Le gène responsable codait l'alpha-tropomyosine lente (Laing, 1995). Pour les formes de transmission récessive, une

localisation sur le chromosome 2 fut établie par Carina Wallgren-Pettersson et collaborateurs grâce à une large coopération internationale. Le gène en cause codait une protéine géante sarcomérique, la nébuline (Pelin, 1999).

Depuis, le nombre de gènes impliqués dans ce type de myopathie a encore augmenté. Sept gènes ont aujourd'hui été identifiés, mais un pourcentage important de ces myopathies n'a toujours pas été caractérisé au niveau moléculaire.

Il faut rappeler le rôle majeur que Nigel Laing et Carina Wallgren-Pettersson ont joué au cours des dernières années dans le développement des connaissances des *nemaline myopathies*. De multiples échanges entre les différents groupes de médecins et chercheurs travaillant dans ce domaine ont aussi résolument contribué à l'avancée de la recherche. Cette collaboration a été soutenue par les réunions organisées sous l'égide de l'ENMC (*European Neuromuscular Centre - International Consortium*).

Quant aux myopathies à bâtonnets d'origine non génétique, elles forment un contingent important des « myopathies à bâtonnets » de survenue tardive (*late-onset rod myopathy*) et entrent dans le cadre des atteintes auto-immunes. Il est remarquable qu'elles soient éventuellement accessibles à la thérapeutique.

Un large éventail clinique

Les caractéristiques cliniques fondamentales des *nemaline myopathies* sont la faiblesse musculaire, l'hypotonie, le retard des acquisitions motrices et l'absence ou la forte diminution des réflexes ostéo-tendineux. Il peut exister une considérable variation

Norma Beatriz Romero
Unité de Morphologie
Neuromusculaire,
Institut de Myologie,
UPMC Paris 6 UM74,
Inserm UMRS 974,
CNRS UMR 7215,
GHU Pitié-Salpêtrière,
Paris
Professeur *Honoris Causa*
Université UCC, Córdoba,
Argentine
nb.romero@
institut-myologie.org

intrafamiliale de l'évolution et du pronostic de la maladie.

Dans les formes congénitales, le visage est souvent allongé, impassible ou très peu expressif, avec une bouche entrouverte, un palais ogival et une rétrognathie (fig. 1a). Même si la faiblesse musculaire du visage est habituellement plus importante, les fléchisseurs du cou et les muscles proximaux des quatre membres sont également touchés. Chez certains patients, les muscles distaux sont aussi atteints. Un retard dans les acquisitions motrices est généralement observé. Ces enfants ont par ailleurs un développement intellectuel normal. Des problèmes respiratoires, secondaires à une importante atteinte du diaphragme et des muscles intercostaux, sont couramment notés. Des troubles de mastication et de déglutition, une salivation abondante et une dysarthrie sont des symptômes fréquents chez les tout-petits. Les muscles extra-oculaires sont classiquement respectés. La présence d'une atteinte



© Pr Ana Lia Taratuto (Buenos Aires)

Figures 1

Patients atteints de nemaline myopathy avec des mutations du gène ACTA1.

a) Forme intermédiaire avec visage allongé caractéristique et très peu expressif, bouche entrouverte et palais ogival (Analyse moléculaire Pr Nigel Laing, Perth).

b) Forme congénitale sévère avec faiblesse musculaire généralisée, assistance respiratoire mécanique dès la naissance et arthrogrypose multiple (Analyse moléculaire Pr Joël Lunardi et Dr Nicole Monnier, Grenoble).

cardiaque est plutôt rare (Ryan, 2001 ; Bertini, 2005). Selon l'âge d'apparition et la gravité de l'atteinte motrice et respiratoire, il existe plusieurs formes de *nemaline myopathy* : forme congénitale « néonatale sévère », fréquemment associée à une arthrogrypose ; forme congénitale « intermédiaire » ; forme congénitale « typique » et forme modérée apparaissant dans l'enfance. La forme « Amish » est une myopathie sévère, uniquement observée au sein de ce groupe ethnique.

• La forme congénitale « typique » est le phénotype clinique le plus fréquent (presque 50% des cas

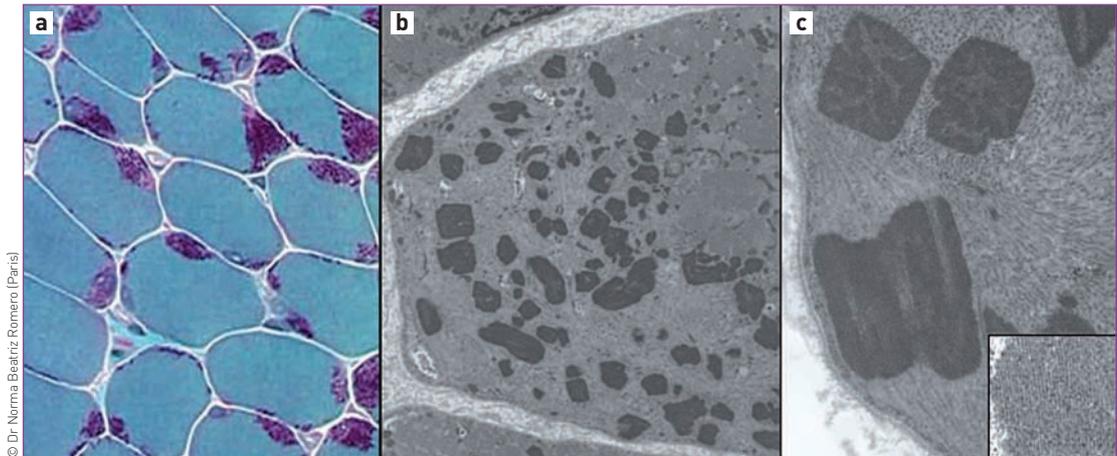


© Dr Soledad Monges (Buenos Aires)

répertoriés). La symptomatologie apparaît dans la période néonatale ou dans la première année de vie : hypotonie, faciès allongé, faiblesse musculaire et difficultés d'alimentation. Les mouvements antigravitationnels spontanés sont présents. L'atteinte respiratoire est plus ou moins importante. Si la faiblesse des muscles respiratoires est habituelle, elle peut être infra-clinique se manifestant par une hypoventilation nocturne insidieuse ou des infections des voies respiratoires. L'atteinte motrice est stable ou très lentement progressive. La faiblesse musculaire est proximale, mais une participation distale peut, chez certains sujets, être associée. Parfois, les patients présentent une faiblesse distale et proximale précoce. La survenue d'une scoliose est très fréquente.

• Une forme congénitale « intermédiaire » est présente dans environ 20% des cas. Concernant la gravité de la maladie à la naissance et du pronostic à long terme, elle se situe entre la forme congénitale sévère et la forme congénitale « typique ». Le développement précoce de rétractions péri-articulaires est caractéristique de cette forme. Les enfants ont des mouvements antigravitationnels et une respiration spontanée à la naissance. Cependant, ils sont inclus dans ce sous-groupe lorsque la faiblesse musculaire empêche les acquisitions motrices ou entraîne l'utilisation d'un fauteuil roulant et une assistance ventilatoire au début de la 2^e décennie de la vie. De ce fait, la distinction entre les formes congénitale « intermédiaire » et congénitale « typique » n'est possible qu'en fonction de l'âge et de l'évolution clinique.

• La forme congénitale « néonatale sévère » correspondant à environ un sixième des cas signalés, pourrait être sous-évaluée à cause de la complexité du diagnostic dans la période néonatale. A la naissance, les nouveau-nés présentent une faiblesse musculaire et une hypotonie sévères, peu de mouvements spontanés, des difficultés de succion et de déglutition, un reflux gastro-oesophagien et une insuffisance respiratoire sévère nécessitant une assistance respiratoire permanente. Un hydramnios et une diminution des mouvements du fœtus ou même une akinésie fœtale et des contractures multiples ont été décrits. Une arthrogrypose congénitale n'est pas rare dans cette forme sévère de *nemaline myopathy* (fig. 1b). Une mortalité précoce est fréquente, consécutive à une insuffisance respiratoire ou à une pneumonie par aspiration. Cependant malgré une faiblesse musculaire généralisée et une insuffisance respiratoire dès la naissance, certains patients peuvent survivre à long terme et ce, grâce à une prise en charge adaptée et bien suivie.



© Dr Norma Beatriz Romero [Paris]

Figure 2

Nemaline myopathy.

- a) Coupe au cryostat de muscle squelettique montrant les amas d'inclusions, *rods* ou bâtonnets, colorés en rouge, fuchsinophiles sur le cytoplasme bleu-vert des fibres musculaires (technique de trichrome de Gomori modifié).
- b) L'étude en microscopie électronique révèle de nombreux bâtonnets sous forme de structures allongées, optiquement denses dans les territoires sous-sarcolemmaux.
- c) A plus fort grossissement, les bâtonnets sont bien délimités, entourés d'un matériel finement filamenteux. Dans le petit encadré on observe, à très fort grossissement, un aspect quadrillé caractéristique des bâtonnets.

- Dans la forme d'apparition dans l'enfance, approximativement 12% des cas, le développement moteur est sensiblement normal durant la petite enfance. A la fin de la 1^{re} ou au début de la 2^e décennie, les enfants présentent une faiblesse musculaire distale et proximale lentement progressive. Il n'y a pas d'atteinte faciale, respiratoire ou cardiaque. Toutefois, le chevauchement entre ces différents groupes cliniques est réel et une distinction claire entre les différentes formes ne peut se faire que de façon rétrospective. Des adultes sont quelquefois reconnus comme ayant une *nemaline myopathy* dans le cadre de l'enquête familiale. Néanmoins, des patients dont la faiblesse musculaire est relativement discrète, malgré une apparition dans la petite enfance, peuvent être classés par erreur comme ayant une forme « adulte ».

Biopsie musculaire : présence de bâtonnets

En cas de myopathie congénitale, la biopsie musculaire doit être réalisée sur un muscle cliniquement atteint, de préférence le muscle deltoïde ou le quadriceps. Les muscles présentant une faiblesse au stade terminal doivent si possible être évités. Il est important de noter que des prélèvements musculaires effectués sur les muscles para-vertébraux, au cours d'une intervention chirurgicale pour scoliose par exemple, ne sont pas adaptés à l'étude morphologique dans un but diagnostique et ce, à cause de la présence de nombreuses altérations « secondaires » qui peuvent induire en erreur.

Le signe pathologique distinctif de la *nemaline myo-*

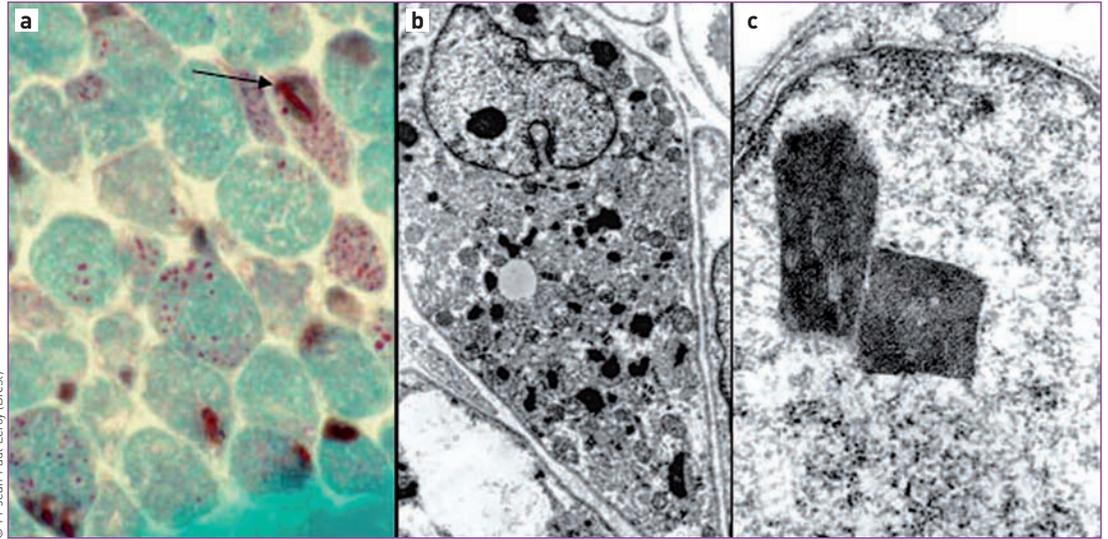
pathy est la présence d'inclusions, nommées « rods », « *nemaline bodies* » ou bâtonnets, dans le sarcoplasme des fibres musculaires squelettiques. Les bâtonnets sont peu visibles avec la coloration à l'hématoxyline-éosine. Cependant avec la coloration au trichrome de Gomori modifiée, ils apparaissent comme des structures rouges, fuchsinophiles, avec des bords nets sur le fond myofibrillaire bleu-vert des fibres musculaires (fig. 2). La distribution des bâtonnets peut être aléatoire dans le cytoplasme de la fibre musculaire, mais ils montrent volontiers une tendance à se grouper en amas ou « *clusters* » sous le sarcolemme et/ou autour des noyaux. La proportion de fibres contenant des bâtonnets varie d'un individu à l'autre et de muscle à muscle. A l'heure actuelle, il n'existe aucune corrélation définie entre le nombre de bâtonnets et l'âge d'apparition de la myopathie et/ou sa gravité. Toutefois, chez certains patients, notamment chez les nouveau-nés et les nourrissons, les bâtonnets peuvent ne pas être clairement identifiés lors d'une première biopsie, en particulier en histo-enzymologie. Et ce, indépendamment de la gravité des manifestations cliniques. Le diagnostic peut donc être retardé jusqu'à ce que la biopsie musculaire soit répétée sur un autre territoire ou qu'une étude approfondie en microscopie électronique puisse être réalisée.

Alors que les bâtonnets s'observent habituellement dans le sarcoplasme de la fibre musculaire, des inclusions intranucléaires ont été observées, en particulier dans des formes de myopathie néonatale grave. Les bâtonnets intranucléaires ont, le plus

Figure 3

Nemaline myopathy avec des bâtonnets intranucléaires associée à une mutation du gène ACTA1.

- a) Coupe en cryostat de muscle squelettique montrant les bâtonnets dans le cytoplasme de manière diffuse et dans les noyaux.
 b) L'étude en microscopie électronique révèle de multiples petits bâtonnets optiquement denses distribués dans la fibre musculaire et à l'intérieur du noyau.
 c) Les bâtonnets intranucléaires à fort grossissement.



© Pr. Jean-Paul Leroy (Brest)

souvent, été trouvés chez les enfants porteurs d'une *nemaline myopathy* associée à des mutations du gène *ACTA1* (alpha-actine squelettique) (fig. 3). L'existence de ces bâtonnets intranucléaires n'est pas spécifique des *nemaline myopathies*, car leur présence a été notée dans des cas de myopathies myofibrillaires liées au gène *ZASP* (Olive, 2010).

En microscopie électronique, ils se présentent comme des structures opaques finement quadrillées, denses aux électrons, avec une périodicité caractéristique. Ils mesurent de 1 à 7µm de long et environ 0,3-3µm de large (Fardeau et Tomé, 1994 ; North, 2004). Ces inclusions apparaissent comme

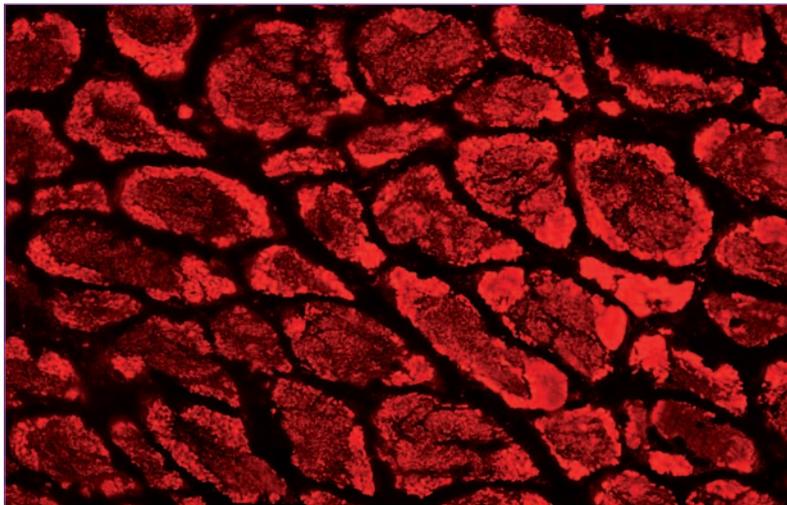
des « polymères latéraux » des stries Z. Ils sont en grande partie composés d'alpha-actinine pouvant aisément être révélée par immunofluorescence (fig. 4). En outre, les bâtonnets contiennent plusieurs autres protéines de la ligne Z, en particulier téléthoine, filamine, myotiline, myozénine et myopallidine. La prédominance des fibres de type 1 est une caractéristique commune des *nemaline myopathies*, une uniformité de type de fibres pouvant même être observée. Les bâtonnets peuvent se retrouver dans tous les types de fibres (type 1 ou 2). Celles contenant des bâtonnets sont souvent de petite taille. La prédominance des fibres de type 1 tend à devenir plus importante avec l'âge des patients. Elle est associée à une expression anormalement élevée de myosine foetale (habituellement non exprimée après l'âge de six mois) et à une co-expression de myosines rapide et lente dans certaines fibres musculaires (Ilkovski, 2001).

Il n'existe aucun modèle histologique d'orientation pour les différentes formes génétiquement identifiées de *nemaline myopathy*. Quelques indices morphologiques peuvent guider le dépistage en génétique moléculaire. La présence de très nombreux bâtonnets et une accumulation anormale de filaments fins d'actine associées à une importante désorganisation sarcomérique dans certaines fibres musculaires ou beaucoup plus rarement de *zebra bodies* sont observées chez les enfants ayant des mutations d'*ACTA1*. La protéine alpha-tropomyosine

Figure 4

Nemaline myopathy.

Coupe au cryostat de muscle squelettique montrant les amas de bâtonnets révélés par l'anticorps dirigé contre l'alpha-actinine, notamment dans les territoires sous-sarcolemmaux.

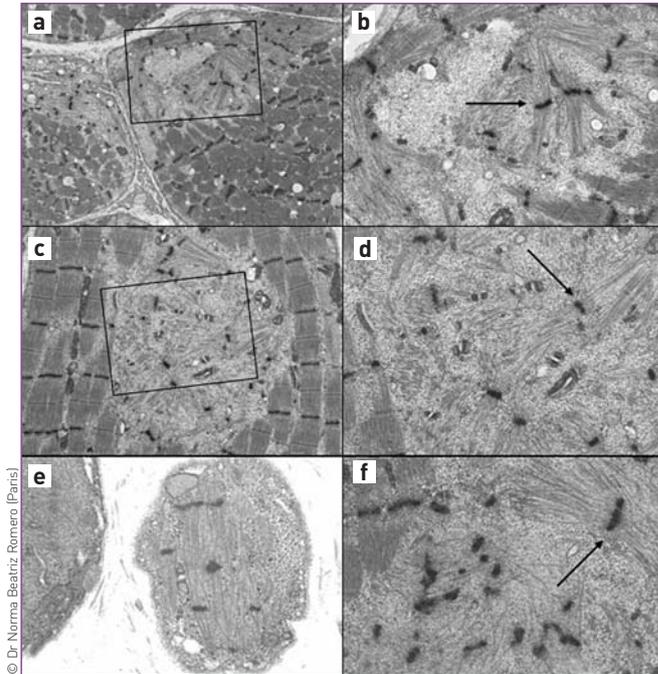


© Dr. Norma Beatriz Romero (Paris)

Figure 5

Coupes ultrafines de la biopsie musculaire de deux nouveau-nés non apparentés : anomalies retrouvées uniquement à l'analyse en microscopie électronique.

Chez le premier (a, b, c et d) et le deuxième patient (e et f), les caractéristiques morphologiques sont sensiblement identiques : présence de larges zones avec important remaniement de structure où se trouvent de petits segments de sarcomères entrecoupés, desquels partent des filaments fins raréfiés (évoquant l'aspect de « petits paillons ») et présence de nombreux *mini-rods*. L'étude en génétique moléculaire chez ces nouveau-nés a permis d'exclure les gènes *ACTA1-TPM2-TPM3-TNNT1* (Analyse moléculaire Pr Joël Lunardi et Dr Nicole Monnier, Grenoble).



© Dr Norma Beatriz Romero (Paris)

lente étant exprimée seulement dans les fibres de type 1, l'atrophie et les amas de bâtonnets apparaissent préférentiellement dans ces fibres chez les personnes ayant une mutation du gène *TPM3*.

Il faut souligner la difficulté à établir le diagnostic de *nemaline myopathy* lorsqu'une première étude histochemique ne montre pas clairement des amas de petites inclusions fuchsinophiles. Et ce, particulièrement dans les biopsies musculaires réalisées pendant la période néonatale. Seule l'étude en microscopie électronique permet de visualiser les particularités morphologiques chez certains nouveau-nés (fig. 6). Ces anomalies ultrastructurales sont caractérisées par l'existence de petits segments de sarcomères entrecoupés, desquels partent des filaments fins raréfiés et par la présence de nombreux « *mini-rods* » encastrés dans des zones relativement larges avec d'importants remaniements de structure (fig. 5). Ce modèle pathologique n'est pas associé à des mutations de gènes connus actuellement.

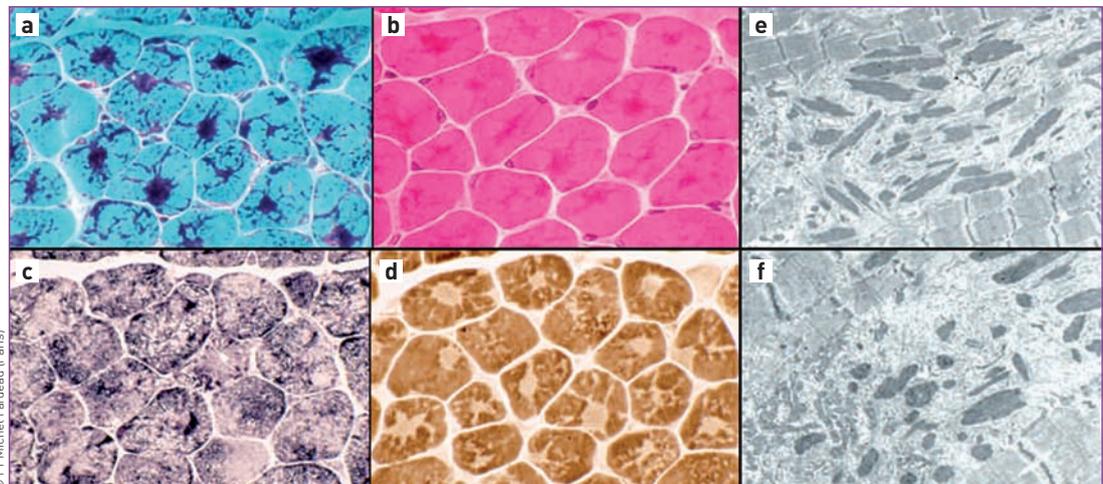
Nemaline myopathies génétiquement déterminées

Des anomalies de six gènes (*ACTA1, NEB, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2*) codant les protéines des filaments sarcomériques fins (respectivement alpha-actine squelettique, nébuline, alpha-tropomyosine lente, bêta-tropomyosine, troponine T lente et

Figure 6

Nemaline myopathy sans identification moléculaire dont les gènes *ACTA1, NEB, TPM2, TPM3, TNNT1, KBTBD13, RYR1* et *SEPN1* ont été formellement exclus.

Coupes sériées au cryostat de muscle squelettique montrant les amas de bâtonnets, régulièrement placés dans les zones centrales des fibres et de manière finement éparpillée dans le sarcoplasme, au trichrome de Gomori (a) et hématoxyline-éosine (b). Avec les techniques oxydatives, on observe de multiples irrégularités du réseau intermyofibrillaire (c). Sur l'ATPase myofibrillaire, ces mêmes zones sont dépourvues d'activité (d). L'analyse ultra-structurale met en évidence de nombreux bâtonnets allongés encastrés dans une zone largement remaniée (e), contenant de nombreux filaments fins, ainsi que du réticulum sarcoplasmique et de nombreuses mitochondries (f). Ce tableau pathologique particulier a été mentionné auparavant dans la littérature par le Pr Michel Fardeau, comme *Central-rod myopathy*. (Analyses moléculaires Pr Nigel Laing, Perth, Dr Carina Wallgren-Pettersson, Helsinki; Pr Joël Lunardi et Dr Nicole Monnier, Grenoble; Dr Pascale Richard, Paris; Dr Lev Goldfarb, Bethesda).



© Pr Michel Fardeau (Paris)

cofiline-2) sont à l'origine de la grande majorité des myopathies à bâtonnets génétiquement déterminées. Des mutations du gène *KBTBD13* codant une protéine de la famille BTB/Kelch (intervenant entre autre dans la régulation de la transcription génique) ont été récemment identifiées dans une forme autosomique dominante relativement bénigne de *nemaline myopathy* (tableau p 32).

En raison du grand nombre de gènes responsables de *nemaline myopathies*, le dépistage en génétique moléculaire peut s'avérer compliqué. Il est probable que la majorité des cas soit le résultat de mutations du gène *NEB* codant la nébuline, mais la proportion exacte n'est pas réellement définie. Toutes les mutations du gène *NEB* connues à ce jour (mutations ponctuelles, petites délétions ou duplications) sont transmises sur un mode d'hérédité récessive (Pelin, 2002 ; Lehtokari, 2006). Cependant, la grande taille du gène *NEB* (183 exons) et la difficulté de son analyse complète incitent à commencer les études de génétique moléculaire par d'autres gènes fréquemment impliqués, tel le gène *ACTA1* (7 exons) codant l'alpha-actine squelettique. Celui-ci est responsable, selon les séries, de 20 à 25% des cas identifiés. La plupart des mutations dans *ACTA1* sont des mutations hétérozygotes *de novo* c'est-à-dire de transmission autosomique dominante. Toutefois, des formes liées à *ACTA1* de transmission récessive ou en mosaïque ont été également décrites (Nowak, 1999 ; Sparrow, 2003 ; North et Laing, 2008). A l'heure actuelle, plus de 180 mutations différentes du gène *ACTA1* ont été rapportées (Laing, 2009).

La présentation clinique et l'aspect morphologique peuvent apporter des informations importantes pour guider le choix des gènes à tester en premier

lieu. En effet, les mutations du gène *ACTA1* sont à l'origine de plus du 50% des *nemaline myopathies* avec un phénotype congénital sévère et la plupart des cas présente des bâtonnets intranucléaires et/ou une accumulation de filaments fins (actinopathies) (Goebel, 1997 ; Schröder, 2004). L'étude du gène *TPM3* codant l'alpha-tropomyosine lente doit être considérée si l'analyse de la biopsie montre que les bâtonnets sont limités aux fibres musculaires de type 1 ou éventuellement, s'il est noté une disproportion de taille des fibres. Des mutations de *TPM3* sont responsables d'environ 2 à 3% des cas, surtout pour les formes dominantes. Des mutations du gène *TPM2* codant la bêta-tropomyosine sont impliquées dans environ 3 à 4% des cas, selon les études. Il faut donc aussi l'envisager, notamment pour des formes dominantes ou les cas sporadiques. L'existence d'anomalies de structure de type « caps » dans la fibre musculaire peut également orienter la recherche des gènes *TPM2*, *TPM3* et *ACTA1*. Une prédominance des fibres de type 1 relativement hypertrophiques associée à une atrophie des fibres de type 2 est observée en cas de mutations du gène *KBTBD13* (Sambuughin, 2010).

Les *nemaline myopathies* associées à des mutations du gène *TNNT1* codant la troponine T lente n'ont été rapportées que dans la population Amish. Une forme rare de *nemaline myopathy* liée à des mutations du gène *CFL2* codant la cofiline-2 a été décrite dans une seule famille (Johnston, 2000 ; Agrawal, 2007).

La cause génétique d'une proportion importante de *nemaline myopathies* reste encore inconnue. Elle est évaluée à environ 50% des cas répertoriés dans de larges séries, ceci correspondant à notre propre

Nom des loci par ordre d'identification	Protéine	Symbole du gène et nombre d'exons	Position du locus et chromosome	Principales formes cliniques et mode d'hérédité	Références
NEM 1	α -tropomyosine lente (chaîne α -3)	<i>TPM3</i> 13 exons	1q21.2	AD : formes modérées intermédiaires et à début dans l'enfance AR : forme congénitale sévère	N. Laing, 1995 P. Tan, 1999
NEM 2	nébuline	<i>NEB</i> 183 exons	2q22	AR : formes congénitales typiques modérées et forme congénitale sévère	K. Pelin, 1999
NEM 3	α -actine squelettique	<i>ACTA1</i> 7 exons	1q42.1	AD : formes modérées et sévères AR : forme congénitale sévère AD : <i>de novo</i> : formes modérées et sévères AR : excès en myofilaments fins Mosaïque germinale : formes modérées et sévères	K. Novak, 1999
NEM 4	β -tropomyosine	<i>TPM2</i> 10 exons	9p13	AD : forme congénitale typique	K. Donner, 2002
NEM 5	troponine T lente	<i>TNNT1</i> 14 exons	19q13.4	AR : forme congénitale sévère "Amish"	J. Johnston, 2000
NEM 6	putative BTB / Kelch protéine	<i>KBTBD13</i> 1 exon	15q22.31	AD : forme légère	N. Sambuughin, 2010
NEM 7	cofiline-2	<i>CFL2</i> 5 exons	14q12	AR : forme congénitale typique	P. Agrawal, 2007

expérience. De nouveaux gènes responsables de ces myopathies restent donc à identifier (la figure 6 illustre le tableau pathologique très particulier d'une *nemaline myopathy* pour laquelle tous les gènes connus ont été formellement exclus).

L'apport de l'imagerie musculaire

L'atteinte sélective de différents groupes musculaires établit un *pattern* répétitif à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) pouvant guider les tests de génétique moléculaire, une fois le diagnostic de myopathie à bâtonnets déterminé par l'analyse de la biopsie musculaire (Jungbluth, 2004). La myopathie à bâtonnets due à des mutations du gène *ACTA1* peut montrer une atteinte diffuse des muscles de la cuisse et de la jambe avec un respect relatif des gastrocnémiens. La forme liée à des mutations de *NEB* révèle une sélectivité de l'atteinte musculaire un peu différente, dépendant de la gravité clinique. Dans les cas bénins, il peut exister un respect total des muscles de la cuisse et uniquement une participation sélective du jambier antérieur et des muscles soléaires. Dans les cas modérés, une atteinte prédominante du muscle droit antérieur, du vaste externe et des ischio-jambiers et une implication diffuse des muscles soléaires et jambiers antérieurs sont observées. Pour les autres formes de myopathie à bâtonnets génétiquement identifiées, il n'y a pas de descriptions détaillées de la sélectivité de l'atteinte musculaire.

Les approches thérapeutiques

Aucun traitement curatif n'existe actuellement pour les patients atteints de *nemaline myopathy*. Cependant, la prise en charge des patients par des équipes spécialisées se révèle efficace (Wallgren-Pettersson, 2004). Chez les nouveau-nés atteints de formes congénitales sévères, une ventilation mécanique assistée et une alimentation nasogastrique sont systématiquement mises en place dès la naissance, permettant, dans certains cas, de traverser la période initiale extrêmement difficile. Chez les enfants plus âgés, il est essentiel d'assurer une surveillance régulière de la fonction respiratoire, une alimentation équilibrée et de pratiquer des séances de rééducation adaptées. Des interventions chirurgicales rachidiennes sont souvent nécessaires afin de lutter contre la scoliose, fréquente chez ces patients. Ces interventions orthopédiques adaptées s'avèrent bénéfiques pour la qualité de vie.

D'autres perspectives thérapeutiques prometteuses apparaissent. Des études expérimentales ont été basées sur les premières observations faites chez des patients porteurs de mutations récessives du

gène *ACTA1* (notamment mutations nulles) : une absence d'alpha-actine squelettique avait été démontrée sur les muscles squelettiques, mais, ces mêmes muscles montraient une surexpression d'actine cardiaque (Romero, 2003 ; Nowak, 2007 ; Laing, 2009). Ces observations préliminaires ont permis d'élaborer l'hypothèse suivante : pour les patients avec des mutations nulles de *ACTA1*, une isoforme d'actine alternative, telle que l'actine cardiaque, pourrait être envisagée comme traitement. Rappelons que l'actine cardiaque est l'isoforme fœtale de l'actine des muscles squelettiques normalement présente avant la naissance et ne s'exprimant plus après. Certaines équipes de chercheurs, en particulier celles de Nigel Laing et Kristen Nowak mènent des études sur des souris *knock out* avec des mutations homozygotes du gène *ACTA1* (Ravenscroft, 2011). Ces premiers travaux sont très encourageants.

Nemaline myopathies : des formes frontières

La question des *Nemaline myopathies* ou « myopathies à bâtonnets » va bien au-delà de l'analyse des gènes codant les protéines filamentaires du sarcomère : il faut évoquer les *Core-Rod Myopathies* pour les atteintes génétiques et les *Late-onset Rod Myopathies* pour les atteintes non génétiques.

• Core-rod myopathy

Core-rod myopathy est une myopathie congénitale relativement rare caractérisée par la présence bien distincte de *cores* et de *rods* dans des endroits distincts d'une même fibre musculaire ou dans des fibres musculaires différentes. Le pourcentage de fibres musculaires contenant *cores* et *rods* est très variable d'un patient à l'autre et chez les individus au sein d'une même famille. Cette association *core-rod* a été signalée dans un nombre assez restreint de familles, avec une hérédité autosomique dominante ou autosomique récessive et dans des cas isolés. Les signes cliniques sont très variables. Il existe une grande diversité de l'âge d'apparition des symptômes. Les caractéristiques cliniques vont du syndrome d'akinésie fœtale à des phénotypes modérés avec faiblesse musculaire diffuse ou prédominant dans les territoires proximaux ou distaux des membres inférieurs.

La majorité des cas de myopathie *core-rod* est causée par des mutations autosomiques dominantes ou autosomiques récessives dans le gène *RYR1* codant le récepteur de la ryanodine du muscle squelettique (Monnier, 2000 ; Scacheri, 2000 ; Claeys, 2009 ; Hernandez-Lain, 2011). Des mutations dans le gène *NEB* ont été trouvées chez un patient avec hérédité autosomique récessive (Romero, 2009). En outre,

des bâtonnets et des zones de désorganisation ressemblant à des *cores* ont été observés chez un patient avec une mutation hétérozygote dans le gène *ACTA1* (Jungbluth, 2001), chez des patients avec mutations récessives du gène *CFL2* (Agrawal, 2007) et chez des patients avec mutations dominantes dans le gène *KBTD13* (Sambuughin, 2010). Ces données récentes confirment que l'entité *core-rod myopathy* est génétiquement hétérogène.

• **Myopathies à bâtonnets de survenue tardive**

Comme pour toutes les autres myopathies congénitales structurelles, des formes à révélation tardive ont été rapidement rapportées après les descriptions princeps, en particulier lors des investigations familiales autour des cas infantiles bien identifiés (Engel WK, 1975). Néanmoins, des observations en nombre croissant ont frappé par leur présentation très particulière. C'est le cas d'une patiente d'environ trente ans que nous avons suivie dans notre groupe au début des années 90 (Eymard, 1993). Elle présentait une atteinte motrice très particulière avec une tête tombante par déficit majeur des muscles de la nuque et surtout une évolution très rapide du déficit moteur proximal, la confinant au fauteuil roulant en quelques mois. Très intrigante était aussi la présence dans son sérum d'une immunoglobuline anormale (chaîne lambda), évoquant la possibilité d'une atteinte neuromusculaire non pas génétique, mais inflammatoire.

Ceci était à rapprocher de l'observation, répétée à l'époque, d'amas de bâtonnets dans les fibres mus-

culaires de sujets atteints d'affection HIV (Dalakas, 1987). Dans une série de 71 cas de *nemaline myopathy*, sporadiques, de survenue tardive (Chahin, 2005), 11 présentaient une atteinte HIV et 12 une gammopathie monoclonale. Il est à noter que dans le premier mémoire d'A.G. Engel (Engel, 1966), deux des trois observations présentaient la même gammopathie. Ces observations ont toutes en commun un pronostic très sombre, la plupart des patients décédant dans l'année suivant le diagnostic.

Les premiers essais de traitement par cortisone et immunosuppresseurs, menés sur cinq malades, n'avaient pas donné de résultats très convaincants. Deux observations récentes ont bouleversé ce pronostic, grâce à un traitement associant immunosuppression et transplantation de cellules souches autologues (Benveniste, 2008 ; Voermans, 2008). Dans les deux cas, une récupération fonctionnelle spectaculaire a été obtenue en quelques mois. La patiente de 63 ans suivie par notre groupe, initialement dépendante et confinée au fauteuil roulant, a retrouvé une autonomie motrice pratiquement complète en 18 mois et la gammopathie monoclonale a disparu. La même évolution favorable a été obtenue, en 15 mois, par nos collègues hollandais chez un patient de 38 ans : disparition (comme dans l'observation de notre groupe) de la gammopathie monoclonale et des amas de bâtonnets à la biopsie. Ces observations confirment bien le caractère acquis et non génétique de nombre de ces « myopathies à bâtonnets » de survenue tardive ainsi que leur accessibilité au traitement.

138th ENMC Workshop Nemaline Myopathy (20–22 May 2005, Naarden, Pays-Bas) organisé sous la direction de Nigel Laing (Perth) et Carina Wallgren-Pettersson (Helsinki), avec la participation d'Alan Beggs (Boston); Olli Carpen (Helsinki); Kati Donner (Helsinki); Hans Goebel (Mainz); Claudio Graziano (Bologne); Edna Hardeman (Sydney); Biljana Ilkovski (Sydney); Anthony Kee (Sydney); Martin Lammens (Nijmegen); Vilma-Lotta Lehtokari (Helsinki); Pradeep Luther (Londres); Steve Marston (Londres); Kathy North (Sydney); Kristen Nowak (Perth); Katarina Pelin (Helsinki); Norma Beatriz Romero (Paris); Caroline Sewry (Oswestry et Londres); Lars-Eric Thornell (Umea) et Andoni Urtizberea (Paris).



Résumé

La *nemaline myopathy*, une des plus fréquentes myopathies congénitales, est caractérisée par la présence de petites inclusions en forme de bâtonnets « *rods* », dans la fibre musculaire. Les caractéristiques cliniques et la gravité de la maladie varie amplement d'un patient à l'autre, allant de formes débutant dans l'enfance jusqu'à des formes très sévères de révélation anténatale. La présentation clinique et les données morphologiques de la biopsie musculaire peuvent apporter des informations importantes pour guider le choix des gènes à tester. A ce jour, sept gènes différents ont été identifiés à l'origine de ces *nemaline myopathies* : *ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *CFL2* et *KBTBD13*. Il n'y a pas de traitement curatif pour ces myopathies, cependant des perspectives encourageantes semblent se dessiner pour l'avenir.

Mots Clés : myopathies congénitales - myopathies à bâtonnets - myopathies *core-rod* - *ACTA1* - *NEB* - *TPM3* - *TPM2* - *TNNT1* - *CFL2* - *KBTBD13*

Abstract

Nemaline myopathy, one of the most frequent congenital myopathies, is characterized by the presence of small inclusions in the form of rods in the muscle fibre. The clinical characteristics and severity of the disease varies widely between different forms from patients in early childhood to very severe forms of antenatal revelation. The clinical presentation and particularities of the muscle morphology can provide important information to guide the selection of genes to test. To date, seven different genes have been identified at the origin of nemaline myopathies : ACTA1, NEB, TPM2, TPM3, TNNT1, CFL2 and KBTBD13. At present, there is no definitive treatment for these nemaline myopathies, however, encouraging prospects seem to be emerging for the future.

Keywords : congenital myopathies - nemaline myopathies - core-rod myopathies - *ACTA1* - *NEB* - *TPM3* - *TPM2* - *TNNT1* - *CFL2* - *KBTBD13*

REFERENCES

- Agrawal P.B. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2007, 80 : 162-7
 Benveniste O. *et al*, *Neurology*, 2008, 71 : 531-2
 Bertini E. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2005, 15 : 693
 Chahin N., *Neurology*, 2005, 65 : 1158-64
 Claeys K. G. *et al*, *Neuromusc Disord*, 2009, 19 : 556
 Conen P. *et al*, *Canad Med Ass*, 1963, 89 : 983-6
 Dalakas M.C., *J MED*, 1987, 317 : 1602-3
 Donner K. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2002, 12 : 151-8
 Engel A.G., *Mayo Clin Proc*, 1966, 41 : 713-741
 Engel W.K., *J Neuropathol Exp Neurol*, 1975, 34 : 119-32
 Fardeau M. et Tomé F., *Congenital myopathies*, In : *Myology*, 2nd ed, McGraw-Hill, New York, 1994, p. 1487-532
 Goebel H.H. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 1997, 7 : 160-8
 Hernandez-Lain *et al*, *Eur J Med Genet*, 2011, 54 : 29-33
 Ilkovski B. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2001, 68 : 1333-43
 Johnston J.J. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2000, 67 : 814-21
 Jungbluth H. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2001, 11 : 35-40
 Jungbluth H. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2004, 14 : 779-84
 Laing N.G. *et al*, *Nat Genet*, 1995, 10 : 249
 Laing N.G. *et al*, *Hum Mutat*, 2009, 30 : 1267-77
 Lehtokari V.L. *et al*, *Hum Mutat*, 2006, 27(9) : 946-56
 Monnier N. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2000, 9 : 2599-608
 North K.N., In : *Myology*, 3rd ed, McGraw-Hill, New York, 2004
 North K.N. et Laing N.G., In : *The sarcomere and skeletal muscle disease*, vol 642, Springer Science + Business Media, New York, 2008, p.15-27
 Nowak K.J. *et al*, *Nat Genet*, 1999, 23 : 208-12
 Nowak K.J. *et al*, *Ann Neurol*, 2007, 61 : 175-84
 Olive M. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 : 623
 Pelin K. *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 : 2305-10
 Pelin K. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2002, 12 : 680-6
 Ravenscroft G. *et al*, *Brain*, 2011, 134 : 1101-15
 Romero N.B. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2003, 13 : 619
 Romero N.B. *et al*, *Neurology*, 2009, 73 : 1159-61
 Ryan M.M. *et al*, *Ann Neurol*, 2001, 50 : 312-20
 Shy G.M. *et al*, *Brain*, 1963, 86 : 793-810
 Scacheri P.C. *et al*, *Neurology*, 2000, 55 : 1689-96
 Sparrow J.C. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2003, 13 : 519-31
 Tan P. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 1999, 9 : 573-9
 Sambuughin N. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2010, 87 : 842-7
 Sambuughin N. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2011, 88 : 122
 Schröder J.M. *et al*, *Acta Neuropathol*, 2004, 108 : 250-6
 Voermans N. C. *et al*, *Neurology*, 2008, 71 : 532-4
 Wallgren-Pettersson C. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2004, 14 : 461-70

Remerciements

Au Pr Michel Fardeau, nos dialogues fréquents et nos échanges soutenus ont toujours été très riches et formateurs. Cela a assurément beaucoup contribué à la réalisation de ce travail.
 A nos collègues, médecins et chercheurs, avec lesquels nous menons de fructueuses collaborations depuis de nombreuses années.
 A mon équipe, au laboratoire « Risler », je tiens à dire ma reconnaissance.

SMA améliorée par des oligonucléotides antisens

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

La sévérité de l'amyotrophie spinale (SMA) est fonction du nombre de copies intactes du gène *SMN2*. Ce gène produit des transcrits inefficaces dépourvus de l'exon 7 du fait d'une transition C-T dans un amplificateur (*enhancer*) exonique du site d'épissage de cet exon. Des épissages alternatifs naturels aboutissent cependant à la formation d'un petit nombre de protéines SMN actives. Ceci a motivé les recherches de molécules capables de moduler l'expression de *SMN2* dans un but thérapeutique. Des oligonucléotides antisens, ciblant le silencier (*silencer*) intronique d'épissage de l'intron 7, ont été injectés dans les ventricules cérébraux latéraux d'un modèle murin de SMA. Cette approche a permis d'augmenter l'épissage du gène *SMN2* et de contrer la progression de la maladie. Elle améliore, à court terme, le nombre de motoneurons, la survie des animaux et leurs fonctions motrices. Injectés en période périnatale en dose unique, ces oligonucléotides ont une demi-vie tissulaire inférieure à deux semaines. L'effet pharmacodynamique ne dépasse pas 30 jours. Cependant, le nombre de transcrits SMN pleine longueur est augmenté dans toutes les régions testées de la moelle épinière. La mort des neurones est ralentie selon une topographie spécifique, la taille et la surface des fibres musculaires (quadiceps, muscles intercostaux) sont préservées ainsi que l'architecture des jonctions neuromusculaires. Ce qui se traduit par une préservation relative de la force et une amélioration de la survie allant jusqu'à 50% en fonction de la dose utilisée.

Passini MA, Bu J, Richards AM, Kinnecom C, Sardi SP, Stanek LM, Hua Y, Rigo F, Matson J, Hung G, Kaye EM, Shihabuddin LS, Krainer AR, Bennett CF, Cheng SH, Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy, Sci Transl Med, 2011 Mar 2, 3(72):72ra18

A la recherche de moyens permettant une expression *in situ* de quantités suffisantes du gène *SMN* pleine longueur, des petites molécules issues du criblage (*screening*) se sont avérées efficaces *in vitro* mais décevantes *in vivo*. Ici, les séquences oligonucléotidiques ont bénéficié de modifications améliorant leur résistance à la ribonucléase et à l'élimination spontanée. Leur biodisponibilité et leur efficacité ont ainsi été augmentées. Ces atouts soulignent l'importance de la chimie de ces composés ou de certaines approches de galénique leur conférant une stabilité majorée, voire des capacités de ciblage de certains types cellulaires. La preuve du concept moléculaire est établie ici chez de petits modèles animaux. Elle est en cours de validation chez le primate non humain.

En parallèle aux tests effectués chez le modèle murin, la voie d'administration intrathécale a été éprouvée chez les primates non humains. Les dosages à utiliser et les rythmes d'administration devront être déterminés chez ces grands modèles. Cette technique devra être mise en balance avec l'utilisation de vecteurs viraux, contenant des transgènes thérapeutiques, capables de franchir la barrière hémato-encéphalique avec une haute efficacité. Leur injection systémique chez la souris, le chat et le singe a récemment donné des résultats très encourageants.

Efficacité de la molécule d'utrophine dans la DMD

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'expression de l'utrophine (protéine fœtale) est réprimée au stade adulte, mais sa réhabilitation peut partiellement compenser l'absence de dystrophine dans des modèles animaux de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Des modèles de criblage *in vitro*, développés sur la base de l'activation du promoteur de l'utrophine, ont permis de mettre en évidence des molécules d'intérêt thérapeutique potentiel. L'une d'elles, le SMC1100, administrée par voie orale aux souris *mdx*, double l'expression et les taux d'utrophine, améliore le rendement musculaire, les symptômes biochimiques et cliniques dans des situations sédentaires ou d'exercice forcé (course sur un tapis roulant). Une analyse toxicologique sur 28 jours ne révèle

Pour la recherche de molécules actives par des criblages *in vitro*, les méthodes et les moyens mis en œuvre trouvent leur justification lors de l'émergence d'un candidat thérapeutique combinant efficacité, innocuité et, si possible, biodisponibilité. La molécule SMC1100 présente de nombreux atouts. Cependant la variabilité interindividuelle de sa distribution sérique a été observée après administration à des volontaires lors d'un premier essai clinique. Dans cette étude, des tests globaux cliniquement pertinents ont mis en évidence que des faibles doses sont suffisantes à l'obtention d'un effet. Ceci constitue un signe encourageant

Jean-Thomas Vilquin
UPMC Paris 6 UM76,
Institut de Myologie,
INSERM U974,
CNRS UMR7215,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
jt.vilquin@
institut-myologie.org

LU POUR VOUS

pas de toxicité, même à des doses élevées. Cette molécule augmente l'expression de l'utrophine au niveau cardiaque, squelettique, diaphragmatique et sa localisation membranaire est majorée. Elle limite l'endommagement des fibres, la libération des créatine-phosphokinases, la régénération musculaire, l'indice de centronucléation, l'inflammation et le développement de la fibrose, particulièrement en situation d'exercice forcé. La résistance à la fatigue est augmentée. Ces effets sont semblables à ceux obtenus avec la prednisolone chez les patients atteints de DMD et pourraient s'ajouter. L'amélioration de la pathologie musculaire a des répercussions sur tout l'organisme. *In vitro*, cette molécule augmente également l'expression d'utrophine dans des cellules de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.

Tinsley JM, Fairclough RJ, Storer R, Wilkes FJ, Potter AC, Squire SE, Powell DS, Cozzoli A, Capogrosso RF, Lambert A, Wilson FX, Wren SP, De Luca A, Davies KE, Daily Treatment with SMTC1100, A Novel Small Molecule Utrophin Upregulator, Dramatically Reduces the Dystrophic Symptoms in the mdx Mouse, PLoS One, 2011 May 6, 6(5):e19189

pour l'avenir. Ce travail suggère également que, dans certains cas, un faible gain biochimique quantitatif se traduirait par un fort gain qualitatif fonctionnel. Ces observations devraient motiver une nouvelle série d'investigations concernant la biodisponibilité de la molécule SMTC1100. Les avantages de tels traitements pharmacologiques seraient nombreux. Disponibles par voie orale, ils s'adresseraient à tous les tissus. Leur mécanisme, compensatoire, peut être qualifié d'indirect car il ne s'adresse pas à la dystrophine elle-même et ces molécules seraient efficaces quelles que soient les mutations chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchennes, voire de dystrophie musculaire de Becker. Enfin, ils pourraient être utilisés conjointement à d'autres approches.

Dysferlinopathie : intérêt des mésoangioblastes

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'administration intramusculaire (IM) ou intra-artérielle de mésangioblastes adultes chez un modèle murin de dysferlinopathie entraîne la colonisation des muscles dystrophiques, la restauration partielle de l'expression de dysferline et une augmentation de la capacité individuelle de réparation des dommages membranaires des fibres lésées. Les mésoangioblastes, cellules associées aux vaisseaux, constituent une sous-population de péricytes. Elles sont capables de fusionner *in vitro* en myotubes, de franchir les barrières endothéliales et de participer à la régénération musculaire naturelle ou induite. La dysferline joue un rôle prééminent dans la réparation membranaire : re-scellement par fusion des vésicules. Des mutations dans le gène *DYSF* sont à l'origine de dystrophies musculaires autosomales récessives (LGMD 2B, myopathie de Miyoshi...). Un nouveau modèle animal combinant dysferlinopathie et immunodéfiance a permis de s'affranchir des problèmes de rejets immunologiques inhérents aux allogreffes cellulaires. L'administration de mésangioblastes entraîne l'expression de dysferline par un pourcentage variable de fibres musculaires, la voie IM restant la plus efficace. Un bénéfice fonctionnel global, non significatif, est observé parallèlement à l'amélioration du re-scellement de fibres isolées. Il existerait un découplage relatif entre l'efficacité importante mesurée *ex vivo* et le degré de restauration moléculaire mesuré par PCR et marquage immunohistologique.

Díaz-Manera J, Touvier T, Dellavalle A, Tonlorenzi R, Tedesco FS, Messina G, Merregalli M, Navarro C, Perani L, Bonfanti C, Illa I, Torrente Y, Cossu G, Partial dysferlin reconstitution by adult murine mesoangioblasts is sufficient for full functional recovery in a murine model of dysferlinopathy, Cell Death Dis, 2010 Aug 5, 1(8):e61

En apportant au sein du tissu hôte un potentiel de régénération musculaire et l'expression de gènes et protéines thérapeutiques, la greffe cellulaire est une piste thérapeutique pour certaines dystrophies musculaires. Les essais cliniques se sont avérés décevants, notamment du fait de l'absence de migration des cellules utilisées au-delà du site d'injection. Ici, les mésoangioblastes, capables de franchir les barrières endothéliales, représentent une solution potentielle, déjà éprouvée dans différents modèles animaux de sarcoglycanopathie et de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Dans un essai clinique débuté cette année, l'injection intra-artérielle de mésoangioblastes allogéniques est réalisée chez de jeunes patients DMD sous immunosuppresseur. L'étude de Díaz-Manera donne à penser en outre que la dysferline n'a pas un rôle structural primordial. En effet, des porteurs asymptomatiques de dysferlinopathie présentent parfois des taux très bas de dysferline, suggérant qu'une restauration partielle à des niveaux assez faibles pourrait être suffisante pour entraîner un bénéfice fonctionnel chez les patients : certaines myopathies seraient donc plus faciles à traiter que d'autres. Ces premiers résultats devraient être confirmés en utilisant des cellules d'origine humaine. La découverte récente d'une mini-dysferline fonctionnelle permettrait d'envisager la transduction des cellules des patients eux-mêmes à l'aide de vecteurs, afin de limiter les rejets immunologiques d'allogreffe.

DM1 et DM2 : miR-1 impliqué dans les atteintes cardiaques

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

La dystrophie myotonique (DM) est une « maladie à gain de fonction d'ARN », causée par la présence d'expansion de répétitions CUG ou CCUG séquestrant la protéine *Muscle blind-like-1* (ou MBNL1), protéine liant les ARN. Les auteurs décrivent une nouvelle fonction de MBNL1, à savoir son implication dans la régulation de la biogenèse du pré-miR-1. Ils montrent que la synthèse de miR-1 est altérée dans des échantillons de tissus cardiaques de sujets présentant une dystrophie myotonique. MBNL1 se lie au motif UGC localisé au niveau de la boucle du pré-miR-1 et entre ainsi en compétition avec LIN28. La liaison de LIN28 au pré-miR-1 conduit à l'uridylation de ce dernier par la protéine ZCCHC11 (aussi appelée TUT4). L'action de la protéine Dicer nécessaire à la « maturation » de pré-miR1 en miR-1 est de ce fait bloquée. Tout ceci mène à la perte d'expression de miR-1. La conséquence est une augmentation de l'expression des cibles de miR-1 : *GJA1* (codant la connexine 43) et *CACNA1C* (codant le canal Cav1.2) dans le tissu cardiaque de sujets DM1 et DM2. *GJA1* et *CACNA1C* codent respectivement les principaux canaux calcium et jonctions communicantes du cœur. Les auteurs suggèrent que leur dérégulation pourrait contribuer à la dysfonction cardiaque observée chez les patients DM.

Rau F, Freyermuth F, Fugier C, Villemain JP, Fischer MC, Jost B, Dembele D, Gourdon G, Nicole A, Duboc D, Wahbi K, Day JW, Fujimura H, Takahashi MP, Auboeuf D, Dreumont N, Furling D, Charlet-Berguerand N, Misregulation of miR-1 processing is associated with heart defects in myotonic dystrophy, *Nat Struct Mol Biol*, 2011 Jun 19, doi: 10.1038/nsmb.206 [Epub ahead of print]

Les dystrophies myotoniques (DM), sont caractérisées par des symptômes multiples (faiblesse musculaire, myotonie, atteinte cardiaque, résistance à l'insuline...). Elles sont dues à la répétition de triplets CUG (DM1) ou de quadruplets CCUG (DM2) localisée dans les régions 3' non codantes, respectivement des gènes *DMPK* et *ZNF9*. Les agrégats nucléaires de CUG ou CCUG séquestrent une protéine se liant aux ARN, MBNL1, impliquée dans la régulation de l'épissage de certains ARN messagers. Il a été démontré que cette séquestration est associée à des défauts d'épissage de certains ARN, expliquant en partie certains symptômes : myotonie/canal chlore, résistance à l'insuline/récepteur à l'insuline et récement, faiblesse musculaire/amphiphysin2 (Fugier *et al*, *Nat Med*, 2011). Mais jusqu'à présent aucun mécanisme expliquant les signes cardiaques n'était proposé. Les auteurs ont exploré un domaine en plein essor de la biologie des ARN : les microARN ou miR, petits ARN non codants jouant un rôle important dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes. Certains miR sont essentiels au développement et à la fonction cardiaques. Après avoir observé que miR-1 était fortement et spécifiquement réduit dans le tissu cardiaque de patients DM, les auteurs ont étudié la biogenèse de ce miR. Ils ont (très élégamment) montré que c'est encore *via* la séquestration de MBNL1 que s'opère cette dérégulation de miR-1 et celle de ses cibles codant des protéines essentielles à la fonction cardiaque.

Phénotype DMC avec anomalies mitochondriales

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) constituent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une faiblesse musculaire et une hypotonie très précoce dans l'enfance. De nombreux gènes ont été identifiés dont les mutations conduisent à différentes formes de DMC. Cependant, il reste nombre de cas sans solution moléculaire. Les auteurs ont étudié 15 sujets présentant une DMC, définie par une amyotrophie précoce, un retard mental et la présence de mitochondries particulièrement grandes, nombreuses à la périphérie des fibres musculaires, mais clairsemées en leur centre. Ils ont identifié des mutations homozygotes et hétérozygotes composites dans le gène *CHKB* codant la *choline kinase bêta*, enzyme intervenant dans la première étape de la biosynthèse de la phosphatidylcholine (phosphatidyle le plus

Les premières mutations dans le gène *LAMA2*, responsables des DMC dites « mérosine négatives », ont été identifiées en 1994. Depuis, le champ des DMC a beaucoup évolué avec l'identification de 15 gènes dont les mutations entraînent différentes formes de DMC et parallèlement, la redéfinition du cadre nosologique de chacune d'entre elles. Cependant, il reste encore des affections musculaires, orphelines, pouvant prêter à confusion avec des DMC. Les auteurs ont exploité les caractéristiques morphologiques particulières d'un modèle murin pour identifier un nouveau gène et ce, en utilisant une approche pouvant être appelée « modèle candidat ». En effet, la souris *rmd* présente des anomalies

Gisèle Bonne
UM76 UPMC,
UMRS 974 Inserm,
UMR7215 CNRS,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
g.bonne@
institut-myologie.org

abondant chez les eucaryotes]. Dans les muscles de trois patients porteurs de mutations non-sens, l'activité choline kinase était indétectable et le taux de phosphatidylcholine diminué. Une pathologie humaine causée par un défaut de la biosynthèse *de novo* d'un phospholipide a ainsi été mise en évidence, démontrant le rôle central de la phosphatidylcholine dans le muscle et le cerveau.

Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, Kurihara M, Quinlivan R, Sewry C, Mitsuhashi H, Goto K, Koksal B, Kale G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Sugimoto H, Nakagawa Y, Cox GA, Topaloglu H, Nishino I, A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis, Am J Hum Genet, 2011 Jun 10, 88(6) : 845-51

similaires à celles observées sur des biopsies musculaires de certains de leur patients « DMC », à savoir des mitochondries géantes anormalement réparties dans les fibres. De telles anomalies ont été décrites chez des patients dès 1964 sous le terme de « *megaconial myopathy* ». La souris *rmd* est porteuse d'une mutation spontanée, une délétion de 1,6 kb du gène *CHKB*. Il était alors logique de séquencer ce gène chez les patients présentant ces mitochondries géantes. Les mutations *CHKB* identifiées chez les 15 sujets analysés induisent, comme chez la souris, la perte d'activité de la *choline kinase bêta*. Tous les patients ont une fonte musculaire précoce, un retard mental sévère et une microcéphalie sans anomalies de structure. Reste à comprendre les mécanismes par lesquels un taux réduit de phosphatidylcholine, résultant des mutations *CHKB*, conduit à des mitochondries géantes.

Un nouveau syndrome lié à la fibuline-5

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Afin d'identifier le gène responsable d'une forme de neuropathie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) pour laquelle des mutations des gènes déjà connus étaient exclues, une puce de capture de séquence, permettant d'analyser l'ensemble des exons codants de la région génétiquement liée à la maladie en 14q32, a été utilisée. Dans cet intervalle, une seule variation de séquence non synonyme a été identifiée. Elle correspond à une mutation faux-sens dans le gène de la fibuline-5 (*FBLN5*). Déjà connu pour son implication dans la *cutis laxa* (ou peau relâchée), ce constituant de la matrice extracellulaire est essentiel à l'assemblage des fibres élastiques. Le criblage de 112 cas index a identifié 2 autres mutations faux-sens *FBLN5* dans 2 familles atteintes d'une CMT associée à une hyperlaxité de la peau. Des mutations de la fibuline-5 ayant précédemment été décrites dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), 300 patients présentant la forme exsudative de DMLA ont été inclus dans cette étude. Deux mutations faux-sens ont ainsi été identifiées chez 6 d'entre eux. Une neuropathie périphérique, de sévérité variable, a été détectée chez la majorité des patients DMLA porteurs de mutations *FBLN5*. Ces travaux montrent que le gène de la fibuline-5 est responsable de neuropathies CM. Ils révèlent des mutations hétérozygotes chez 2% des patients atteints de DMLA. Par ailleurs, cette étude définit un nouveau syndrome regroupant des altérations des nerfs périphériques, des yeux et de la peau, lié à des mutations du gène de la fibuline-5.

Auer-Grumbach M, Weger M, Fink-Puches R, Papic L, Fröhlich E, Auer-Grumbach P, El Shabrawi-Caelen L, Schabhüttl M, Windpassinger C, Senderek J, Budka H, Trajanoski S, Janecke AR, Haas A, Metzke D, Pieber TR, Guelly C, Fibulin-5 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin, Brain, 2011 May 15 [Epub ahead of print]

L'étude présentée élargit le spectre clinique des affections dues à des mutations du gène codant la fibuline-5. Elle définit un nouveau syndrome oculo-neuro-cutané. La fibuline 5 est une protéine de la matrice extracellulaire majoritairement exprimée dans le cœur, les ovaires, le colon, les reins, le pancréas, les testicules, les poumons et le placenta. Cette protéine est déjà impliquée dans un groupe hétérogène de maladies du tissu conjonctif et dans la DMLA (cause notable de perte de la vision dans la population de plus de 50 ans en Occident). Les auteurs ont utilisé des techniques de criblage à haut-débit (puces de polymorphismes nucléotidiques et puces exomiques pour le séquençage des régions codantes). Ils ont ainsi pu analyser les 35 gènes de la région de liaison génétique identifiée chez 2 familles atteintes de CMT. Ceci a sans aucun doute constitué un gain de temps précieux et permis de mettre en évidence la mutation causale dans *FBLN5*. En effet, parmi les 12 variations de séquences identifiées dans ce gène, une seule était non synonyme (c'est-à-dire qu'elle modifie un acide aminé de la protéine correspondante). Le mécanisme pathogénique du syndrome défini dans ce travail se rapproche donc de celui de la DMLA à hérédité dominante. Enfin, cette étude constitue un exemple de l'utilité et de la complémentarité des techniques haut-débit actuellement en plein essor. Celles-ci sont entrain de devenir des outils diagnostiques incontournables de plus en plus abordables.

Adultes DM1 : survie et extension des répétitions CTG

LEÏLA LAZARO

COMMENTAIRE

Il existe une association entre génotype et mortalité dans la dystrophie myotonique de Steinert (DM1). Une mortalité prématurée essentiellement liée à des causes respiratoires et cardiaques est observée dans la population adulte DM1. La survie est inversement corrélée à la longueur de l'extension des répétitions CTG. Telles sont les conclusions d'une étude menée aux Etats-Unis sur une cohorte de patients adultes atteints de DM1. Un total de 406 patients âgés de 18 ans et plus ont été inclus d'avril 1997 à juin 2005. Le phénotype, y compris l'âge de survie, a été évalué en lien avec le génotype. A l'entrée dans l'étude, les patients étaient d'âge moyen (42 +/- 12 ans) et il existait une répartition égale selon le sexe. Le nombre moyen de répétitions CTG était de 629 +/- 386 (54 à 1965). L'âge de début de la maladie était également variable. Une corrélation négative a été observée entre le nombre des répétitions et l'âge de début ainsi qu'avec les signes cliniques. A la fin du suivi d'une durée de 9,2 +/- 3,1 ans, 118 patients étaient décédés à un âge moyen de 54 +/- 11 ans, la médiane de survie se situant à 55 ans. Plus de 50% des décès (60 patients) étaient liés à une défaillance respiratoire neuromusculaire. Parmi les 41 décès dus à des causes cardiaques, 39 étaient survenus chez des patients pour lesquels les anomalies cardiaques étaient attribuées à la DM1. Pour les 17 autres patients, la cause du décès n'est ni neuromusculaire, ni cardiaque.

Groh WJ, Groh MR, Shen C, Monckton DG, Bodkin CL, Pascuzzi RM, Survival and CTG repeat expansion in adults with myotonic dystrophy type 1, Muscle Nerve, 2011, 43 : 648-51

La DM1 est une myopathie autosomique dominante liée à l'expansion de répétitions de triplets CTG. Une équipe américaine a démontré la corrélation négative entre le nombre de CTG et la survie d'une cohorte de patients adultes DM1 lors d'un suivi prospectif. L'âge moyen du décès à 54 ans est le même que celui rapporté par les équipes néerlandaises et canadiennes. La médiane de survie à 55 ans, légèrement inférieure à celle rapportée dans une étude allemande, a deux explications. Premièrement, l'étude allemande n'a inclus que des patients dont la maladie avait débuté à l'âge adulte. Deuxièmement dans l'étude américaine, l'âge de survie correspond réellement à celui attendu pour une population adulte de DM1, les données étant analysées sur une période précise entre inclusion et fin de suivi ou décès, quel que soit l'âge du début de la maladie. L'analyse des sous-groupes met aussi en évidence que les deux causes de mortalité liées à la DM1, atteinte cardiaque et défaillance respiratoire neuromusculaire, sont fortement corrélées au jeune âge du décès et à l'augmentation des répétitions CTG. Néanmoins, il n'y a qu'une corrélation modérée entre le début de la maladie (marqueur de sévérité) et le nombre de répétitions CTG, impliquant l'existence d'autres facteurs dans l'évolution de la maladie. Selon les auteurs, le nombre de répétitions CTG est un facteur prédictif de survie à l'échelle d'une population de patients DM1, ceci n'étant pas valable à l'échelon individuel.

Leïla Lazaro

Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalier de la
Côte Basque, Bayonne
llazaro@ch-cotebasque.fr

Téléthonine impliquée dans un phénotype initialement DMC

FRANÇOISE CHAPON

COMMENTAIRE

Les auteurs rapportent le cas d'un enfant présentant, dès les premiers mois de vie, un déficit moteur ainsi qu'un retard aux premières acquisitions motrices et une hyperlaxité. Les CPK élevées et la biopsie musculaire de type dystrophique effectuée à l'âge de 4 ans, étaient en faveur d'un diagnostic de dystrophie musculaire congénitale (DMC). L'étude immunocytochimique et biochimique initiale n'a pas permis de préciser ce diagnostic. L'évolution s'est faite vers une amélioration. A l'âge de 12 ans, l'enfant ne se plaint que d'une intolérance à l'exercice, avec fatigue et douleurs consécutives à un effort. L'examen clinique montre alors des dysmorphies, des *scapula alata*, une hypertrophie des mollets, des rétractions modérées (chevilles, hanches, rachis) et un déficit proximal des membres supérieurs et proximo-distal des membres inférieurs. Les fonctions cardiaque et pulmonaire sont normales.

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) se caractérisent par la présence de symptômes dès la naissance ou les premiers mois de la vie. Un déficit moteur est associé à des rétractions et parfois à des signes extra-musculaires. A ce jour, douze gènes ont été mis en cause. Cet article rapporte l'implication d'un autre gène, le gène *TCAP* codant la téléthonine. Jusqu'alors, ce gène était tenu pour responsable de *LGMD 2G* (mutations récessives) et de cardiomyopathies (mutations dominantes).

Dans le cas présenté, l'évolution particulière du patient a orienté secondairement vers une *LGMD*. Des gènes à l'origine de tableaux de DMC et de *LGMD* ont déjà été identifiés (*LMNA*, *DYSF*). De telles observations illustrent le chevauchement

Françoise Chapon

Professeur des
Universités
Praticien Hospitalier,
Consultations
neuromusculaires,
CHU Caen
chapon-ff@chu-caen.fr

LU POUR VOUS

Une étude immunocytochimique complémentaire avec un anticorps anti-téléthonine montre une absence totale de marquage. L'analyse du gène de la téléthonine (*TCAP*) met en évidence une mutation à l'état homozygote, mutation trouvée chez les parents à l'état hétérozygote.

Chez ce jeune patient, le diagnostic de DMC a été remis en cause compte tenu de l'apparition d'une hypertrophie des mollets et d'un déficit proximal des membres évoquant une dystrophie musculaire des ceintures (*LGMD*).

Un déficit en téléthonine peut donc exister dans l'enfance et se manifester par un tableau clinique chevauchant celui de formes modérées d'alpha-sarcoglycanopathies.

Ferreiro A, Mezmezian M, Olivé M, Herlicoviez D, Fardeau M, Richard P, Romero NB, Telethonin-deficiency initially presenting as a congenital muscular dystrophy, Neuromuscular disorders, 2011, 21 : 433-8

des présentations cliniques de myopathies liées à certains gènes.

Il faut cependant souligner que, chez ce jeune patient, l'évolution s'est faite vers le tableau de *LGMD* habituellement décrit. Il a notamment été observé l'association d'un déficit du tibia antérieur et d'une atteinte proximale initiale des membres inférieurs. La mutation de *TCAP* identifiée ici est une nouvelle mutation, mais les auteurs n'expliquent pas comment elle peut être à l'origine d'un tableau plus précoce et plus sévère.

Sur le plan pratique, en cas de DMC non liée aux gènes les plus fréquemment en cause (*LAMA2*, *COL6*, *FKRP*), il apparaît nécessaire d'étudier des gènes dont une mutation est également à l'origine de tableau de *LGMD*. L'étude immunocytochimique devra alors comporter un anticorps antitéléthonine pour orienter l'étude de *TCAP*.

DM1 : état dépressif dans les 1^{res} années de la maladie

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Une étude suédoise a montré qu'un syndrome dépressif est présent chez un patient sur trois atteint de dystrophie myotonique de Steinert (DM1). Cependant, cette dépression est faible à modérée. Il existe une corrélation positive avec les stades de début de la maladie, un niveau d'éducation élevé et l'absence de lésions de la substance blanche cérébrale. Dans la DM1, la dépression doit être considérée dans le contexte des facteurs directement associés à la maladie incluant : apathie, diminution de l'initiative et fatigue.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence et les corrélations de la dépression dans la DM1. Trente et un patients atteints de DM1 ont été comparés à un groupe « contrôle » de patients présentant d'autres maladies neuromusculaires (amyotrophie spinale, dystrophie musculaire des ceintures et dystrophie facio-scapulo-humérale). Une version suédoise du *Beck Depression Inventory* (BDI) a été utilisée pour évaluer le degré de la dépression. Il s'agit d'un auto-questionnaire standard incluant 21 items mesurés sur une échelle allant de 0 à 3. Un bilan neuropsychologique a été effectué chez tous les sujets participant à l'étude. Ont également été pratiquées une IRM cérébrale et une analyse du liquide céphalorachidien.

Les résultats mettent en évidence des signes cliniques de dépression chez 32% des patients DM1, ce qui est comparable aux données recueillies dans le groupe « contrôle ». Par contre chez les patients DM1, la dépression est significativement corrélée à la durée de la maladie. Elle est typiquement présente pour une durée d'évolution inférieure à 20 ans.

Winblad S, Jensen C, Mansson JE, Samuelsson L, Lindberg C, Depression in Myotonic Dystrophy type 1 : clinical and neuronal correlates, Behavioral and Brain Functions, 2010, 6 : 25

Cette étude met en évidence l'absence d'association entre les scores de dépression et les résultats des tests neuropsychologiques. Deux autres enseignements découlent de ce travail. Premièrement, dans le groupe DM1, la fréquence de la dépression (majoritairement de faible intensité) n'est pas différente de celle du groupe contrôle (maladies neuromusculaires). En revanche, la différence porte sur la dimension somatique de la dépression. Plus que les idées et les émotions dépressives (tristesse, découragement, pessimisme, idéation suicidaire, sentiment d'échec, culpabilité...), c'est la symptomatologie spécifique de la DM1 (fatigabilité, faiblesse musculaire, perturbation du sommeil) qui est associée au tableau dépressif. Les problèmes de fatigue permanente (63%) et d'hypersomnolence (46%) ont été signalés lors d'une enquête AFM récente portant sur 1 013 personnes (*Enquête auprès de personnes atteintes de la dystrophie myotonique de Steinert, collection « Agir », AFM, 2010*). Deuxièmement, ces signes cliniques de dépression, à dominante somatique, touchent particulièrement les patients DM1 ayant la durée d'évolution la plus courte. D'où l'intérêt de les déceler tôt, afin d'envisager une prise en charge (PEC) globale précoce adaptée. Le fait que la perception des perturbations de l'humeur diminue avec l'âge peut être interprété de deux manières contradictoires : soit efficacité de la PEC ou à l'inverse, envahissement progressif par l'apathie, la fatigabilité et l'hypersomnolence rendant le patient moins conscient (ou sensible) à ses difficultés.

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

Un réseau neuromusculaire en expansion sur tout le territoire marocain

NAZHA BIROUK, ILHAM SLASSI

Au Maroc, comme dans les autres pays du Maghreb, la fréquence des maladies neurologiques héréditaires notamment à transmission récessive est relativement élevée. Depuis les années 1990, les maladies neuromusculaires (MNM) ont suscité l'intérêt des neurologues et des généticiens marocains et ce, en lien avec l'AFM et l'Inserm. Aujourd'hui, même s'il persiste des insuffisances quant aux outils diagnostiques, les techniques disponibles permettent d'établir un diagnostic chez 68% des patients atteints de MNM.

Depuis 2005, grâce aux actions de l'Association Marocaine de lutte contre les Myopathies (AMM), la mise en place de réseaux pluridisciplinaires a permis une meilleure organisation de la prise en charge médicale. Des consultations pluridisciplinaires existent actuellement à Casablanca, Rabat et Fès. Elles seront bientôt instaurées à Oujda, Tanger, Agadir et Marrakech. Par ailleurs, l'AMM encourage la création régionale de réseaux sociaux d'aide aux malades.



Réunion des familles organisée par l'Association Marocaine de lutte contre les Myopathies.

Les maladies neuromusculaires suscitent l'intérêt des neurologues et des généticiens marocains depuis le début des années 1990.

Un intérêt surtout diagnostique compte tenu du développement de projets de recherches, en collaboration avec l'AFM et l'Inserm, concernant des études génétiques de maladies neurologiques héréditaires en général. Les premières identifications de certains *loci* ou gènes ont donc pu être réalisées au sein de familles marocaines grâce à ces collaborations internationales (Bouhouche *et al*, 1999 ; Bouslam *et al* ; Azzedine *et al*).

La prise en charge médicale pluridisciplinaire des malades neuromusculaires a commencé au CHU de Casablanca, puis à celui de Rabat au cours des années 2000. Sa mise en place est actuellement en

cours dans d'autres villes comme Fès, Tanger, Agadir et Oujda, grâce aux formations organisées par l'Association Marocaine de lutte contre les Myopathies (AMM) soutenue par l'Association Française contre les Myopathies (AFM).

Quelles maladies neuromusculaires ?

Le Maroc, comme les autres pays du Maghreb, connaît une fréquence relativement haute de maladies neurologiques héréditaires, surtout à transmission récessive ; fréquence favorisée par le nombre élevé des mariages consanguins. En l'absence d'un registre national de ces affections, il est impossible de fournir des chiffres précis de prévalence. Cependant, étant donné qu'il n'existe que deux centres de référence pour ces pathologies, la fréquence des

différentes formes de maladies neuromusculaires est approximativement connue.

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) représente 88% des neuropathies héréditaires prises en charge au CHU de Rabat. Les formes récessives représentent, à elles seules, 53% des CMT. Elles sont dominées par les formes dues à la mutation de *GDAP1* (CMT4A) ou de la lamine A/C (ARCMT2A) avec certaines mutations pour lesquelles un effet fondateur a été identifié dans la région (Maghreb). C'est le cas des mutations *S194X* pour le gène *GDAP1* et *R289C* pour la lamine A/C (Bouhouche *et al*, 2007 ; Birouk *et al*). Les autres formes récessives (CMT4C, CMT4B et CMT4H) sont nettement plus rares. Les formes dominantes de CMT sont liées essentiellement à la duplication du gène de la PMP22 comme partout ailleurs dans le monde.

Même si la fréquence exacte des amyotrophies spinales n'est pas établie, le diagnostic d'amyotrophie spinale est régulièrement porté dans les centres marocains. La délétion du gène *SMN* est retrouvée dans 74 à 92% des cas, comme dans les séries publiées. A noter que les formes tardives (types III et IV) semblent plus fréquentes dans les séries marocaines (Bouhouche *et al*, 2003).

Parmi les dystrophies musculaires, les dystrophinopathies représentent 31 à 38%. Regroupant 25% des cas, suivent les sarcoglycanopathies dont 60% sont dues à la mutation *del525T* de la gamma-sarcoglycane. Un déficit en dysferline est observé chez 42% des familles avec atteinte des ceintures et/ou distale. Les dystrophies musculaires congénitales sont dominées par les formes liées au déficit en mérosine (données en cours de publication).

D'autres myopathies de l'adulte telles que la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH) et les dystrophies myotoniques (DM1 et DM2) représentent 8 à 10% des cas. Les cytopathies mitochondriales (environ 7% des malades), les myotonies congénitales, les myopathies congénitales et les myasthénies congénitales sont plus rares.

Qu'en est-il de la prise en charge diagnostique ?

La prise en charge des malades neuromusculaires (MNM) comprend d'une part, le volet diagnostique notamment génétique et d'autre part, le versant médical incluant les soins aux patients.

Certaines techniques diagnostiques sont disponibles dans les centres de référence des maladies neuromusculaires des CHU de Rabat et de Casablanca. Le diagnostic génétique est pratiqué en routine pour les dystrophinopathies, la gamma-sarcoglycanopathie, la dystrophie myotonique de Steinert, l'amyotrophie spinale et les formes récessives de

CMT particulièrement celles dues aux mutations de *GDAP1* et de la lamine A/C. Pour d'autres formes de CMT, il est réalisé dans le cadre de projets de recherche. L'étude immunohistochimique (IHC) de la biopsie musculaire a été développée depuis 1998. Effectuée en routine, elle permet également de faire le diagnostic des déficits en dystrophine, sarcoglycane, dysferline et mérosine. Actuellement grâce aux techniques disponibles, le diagnostic est établi chez 68% des malades.

Cependant, des insuffisances persistent, particulièrement en ce qui concerne : la disponibilité de certains anticorps pour l'étude IHC d'autres MNM, le développement des techniques du *Western Blot*, la recherche plus étendue d'autres mutations et la réalisation des tests biochimiques et génétiques nécessaires au diagnostic des myopathies métaboliques. Ces insuffisances pourront être palliées grâce à des réseaux de recherche financés par des fonds nationaux. Le Pôle de Compétence en Neurogénétique de Rabat (PCNG) regroupe plusieurs laboratoires de recherche à la faculté de médecine et à la faculté des sciences, la thématique principale étant les myopathies héréditaires. Chaque laboratoire développera des techniques de diagnostic complémentaires avec une plateforme commune comportant des équipements de pointe comme les séquenceurs et les puces à ADN. Le laboratoire de Génétique et des Maladies Métaboliques (LGPM) à la faculté de médecine de Casablanca réunit les équipes d'anatomopathologie, de génétique et de neurologie. Son objectif est de développer des projets de recherche dans le domaine des maladies neurologiques héréditaires.

Où en est la prise en charge médicale ?

La prise en charge médicale n'a commencé à s'organiser correctement, avec la mise en place de réseaux pluridisciplinaires, que depuis 2005. Et ce, grâce aux efforts de l'Association Marocaine de lutte contre les Myopathies (AMM). Celle-ci organise régulièrement, depuis mars 2007 avec le soutien de l'AFM, des formations à la prise en charge pluridisciplinaire des maladies neuromusculaires.

Les premières formations ont fait appel à des personnes « ressource » de l'AFM, remplacées progressivement par des personnes « ressource » locales. Chaque année sont organisées au moins deux formations : l'une ciblant tous les spécialistes (neurologues, généticiens, pédiatres, chirurgiens orthopédiques, médecins rééducateurs, pneumologues, cardiologues, kinésithérapeutes, orthoprothésistes, psychologues et infirmiers) d'une nouvelle ville ; l'autre dite « formation de consolidation » dans

une ville déjà visitée. La première formation a pour but de sensibiliser aux particularités de la prise en charge des MNM et d'identifier les personnes « ressource » dans chaque spécialité. La formation de consolidation vise à accompagner les personnes « ressource » dans la mise en oeuvre de la consultation pluridisciplinaire. Ces consultations pluridisciplinaires sont, aujourd'hui, régulièrement assurées à Casablanca, à Rabat et à Fès. Elles vont bientôt commencer à Oujda, Tanger, Agadir et Marrakech. Ces villes ont été choisies pour drainer différentes régions du Maroc.

En parallèle, l'AMM organise annuellement, en collaboration avec l'AFM et AVAD-Maroc, deux cycles de formation à la prise en charge respiratoire des MNM. Au programme : désencombrement bronchique et ventilation non invasive (VNI). Ce travail de sensibilisation des professionnels de santé et la participation financière de l'AMM au coût des appareillages ont permis une amélioration très sensible de la prise en charge des malades au niveau orthopédique (appareillages) et respiratoire (kinésithérapie, désencombrement bronchique et VNI).

Dans chaque région visitée, l'AMM encourage également la création et le développement de réseaux sociaux d'aide aux malades. Pour ce faire, à chaque formation est associée une réunion des patients et de leurs familles. L'objectif est de les sensibiliser à l'importance de la prise en charge médicale visant à améliorer la qualité de vie et à la nécessité de créer des sections sociales régionales d'aide aux malades.

Que reste-t-il à faire ?

Beaucoup de volets restent à développer en matière de prise en charge médicale des malades. Certains sont des projets en cours de réalisation par l'AMM. La création d'un registre national des MNM avec des taux de prévalence précis, permettra de mieux sensibiliser les autorités sanitaires à ces maladies.

Le développement du diagnostic prénatal nécessite de rassembler : neurologues, généticiens, obstétriciens, éthiciens et représentants des autorités religieuses pour obtenir un consensus et des projets de loi.

La généralisation de l'assurance maladie à toutes les tranches de la population et surtout aux familles les plus démunies est attendue. Actuellement, seulement 35% des Marocains ont une assurance maladie. Les autres doivent assumer leurs frais médicaux, une grande partie d'entre eux étant dépourvus de moyens. Les malades qui habitent la campagne loin des centres de santé, assurant au moins la prise en charge kinésithérapique, sont vite découragés et sortent du circuit sanitaire. L'AMM lutte pour développer la prise en charge médicale de proximité afin d'éviter au mieux les complications orthopédiques et respiratoires. La mise en place de réseaux fonctionnels aussi bien diagnostiques que de soins est essentielle à l'amélioration de la prise en charge des malades.

REFERENCES

Azzedine H. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2003, 72(5) : 1141-53
Birouk N. *et al*, *Arch Neurol*, 2003, 60(4) : 598-604
Bouhouche A. *et al*, *Am J Hum Genet*, 1999, 65(3) : 722-7

Bouhouche A. *et al*, *Brain*, 2007, 130(Pt 4) : 1062-75
Bouhouche A. *et al*, *J Neurol*, 2003, 250(10) : 1209-13
Bousslam N. *et al*, *Hum Genet*, 2007, 121(3-4) : 413-20

PARTENARIATS

Généthon Bioprod, un centre unique pour la production de vecteurs-médicaments

GÉRALDINE HONNET, MEHDI GASMI

Inauguré en novembre 2010, Généthon BioProd sera investi par les premières équipes de chercheurs fin 2011 et sera opérationnel dès 2012. Situé sur le Genopole d'Evry, ce centre de bioproduction, unique au monde, est dédié à la production de vecteurs de thérapie génique en quantité suffisante et qualité satisfaisante pour les essais cliniques de phases I et II et ce, pour les maladies neuromusculaires et autres maladies rares. Vingt lots cliniques de vecteurs seront produits par an.

Depuis 2005, Généthon dispose d'une plateforme de bioproduction qui lui permet de fabriquer les lots de vecteurs pour les essais cliniques. Ces vecteurs-médicaments sont produits selon les normes BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) c'est-à-dire

administrables à l'homme. Généthon est l'un des principaux centres internationaux de développement préclinique et clinique de thérapie génique pour les maladies neuromusculaires et autres maladies rares. Il a été l'un des

premiers « établissements de thérapie génique et cellulaire (ETGC) » labellisé par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). C'est le premier établissement non pharmaceutique à avoir reçu cette accréditation.

Aujourd'hui et depuis 2006, Généthon mène des essais cliniques avec des vecteurs-médicaments. Les avancées actuelles de la recherche entraînent une multiplication des essais cliniques dans les maladies rares. Pour faire face aux besoins ainsi engendrés, Généthon Bioprod, premier centre au monde en capacité de production de médicaments de thérapie génique pour le traitement des maladies rares, a été inauguré en novembre 2010.

Le statut d'établissement pharmaceutique

Fin mars 2011, le Parlement a définitivement adopté une loi qui intègre un amendement permettant aux organismes à but non lucratif de créer un établissement pharmaceutique pour fabriquer des médicaments de thérapie innovante.

Cet amendement, proposé dans le cadre d'un texte portant sur "l'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques", autorise

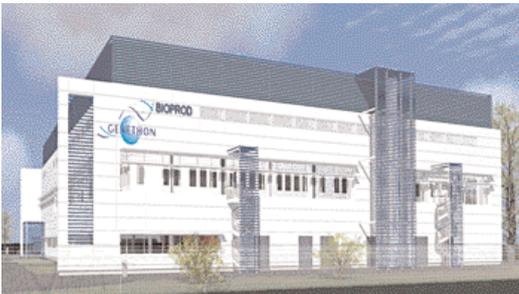
juridiquement Généthon Bioprod à devenir un établissement pharmaceutique à part entière. Et ce, dès la parution des décrets d'application de cette loi.

Une capacité importante de bioproduction

Généthon Bioprod a ainsi la possibilité de produire des vecteurs-médicaments à grande échelle. Cette stratégie permettra d'accélérer le développement des premiers traitements de thérapie génique pour les maladies rares. Des vecteurs de thérapie génique seront fabriqués en quantité suffisante et qualité satisfaisante pour réaliser des essais cliniques de phases I et II. Pour ce faire, il réunit tous les équipements et toutes les expertises pour la fabrication très spécifique de ces « vecteurs-médicaments » qui seront produits dès fin 2012. L'objectif est de fournir, chaque année, 20 lots cliniques pour des essais en France et à l'étranger, une capacité de production jamais atteinte jusqu'à présent. Site de production de 5 000 m², la construction de Généthon Bioprod a été financée grâce au concours du Conseil régional d'Ile de France, du Conseil Général de l'Essonne, de Genopole® et de l'AFM. Une fois le site pleinement opérationnel, l'AFM (grâce aux dons du Téléthon) financera les équipes et le fonctionnement de ce laboratoire de bioproduction de vecteurs-médicaments pour un montant de près de 8 millions d'euros par an.

Généthon Bioprod en chiffres

- Fin 2011 : accueil des premières équipes ;
- 5 000 m² dédiés à la bioproduction et au contrôle ;
- 4 suites de production GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou BPF) avec un confinement OGM L3 ;
- 2 suites dédiées à l'AAV, jusqu'à 800 litres de culture en bioréacteurs (4 bioréacteurs de 200 litres) ;
- 2 suites dédiées au lentivirus, jusqu'à 100 litres de culture ;
- 500 m² de laboratoires de contrôle qualité selon les normes BPF ;
- Accessible au public pour des visites.



© Pierre Bonnaud, architecte

Géraldine Honnet
Directeur du Développement Clinique
ghonnet@genethon.fr
Mehdi Gasmi
Directeur du Développement Produit et Bioproduction
mgasmi@genethon.fr
Généthon, Evry, France

DMD et saut d'exon thérapeutique : tout ce qu'il faut savoir en deux leçons



JEAN-CLAUDE KAPLAN

Le saut d'exon thérapeutique^[1], ici abrégé en **SET**, n'est pas une nouvelle discipline olympique, ni un coup de bourse sur les actions d'Exxon Mobile, ni un nouveau slogan remplaçant celui de « l'ADN médicamenteux », mais un véritable saut qualitatif très prometteur pour le traitement d'un certain nombre de maladies génétiques, en particulier la **Dystrophie Musculaire de Duchenne** [DMD]. C'est la première approche qui ait dépassé la simple preuve de concept pour parvenir au stade des essais cliniques

de phase II^{[2][3]}. Le sujet est d'une telle importance qu'il vaut qu'on lui consacre deux « Clins d'œil ». Ce premier épisode est consacré aux principes de base. Le prochain épisode traitera des applications concrètes expérimentales et cliniques.

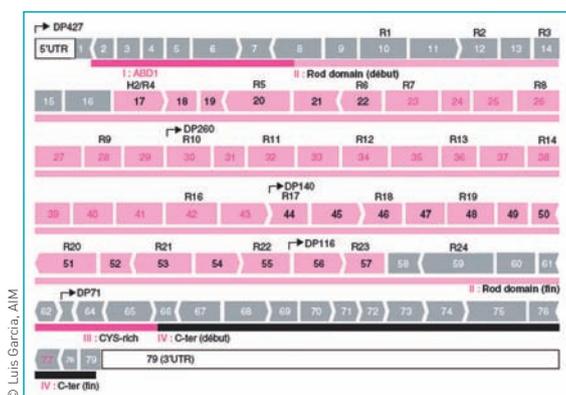
de l'ARN messager mûr, à une séquence continue de 11 058 nucléotides codants correspondant aux 3 686 acides aminés de la dystrophine ;

- l'agencement des exons sur le génome n'est pas en phase avec le cadre de lecture car 39 d'entre eux ne contiennent pas un nombre entier de triplets [fig. 1] ;

- la pathologie la plus fréquente du gène *DMD* consiste en lésions génomiques de grande taille dues à des cassures introniques de part et d'autre d'un ou plusieurs exons contigus, entraînant une **délétion** (plus rarement une duplication). Comme Tony Monaco et Lou Kunkel l'ont observé dès 1990, l'effet de ce type de mutation sur le cadre de lecture est déterminant. Ou bien, le cadre de lecture est aboli et aucune synthèse de protéine viable n'est possible : ceci est observé dans 2/3 des dystrophinopathies sévères de type **Duchenne**. Ou bien, le cadre de lecture est conservé et la synthèse de dystrophine demeure possible. Dans ce dernier cas, il s'agit d'une protéine quantitativement et/ou qualitativement anormale, mais conservant une fonctionnalité suffisante pour atténuer la sévérité du processus dystrophique : ceci est observé dans les formes dites de **Becker** ;

- la dystrophine peut être considérée comme relativement tolérante vis-à-vis des tronctions internes résultant de délétions en phase, car il a été relevé des cas où une amputation de près de 50% de la protéine est peu ou pas symptomatique^[4]. Ceci s'explique par la structure modulaire de la dystrophine avec une région centrale [*rod domain*] faite de 24 répétitions de type spectrine, plus tolérante aux délétions respectant la phase de lecture. Une telle situation est particulièrement favorable à la stratégie du SET. En effet, il « suffirait » d'empêcher, au cours de l'épissage, l'inclusion d'un seul exon d'un côté ou de l'autre du raccordement fautif pour rétablir la phase et permettre, sinon la restauration d'une dystrophine complète, du moins la production d'une « **quasi-dystrophine** », capable de transformer un phénotype Duchenne en phénotype Becker^[7]. Le mérite revient à Gert-Jan van Ommen et son équipe de Leiden d'avoir imaginé cette thérapie véritablement novatrice dès le début des années 2000^[8] et de l'avoir développée jusqu'au stade des essais cliniques actuellement

Figure 1
L'enchaînement des exons ne coïncide pas régulièrement avec la phase de lecture (d'après note 4).



© Luis Garcia, AIM

Leçon n°1 : les principes^[4]

Le saut d'exon thérapeutique est une reprogrammation des pré-messagers dont la traduction est bloquée par un stop prématuré produit par une mutation génomique décalant le cadre de lecture. Il vise à obtenir un ARN mûr opérationnel et finalement une protéine fonctionnelle. Il est obtenu par une manipulation de l'épissage du transcrite primaire, donc à un **stade post-génique**^[5] mais encore nucléaire. C'est une véritable **épissothérapie**. L'objectif est de rétablir la synthèse d'une protéine modifiée mais encore fonctionnelle et en définitive, d'obtenir sinon une guérison du moins une atténuation sensible du processus pathologique.

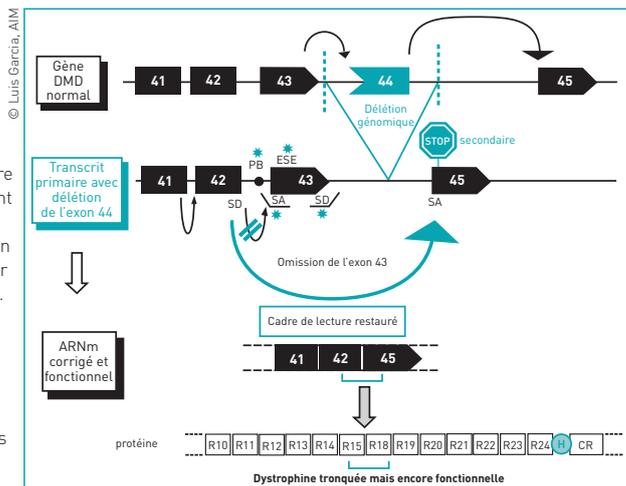
La structure du gène *DMD* et sa pathologie se prêtent particulièrement au SET pour les raisons suivantes :

- le gène est très morcelé [79 exons de taille variable, de 12 à 150 nt, séparés sur le génome et sur le transcrite primaire par des introns énormes, en moyenne 1 000 fois plus longs] ;
- la maturation par épissage de ce transcrite géant est un processus complexe aboutissant, au stade

Jean-Claude Kaplan
Institut Cochin
Faculté de Médecine
Paris Descartes
jean-claude.kaplan@inserm.fr

en cours^[9]. De nombreuses équipes ont depuis emboîté le pas. Il existe aujourd'hui une floraison de travaux ayant conduit à une amélioration très significative des procédures qui seront décrites dans le prochain « Clin d'œil ».

Figure 2
Le transcrite primaire hors phase résultant d'une délétion génomique de l'exon 44 est réparable par le saut de l'exon 43. Celui-ci peut être obtenu au cours de la maturation en bloquant par un AON l'un des sites d'épissage marqués par une étoile (d'après note 4).



• Les agents primaires du SET

Pour empêcher l'inclusion d'un (ou plusieurs) exon(s) dans l'ARNm final, il faut faire en sorte que la machinerie de l'épissage^[10] ne reconnaisse plus l'exon indésirable et le traite comme un intron. Ceci est obtenu en bloquant un ou plusieurs signaux d'épissage intervenant dans le processus de reconnaissance (fig. 2). Comme il s'agit de courts motifs nucléotidiques situés sur le transcrite primaire dans et autour de l'exon visé, ils peuvent être ciblés spécifiquement et bloqués par des oligonucléotides antisens (les AON ou *Antisense Oligo Nucleotides*). Ce faisant, le recrutement des facteurs protéiques enzymatiques assurant l'élimination des introns et le maintien des exons est empêché. Les AON sont des oligoribonucléotides synthétiques (20 à 30 bases) rendus résistants aux RNAses endogènes par des modifications chimiques du squelette phosphoribosyle^[11]. En revanche les bases ne sont pas touchées, afin de ne pas perturber l'hybridation avec la cible. Leur séquence est une variable dont la formule doit posséder une double spécificité : celle du site d'épissage visé (fig. 2) et celle de l'exon à éliminer. Ce n'est donc pas un outil universel mais un instrument artisanal à construire sur mesure pour chaque type de mutation. Ce type de **médicament spécifique d'allèle** pose des problèmes économiques, que tente de résoudre la législation européenne sur les **médicaments orphelins**. En ce qui concerne la myopathie de Duchenne, grâce aux bases de données moléculaires constituées depuis une dizaine d'années^[12], la fréquence

des mutations en fonction de leur possibilité de correction par SET mono-exonique^[13] a pu être classée. Il en ressort une très grande inégalité dans la répartition. Les 8 plus fréquents SET mono-exoniques concernent les exons 51 (13% des cas), 45 (8,1%), 53 (7,7 %), 44 (6,2 %), 46 (4,3%), 52 (4,1%), 50 (4 %), 43 (3,8 %). Cumulativement ces 8 exons couvrent 50% des cas de DMD. En queue de liste, se trouvent des mutations extrêmement rares (0,02%), lesquelles sont théoriquement justiciables d'un traitement « sur mesure »^[14]. C'est pourquoi les premiers essais cliniques ont porté sur le SET de l'exon 51. Mais on tente de réduire le nombre d'AON à modéliser en recherchant des patrons de sauts d'exons multiples, lesquels seraient thérapeutiques chez un plus grand nombre de malades. De ce fait, si l'on parvenait à faire sauter en bloc les exons 45 à 55, on pourrait théoriquement traiter avec le même agent les trois-quarts des délétions hors phase, c'est-à-dire environ 50% de tous les malades atteints de la forme Duchenne^[15]. Cette supputation est fondée sur la tolérance relative de la dystrophine vis-à-vis des tronctions dans son domaine central déjà évoquée ci-dessus et surtout sur le phénotype modéré des rares cas de délétions spontanées 45-55. C'est pourquoi ce champ d'investigation est activement exploré pour élaborer des outils de *multi-skipping* et, parallèlement, pour objectiver la valeur fonctionnelle de cette quasi-dystrophine^[16].

A suivre...

NOTES

- (1) *Exon skipping* en anglais.
- (2) Goemans *et al*, 2011, 364 : 1513-22
- (3) Cirak *et al*, *Lancet*, 2011, 378 : 595-605
- (4) Pour mieux comprendre voir, les chapitres 12 et 15, de « Biologie moléculaire et Médecine », J.C. Kaplan & M. Delpech, Flammarion, 3^e édition, 2007
- (5) Ce n'est pas de la « thérapie génique » puisque le procédé ne concerne ni la correction du gène malade, ni l'apport d'une séquence d'ADN vicariante.
- (6) 1^{er} exemple connu : sujet asymptomatique jusqu'à 60 ans, malgré une amputation de 46% de sa dystrophine (délétion 17-48). England *et al*, *Nature*, 1990, 343 : 180-2
- (7) Le SET s'applique aussi aux mutations ponctuelles, non-sens et autres, siégeant dans un exon en phase, l'élimination de l'exon muté suffisant à rétablir la phase.
- (8) Se souvenir du poster visionnaire de Judith van Deutekom *et al*, au Congrès « Myologie 2000 ».
- (9) Van Deutekom J.C. *et al*, *Hum Mol Genet*, 2001, 10 : 1547-54 et Goemans, 2011 (cf note 2)
- (10) Spliceosome : structure nucléaire très complexe comportant 146 protéines et de nombreux petits ARN ou snARN.
- (11) Bennett C. F. et Swayze E. E., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2010, 50 : 259-93
- (12) Notamment aux Pays-Bas (<http://www.dmd.nl/>) et en France (http://www.umd.be/DMD/W_DMD/index.html)
- (13) Aartsma-Rus A. *et al*, *Hum Mutat*, 2009, 30 : 293-9
- (14) Pour ne pas utiliser le terme très branché de « médecine personnalisée » sous-entendant qu'une médecine qui se respecte pourrait ne pas être personnalisée.
- (15) Bérout C. *et al*, *Hum Mutat*, 2007, 28 : 196-202
- (16) Thématique approfondie notamment à l'Institut de Myologie (équipe de Luis Garcia).

L'antenne pédiatrique du CIC de Lille : un partenariat entre un CHRU et l'AFM

JEAN-MARIE CUISSET *et al*

Le nombre croissant d'essais thérapeutiques dans les maladies neuromusculaires (MNM) de l'enfant, la nécessité d'excellence technique et méthodologique dans leur réalisation, la complexification des textes législatifs les encadrant sont autant de facteurs incitant à la création de structures dédiées aux études pédiatriques. L'antenne pédiatrique du Centre d'Investigations Cliniques (CIC) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille en est une illustration exemplaire.



Chambres de l'antenne pédiatrique du CIC du CHRU de Lille.

L'antenne pédiatrique du Centre d'Investigations Cliniques (CIC) de Lille a reçu son premier patient le 26 janvier 2010. Sachant que dans le cadre du CIC polyvalent, l'inclusion du premier enfant dans un essai clinique neuromusculaire date du 15 avril 2000. Le personnel de cette antenne compte : un pédiatre PU-PH, un praticien hospitalier pédiatre à mi-temps, un ingénieur de recherche clinique à temps plein, une secrétaire à mi-temps, 2 infirmières représentant 1,5 équivalent temps plein (ETP), 4 assistants ou techniciens de recherche clinique (ARC) représentant 3,5 ETP. L'aide financière de l'Association Française contre les Myopathies (AFM) a été déterminante dans la création de

l'antenne pédiatrique du CIC. Elle a financé pendant 3 ans le poste de plusieurs membres de cette unité. Les objectifs de cette antenne pédiatrique de CIC sont multiples :

- améliorer les conditions d'accueil des enfants en leur offrant un espace adapté et sécurisé ;
- fournir une dimension adaptée au nombre croissant d'études pédiatriques ;
- offrir un outil transversal structuré à disposition des professionnels concernés (médecins, chirurgiens, néonatalogistes, explorateurs fonctionnels...)
- constituer une structure de recherche en pédiatrie dotée d'un noyau professionnel pérenne permettant l'organisation, la coordination et la structuration d'études, en intégrant le budget complémentaire apporté par les promoteurs ;
- fournir une aide méthodologique et médico-réglementaire ;
- constituer une plateforme logistique pour des études institutionnelles et pour des essais industriels multicentriques concernant l'évaluation de nouvelles molécules ou l'extension d'autorisation

de mise sur le marché (AMM) à l'enfant de médicaments commercialisés chez l'adulte ;

- être un lieu de stage et de formation pour des médecins, ARC, infirmières, chercheurs, ingénieurs de recherche, techniciens de laboratoire.

Depuis 2007, **5 études** ciblant des maladies neuromusculaires de l'enfant ont été effectuées au CIC :

- **Asiri** : portant sur l'efficacité et la tolérance du riluzole dans les amyotrophies spinales de types 2 et 3 (promoteur : AP-HP) ;

- **Dystromux** : évaluant l'efficacité musculaire et myocardique du perindopril dans la dystrophie musculaire de Duchenne (promoteur : laboratoires Servier) ;

- **Exodu** : concernant l'efficacité et la tolérance du GSK 2402968 (oligonucléotide antisens réalisant le saut de l'exon 51 du gène de la dystrophine) dans la dystrophie musculaire de Duchenne (promoteur : laboratoires GSK) ;

- **Trophos** : étude de phase 1b sur la tolérance et la pharmacocinétique de l'olésoxime dans les amyotrophies spinales de types 2 et 3 (promoteur : laboratoire Trophos) ;

- **Trosma** : essai de phase 2 testant l'efficacité et la tolérance de l'olésoxime dans les amyotrophies spinales de types 2 et 3 (promoteur : laboratoire Trophos).

Deux études sont en cours de programmation :

- essai randomisé contre placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance respiratoire et musculaire de l'idébénone dans la dystrophie musculaire de Duchenne (promoteur : laboratoires Santhera) ;
- étude de biomarqueurs dans la dystrophie musculaire de Duchenne (promoteurs : Inserm, Institut de Myologie).

Les récents textes législatifs du règlement européen sur les médicaments utilisés en pédiatrie (règlement CE du parlement européen et du conseil du 12/12/2006) exigent des données spécifiquement pédiatriques pour l'obtention de l'AMM de tout nouveau médicament. Ceci ne peut qu'accroître le nombre d'essais thérapeutiques pédiatriques.

Jean-Marie Cuisset
Service de Neuropédiatrie,
Hôpital Roger-Salengro
Stéphanie Coopman
Frédéric Gottrand
Antenne pédiatrique
du CIC, Service de
Gastro-entérologie et
Nutrition Pédiatriques,
Hôpital Jeanne De Flandre
Laurent Béghin
Antenne pédiatrique
du CIC, Hôpital Jeanne
De Flandre
André Thévenon
Centre de Référence
des Maladies
Neuromusculaires
Christian Libersa
Hôpital Cardiologique
CHRU Lille
Contact
Jean-Marie.CUISSET@
CHRU-LILLE.fr



TUY NGA BRIGNOL, THIERRY TOURSEL

La nouvelle édition du « Colloque Jeunes Chercheurs », initié par l'AFM, s'est tenue durant « Myologie 2011 ». Parmi les jeunes chercheurs présents, cinq ont exposé oralement leurs travaux. Ces présentations d'un haut niveau scientifique reflètent l'excellence de la sélection des commissions d'appel d'offres et la qualité des laboratoires d'accueil. « Myologie 2011 », 4^e Congrès Scientifique International dédié au muscle, organisé par l'AFM, s'est déroulé à Lille du 9 au 13 mai dernier. Il a rassemblé près de 800 participants.

Organisé annuellement depuis 2007, le « Colloque Jeunes Chercheurs » a pour objectifs de promouvoir les travaux des jeunes scientifiques financés par

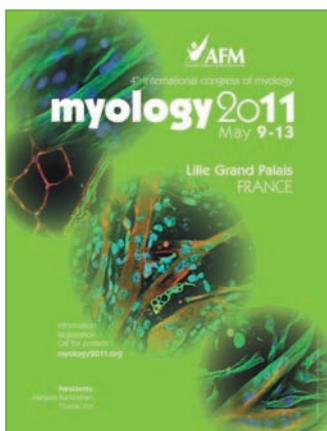
l'AFM et de favoriser les échanges, plus particulièrement dans le domaine de la myologie. Ce Colloque est donc l'occasion de mettre en valeur les jeunes chercheurs que l'AFM soutient et pour lesquels elle investit depuis des années. La session 2011 qui a eu lieu à Lille, en mai dernier lors du congrès « Myologie 2011 », a permis à cinq jeunes scientifiques de faire une présentation orale en séance plénière. Un prix, sous forme d'un bon de participation à un congrès, a été attribué à deux d'entre eux.

Ivana Zivkovic, membre de l'équipe de Jocelyne Laporte (IGBMC à Strasbourg) a reçu le premier prix. Ses travaux portent sur la caractérisation du premier modèle murin pour la myopathie centronucléaire autosomique récessive, en lien avec des anomalies du gène *BIN1/amphiphysine 2*. La délétion de l'exon 11 de *BIN1* (exon muscle-spécifique codant un domaine de liaison aux phosphoinositides) chez des souris induit une augmentation du nombre de noyaux centraux dans les fibres musculaires, ceci étant une des caractéristi-

ques principales des myopathies centronucléaires. La caractérisation complète de ce modèle est en cours.

Anne Bertrand, travaillant dans l'équipe de Gisèle Bonne (Unité Inserm U974 à l'Institut de Myologie à Paris) s'est vue attribuée le deuxième prix pour l'étude d'une souris modèle de la dystrophie congénitale LMNA. Les souris montrent des défauts sévères de maturation des muscles squelettiques et cardiaque associés à des troubles importants du métabolisme entraînant leur mort précoce.

Les trois autres présentations concernaient l'analyse des fonctions intracellulaires de la myotubularine (MTM1) par utilisation de la levure *S. cerevisiae* (D. Bertazzi - UMR 7156 Strasbourg), un nouveau lien (MIBP) entre la signalisation de l'intégrine et la biosynthèse de la NAD dans la cardiomyopathie dilatée (N. Diguët - UPMC Paris 6) et l'évaluation du rôle de l'interface alpha/bêta-dystroglycane dans le processus et la maturation des précurseurs de la dystroglycane (F. Sciandra - CNR, *Istituto Del Riconoscimento Molecolare*, Rome, Italie).



Ivana Zivkovic

Depuis 1988, l'AFM a financé 1 388 doctorants et 1 096 post-doctorants.

- Dès 2004, elle souscrit au dispositif mis en place par le Ministère de la Recherche consistant à transformer les libéralités attribuées aux doctorants en contrats à durée déterminée.
- En 2005, l'association a également transformé en salaires les subventions accordées aux post-doctorants soutenus dans le cadre de son appel d'offres.
- En 2007, a lieu la première session du « Colloque Jeunes Chercheurs » au Génomètre d'Evry. Trente-neuf jeunes chercheurs y participent, parmi lesquels 19 exposent oralement leurs travaux.
- En 2008, ce colloque s'est déroulé lors du Congrès International de Myologie (Marseille), rassemblant 33 jeunes chercheurs dont 10 orateurs en séance plénière du congrès.

La session de 2009 a regroupé 35 jeunes chercheurs au Génomètre (Evry). Vingt sujets ont été sélectionnés pour être présentés oralement.

L'année dernière au Génomètre d'Evry, le « Colloque Jeunes Chercheurs » a rassemblé 45 participants autour de 12 présentations orales et d'une session posters.

Tuy Nga Brignol
Myoinfo, AFM, Evry
tnbrignol@afm.genethon.fr
Thierry Torsel
Direction Scientifique
AFM, Evry
ttorsel@afm.genethon.fr

AGENDA

2011

7-8 novembre 2011 (Boston, USA)

Annual Meeting FSH Society

maarel@lumc.nl

8-11 novembre 2011 (Genève, Suisse)

TREAT-NMD Global Conference 2011

www.treat-nmd.eu

25 novembre 2011 (Institut de Myologie, Paris)

**Réunion du Réseau « Emery-Dreifuss
et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire »**

r.benyaou@institut-myologie.org

30 novembre-3 décembre 2011

(Clearwater, Floride, USA)

**International Myotonic Dystrophy Consortium
IDMC-8**

www.idmc.org/idmc8.html

2-4 décembre 2011

ENMC workshop on Inclusion Body Myositis (IBM)

www.enmc.org

2012

21-22 janvier 2012 (Chennai, Inde)

MYOCON - 2012

www.treat-nmd.eu/events/286

9 février 2012

Institut de Myologie (Paris, France)

Réunion GEM ordinaire

ja.urtizberrea@free.fr

29 février 2012 (Worldwide)

Rare disease day 2012

www.rarediseaseday.org

3-6 avril 2012 (Nice, France)

Journées de Neurologie de langue française

www.jnlf.fr

12-17 avril 2012 (Marrakech, Maroc)

Congrès mondial de Neurologie

www.wcn@kenes.com

21-28 avril 2012 (New Orleans, USA)

**American Academy of Neurology 2012
Annual Meeting**

www.aan.com

9-12 juin 2012 (Prague, Tchécoslovaquie)

**22nd meeting of the European Neurological
Society**

www.congrex.ch/ens2012

17-20 juin 2012 (New Orleans, USA)

New Directions in Biology and Disease of Muscle

www.med.upenn.edu/muscle

9-13 octobre 2012 (Perth, Australie)

WMS Conference 2012

www.wms2012.com

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS



La revue « *Les Cahiers de Myologie* » est une revue d'information francophone destinée aux professionnels du milieu médical, du secteur paramédical et du domaine scientifique concernés ou intéressés par une discipline en plein développement, la myologie.

La revue se propose de traiter de sujets se rapportant aux tissus musculaires (squelettique, lisse et cardiaque) dans leurs aspects fondamentaux, notamment biologiques et physiologiques, chez l'homme et chez l'animal ainsi que dans leurs aspects cliniques.

La revue comporte des articles de synthèse ou des mises au point dans tous les domaines de la myologie : physiologie, biologie cellulaire et moléculaire, clinique, physiopathologie, explorations diagnostiques, prise en charge des patients, sans oublier les thérapies innovantes. Des notes historiques, des points de vue d'experts en myologie et des cas cliniques y sont présentés. Des informations, des actualités professionnelles et associatives concernant les réseaux français et étrangers de myologie y figurent également.

Quelques règles générales

La revue s'adresse à un lectorat très varié dans sa formation initiale et dans son activité professionnelle.

- Dans le milieu médical, « *Les Cahiers de Myologie* » ciblent un large éventail de spécialistes : médecins expérimentés et/ou formés en myologie, neurologues, pédiatres, généticiens, cardiologues, pneumologues, gastro-entérologues, orthopédistes, spécialistes en médecine physique et de réadaptation, anatomopathologistes et histopathologistes, sans oublier les vétérinaires cliniciens.
- Dans le secteur paramédical, kinésithérapeutes, psychologues, ergothérapeutes, diététiciens représentent un lectorat potentiel.
- Dans le domaine scientifique et de la recherche, physiologistes, biologistes cellulaires et moléculaires peuvent aussi être intéressés.

Un style clair et accessible

Il est demandé aux auteurs d'utiliser un style aussi clair et accessible que possible, quelle que soit la complexité médicale et/ou scientifique du sujet. Sont à mentionner, particulièrement, les articles de synthèse et les mises au point qui se doivent d'être didactiques.

Si des locutions anglaises ou empruntées à d'autres langues sont nécessaires, elles doivent être traduites ou explicitées. Les abréviations, les acronymes doivent aussi être définis et ce, dès leur première apparition dans le texte.

Quant à l'iconographie, une présentation pédagogique est préconisée : tableaux clairs, graphiques et figures aisément lisibles avec une légende explicite. Pour tout article, il convient de respecter scrupuleusement la longueur indiquée incluant le texte, l'iconographie et les références bibliographiques. Sont à mentionner les références citées dans le texte et soigneusement sélectionnées au préalable.

Informations pratiques

Les thèmes des articles à paraître dans la revue sont définis, en règle générale, par le comité éditorial qui sollicite les auteurs potentiels. Au demeurant, cela n'exclut pas la soumission spontanée d'articles au comité.

Le respect de la ligne éditoriale implique des règles bien établies. Les rédactrices en chef en étant le garant, elles communiquent à chaque auteur les informations pratiques nécessaires à la rédaction

de son article, notamment : calibrage précis (à respecter scrupuleusement), consignes pour l'iconographie et les références bibliographiques ainsi que la deadline de remise de l'article. Elles reçoivent les textes et en assurent la mise en forme.

La relecture est effectuée par les directeurs de la rédaction, par les auteurs eux-mêmes et *in fine* par des relecteurs ayant compétence en matière de grammaire et d'orthographe.

3 ÉDITORIAL

4 SOMMAIRE

HISTORIQUE

- 5-7 **Naissance de la dystrophie myotonique : une histoire très particulière**
Guillaume Bassez
- 8-10 **Dystrophie myotonique de Steinert : effet boule de neige des répétitions CTG**
Judith R. Brouwer, Geneviève Gourdon, Mário Gomes-Pereira

PHYSIOLOGIE

- 11-14 **DM1 et essais thérapeutiques : évaluation neuromusculaire chez l'adulte**
Jean-Yves Hogrel

CAS CLINIQUE

- 15-16 **Lipodystrophie et séropositivité VIH : quand la génétique s'en mêle...**
Emmanuelle Salort-Campana *et al*

PRISE EN CHARGE

- 17-18 **Registres des dystrophies myotoniques : une collaboration franco-qubécoise**
Guillaume Basset, Jack Puymirat
- 19-20 **Dystrophie myotonique de Steinert : prévention de la mort subite**
Karim Wahbi
- 21-22 **Formes pédiatriques de la DM1 : des dysfonctionnements neurocognitifs**
Nathalie Angeard
- 23-24 **Grossesse et maternité dans les MNM : un accompagnement médico-social exigeant**
Bruno Eymard, Michèle Mayer

FICHE PRATIQUE

- 25-26 **Diagnostic électromyographique des canalopathies musculaires**
Emmanuel Fournier

MISE AU POINT

- 27-35 **Myopathies à bâtonnets : variabilité clinique et grande hétérogénéité génétique**
Norma Romero

LU POUR VOUS

- 36-37 **Préclinique**
Jean-Thomas Vilquin
- 38-39 **Génétique**
Gisèle Bonne, Valérie Allamand
- 40-41 **Clinique**
Françoise Chapon, Leïla Lazaro, Christian Réveillère

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 42-44 **Un réseau neuromusculaire en expansion sur tout le territoire marocain**
Nazha Birouk, Ilham Slassi

PARTENARIATS

- 45 **Généthon Bioprod, un centre unique pour la production de vecteurs-médicaments**
Géraldine Honnet, Medhi Gasmi

CLIN D'ŒIL

- 46-47 **Le point de vue du "dinosaur" DMD et saut d'exon thérapeutique : tout ce qu'il faut savoir en deux leçons**
Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 48 **L'antenne pédiatrique du CIC de Lille : un partenariat entre un CHRU et l'AFM**
Jean-Marie Cuisset *et al*
- 49 **La page de l'AFM**
AFM et Colloque Jeunes Chercheurs
Tuy Nga Brignol, Thierry Tournel

50 AGENDA

51 RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS