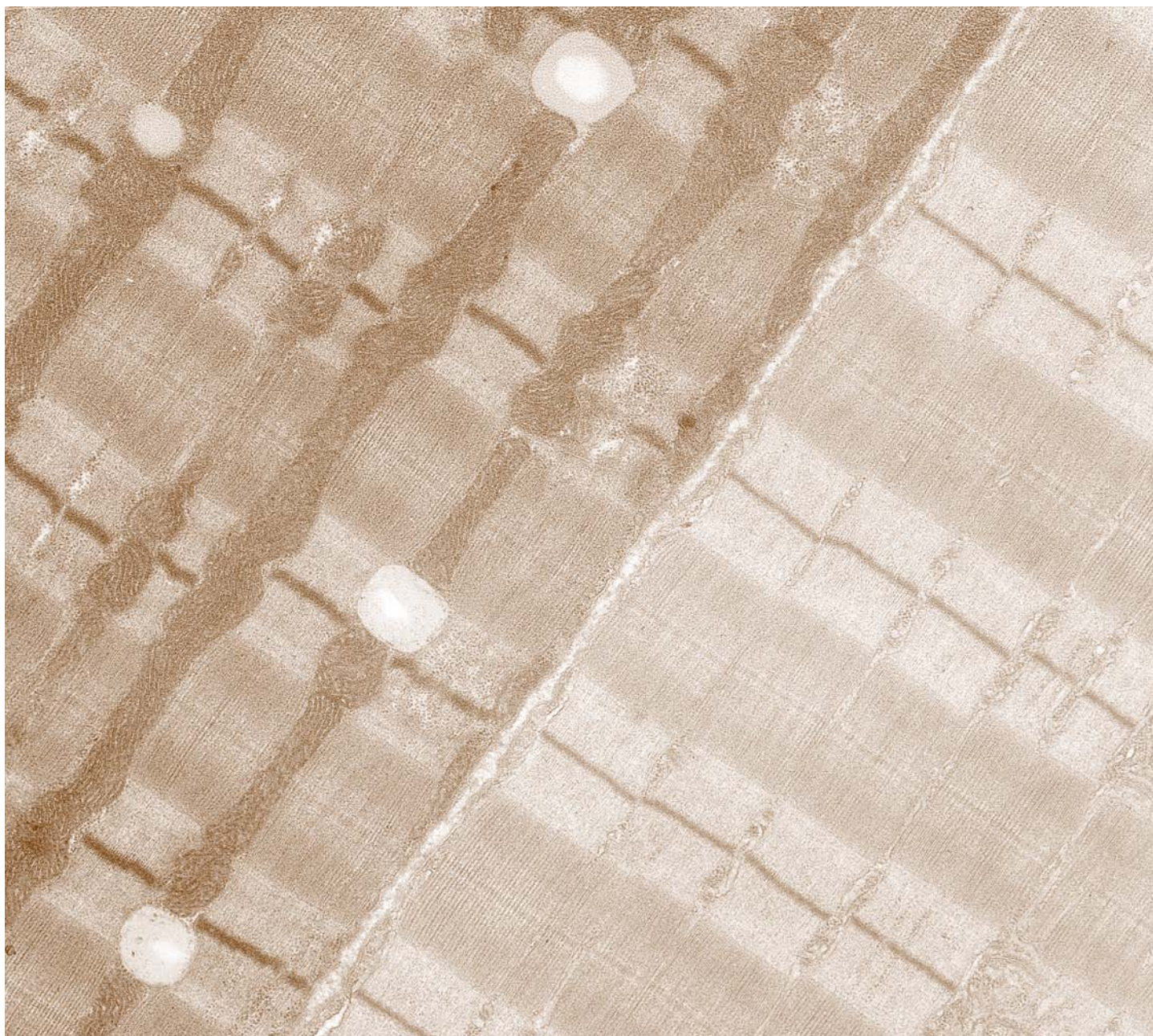


Les cahiers de **myologie**

Mise au point :
**Syndromes
myasthéniques
congénitaux**



N° 1 - octobre 2009



Les cahiers de **myologie**

N° 1 OCTOBRE 2009

Rédaction

Directeurs de publication

Laurence Tiennent-Herment
Claude Desnuelle

Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau
J. Andoni Urtizberea

Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol
Edwige Biard

Documentation

Chistiane Bel

Réseaux des correspondants

Algérie : Meriem Tazir

Belgique : Peter Van den Bergh

Canada : Jean-Pierre Bouchard

Liban : André Mégarbané

Maroc : Ilham Slassi

Suisse : Thierry Kuntzer

Tunisie : Fayçal Hentati

Correspondance

SFM

Centre de référence
Maladies Neuromusculaires
(Professeur Desnuelle)
Hôpital Archet
CHU de Nice - BP 3079
06202 Nice cedex 03
desnuelle.cl@chu-nice.fr

AFM

1, rue de l'Internationale - BP 59
91002 Evry cedex
cahiersdemyologie@afm.genethon.fr

Siège social

Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

Conception

Sequoia (Makheia Group)

Mise en page

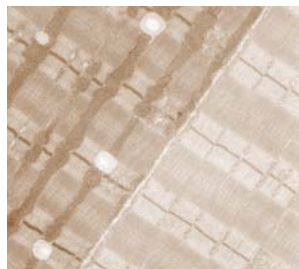
Impression
Kremlin-Lino
01 46 63 18 36

Parution

3 numéros/an
Prix du numéro : 18 €
ISSN en cours

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine
Julie Audren
Guillaume Bassez
Gisèle Bonne
Wahiba Boucharaf
Serge Braun
Gillian Butler-Browne
Françoise Chapon
Jamel Chelly
Bernard Clair
Jean-Marie Cuisset
Isabelle Desguerre
Christian Devaux
Brigitte Estournet
Bruno Eymard
Léonard Féasson
Xavier Ferrer
Marcela Gargiulo
Romain Gherardi
Frédéric Gottrand
Jean-Yves Hogrel
Jean-Claude Kaplan
Nathalie Koulmann
Martin Krahn
Leïla Lazaro
France Leturcq
Joël Lunardi
Judith Melki
Nadine Pellegrini
Isabelle Pénisson-Besnier
Yves Péreon
Jean Pouget
Pascale Richard
Hélène Rivière
Norma Romero
Emmanuelle Uro-Coste
Jean-Thomas Vilquin
Louis Viollet
Karim Wahbi



Segments de fibres musculaires de types I et II en microscope électronique (Cliché M. Fardeau)

ÉDITORIAL



En 1958, lorsque les familles de malades se sont regroupées pour fonder notre Association, elles combattaient pour que les maladies neuromusculaires sortent de l'oubli et de l'ignorance. Avec une ambition à la mesure de l'urgence qui les talonnait : inventer la médecine de demain qui guérirait leurs enfants.

50 ans plus tard, si notre volonté et notre détermination restent celles du premier jour, l'environnement médical et scientifique, lui, a considérablement changé. Les malades neuromusculaires bénéficient, le plus souvent, d'un diagnostic précis et d'une prise en charge médicale adaptée qui leur ont permis de gagner de précieuses années contre la maladie et d'améliorer leur qualité de vie. Un réseau de soins s'est structuré dans toute la France à travers les consultations pluridisciplinaires qui sont, pour la plupart d'entre elles, labellisées centres de référence ou centres de compétence.

Et la révolution médicale pour laquelle nous nous battons depuis des années s'accélère. En témoignent les nombreux essais cliniques qui sont lancés ou sur le point de l'être, qu'il s'agisse de pharmacopée traditionnelle, de thérapie génique, de pharmaco-génétique ou de thérapie cellulaire. Nous en sommes convaincus, la décennie qui s'ouvre verra les premiers succès thérapeutiques pour nos malades. Parce que la myologie est devenue une discipline motrice de cette révolution médicale, nous avons voulu créer, avec la Société Française de Myologie, cette première revue francophone de référence dans ce domaine. De la biologie fondamentale aux biothérapies les plus innovantes, en passant par la physiologie, la cardiologie ou la psychologie, cette revue se veut un lieu d'échanges, de recommandations et de débats pour les médecins et chercheurs engagés à nos côtés dans le combat contre la maladie. Nous souhaitons qu'elle soit également une passerelle entre le monde de la recherche, celui de la médecine et celui des malades. Alors que nous abordons le grand virage des traitements, nous avons, en effet, plus que jamais besoin d'unir nos forces, nos savoirs, nos compétences et nos expériences.

Au service du même grand objectif : guérir.

Laurence Tiennot-Herment

Présidente de l'Association Française contre les Myopathies

La Myologie est née des disciplines qui la composent : Neurologie, Génétique, Rééducation Fonctionnelle, mais aussi Cardiologie, Pneumologie, Pédiatrie, Biochimie, Psychologie... sans pouvoir les citer toutes. Ce terme, qui fut longtemps limité à la simple connaissance anatomique des muscles, recouvre, dans cette acception, l'ensemble des activités et des modalités qui concourent à accroître les connaissances sur le muscle, ses dysfonctions, les maladies l'affectant et à améliorer la condition des personnes atteintes de ces pathologies.

La Société Française de Myologie (SFM), à l'initiative de Michel Fardeau, s'est fédérée autour d'une mission identitaire visant à favoriser les interrelations académiques ou professionnelles des myologues au sens le plus large du terme.

Les maladies neuromusculaires représentent aujourd'hui une discipline distincte. Elles regroupent toutes les maladies touchant les muscles squelettiques, cardiaque et lisses, ainsi que les maladies du système nerveux périphérique anatomiquement définies autour de l'unité motrice, depuis le motoneurone jusqu'à l'effecteur musculaire en passant par la racine nerveuse, le nerf périphérique et la jonction neuromusculaire.

Il était donc naturel que la SFM et l'AFM unissent leurs efforts pour mettre à disposition des professionnels concernés un support de qualité comme outil de communication susceptible de favoriser un partage des connaissances et des informations. C'est la vocation des *Cahiers de Myologie*. Notre vœu est que vous, lecteurs, soyez directement impliqués et que vous participiez à un échange vivant et collectif, actuel et évolutif, capable de susciter transferts et applications en temps réel de l'évolution des concepts.

Souhaitons que sur ces Cahiers s'écrivent de nombreuses pages de l'histoire de la myologie, poursuivant l'œuvre des générations précédentes et suscitant de nombreuses vocations. Nos remerciements vont à tous ceux qui ont su se mobiliser, donner les moyens et apporter leur compétence, savoir-faire, aide et disponibilité, pour l'aboutissement de ce projet visant à optimiser l'identification de la myologie, et à offrir aux myologues un outil partagé de communication et d'enrichissement.

Claude Desnuelle

Président de la Société Française de Myologie

3 ÉDITORIAL

4-5 SOMMAIRE

HISTORIQUE

- 6-11 **Duchenne de Boulogne : sa vie et son œuvre**
Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE

- 12-14 **Thérapie par l'exercice et myopathies : réalités et modalités**
Julien Verney, Léonard Féasson

CAS CLINIQUE

- 15-16 **Diagnostic d'une myopathie à phénotype rétractile : la peau au secours du muscle**
Murielle Dunand, Thierry Kuntzer, Jean-Marie Cuisset

PRISE EN CHARGE

- 17-18 **Protection cardiaque, une priorité dans la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker**
Karim Wahbi
- 19-20 **Nutrition entérale par gastrostomie dans la dystrophie musculaire de Duchenne**
Léonie Martigne, Frédéric Gottrand
- 21-22 **Une enquête de satisfaction sur les fauteuils roulants électriques**
Nadine Pellegrini, Sébastien Bouché
- 23 **Maladie neuromusculaire : prise en compte de la dimension psychologique**
Marcela Gargiulo

FICHE PRATIQUE

- 24-25 **Dystrophie myotonique de type 2 : arbres décisionnels diagnostiques**
Hélène Radvanyi, Benoît Arveilha, Guillaume Bassez

MISE AU POINT

- 26-37 **Syndromes myasthéniques congénitaux : phénotype et physiopathologie**
Bruno Eymard, Daniel Hantaï

LU POUR VOUS

- 38-39 **Souris *mdx* : PPMO restaure la dystrophine et protège le cœur**
Modèle de l'ASI : transplantation de cellules souches neurales
Un vecteur augmentant le trans-splicing des transcrits SMN2
Jean-Thomas Vilquin
- 40-41 **Un nouveau phénotype de dysferlinopathie à début congénital**
Hypermobilité articulaire : aide au diagnostic différentiel
DMD : hétérogénéité clinique plus importante qu'il n'y paraît
Leïla Lazaro

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 42-44 **La myologie en Amérique Latine, une nouvelle génération de spécialistes**
Jorge Bevilacqua, Rosa Alberto

PARTENARIATS

- 45 **TREAT-NMD, un réseau européen dédié aux maladies neuromusculaires**
Hervé Laouénan

CLIN D'ŒIL

- 46 **« Joaillerie et myologie »**
J. Andoni Urtizberea, Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 47 **Cornemus, une Coordination des Centres de Référence des MNM**
Jean Pouget
- 48 **La page de la SFM**
- 49 **La page de l'AFM**

50 AGENDA

51 RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

3 EDITORIAL

4-5 CONTENTS

HISTORICAL NOTES

- 6-11 Duchenne de Boulogne :
Biography and Achievements**
Michel Fardeau

PHYSIOLOGY

- 12-14 Exercise Therapy in Myopathies :
State of the Art and Methods**
Julien Verney, Léonard Féasson

CASE REPORT

- 15-16 Myopathy with Retractable Phenotype :
when Skin helps diagnose Muscle Disease**
Murielle Dunand, Thierry Kuntzer, Jean-Marie Cuisset

MANAGEMENT

- 17-18 Cardiac Protection, a Priority in
Duchenne/Becker Muscular Dystrophy**
Karim Wahbi
- 19-20 Gastrostomy Feeding in Duchenne
Muscular Dystrophy**
Léonie Martigne, Frédéric Gottrand
- 21-22 Electric Wheelchairs, a Customer
Satisfaction Survey**
Nadine Pellegrini, Sébastien Bouché
- 23 Psychological Approach in
Neuromuscular Diseases**
Marcela Gargiulo

SHORT CLINICAL GUIDELINES

- 24-25 How to Diagnose Myotonic Dystrophy type 2 ?**
Hélène Radvanyi, Benoît Arveither, Guillaume Bassez

REVIEW

- 26-37 Congenital Myasthenic Syndromes :
Phenotypes and Pathogenesis**
Bruno Eymard, Daniel Hantai

LITERATURE REVIEW

- 38-39 PPMO rescues Dystrophin and protects Heart
Neural Stem Cell Transplantation in SMA
mouse models**
A Vector System that Enhances Trans-Splicing
of SMN2 Transcripts
Jean-Thomas Vilquin
- 40-41 A New Phenotype of Dysferlinopathy with
Congenital Onset**
Joint Hypermobility as a Distinctive Feature in
the Differential Diagnosis of Myopathies
Clinical Heterogeneity of Duchenne Muscular
Dystrophy
Leïla Lazaro

MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 42-44 Myology in Latin America, a new generation of
specialists**
Jorge Bevilacqua, Rosa Alberto

PARTNERSHIPS

- 45 TREAT-NMD, a European Network Dedicated to
Neuromuscular Diseases**
Hervé Laouénan

AT A GLANCE

- 46 "Jewellery and Myology"**
J. Andoni Urtizberea, Jean-Claude Kaplan

NEWS

- 47 Cornemus, a Network of French Centers of
Expertise for Neuromuscular Diseases**
Jean Pouget
- 48 SFM News**
- 49 AFM News**

50 FORTHCOMING MEETINGS

51 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

HISTORIQUE

Duchenne de Boulogne :
sa vie et son œuvre

MICHEL FARDEAU

Jusqu'à la fin de sa vie, Duchenne s'est d'abord présenté comme un médecin préoccupé des applications thérapeutiques de l'électricité. C'est, au demeurant, à son ouvrage majeur sur la Physiologie des Mouvements qu'il a dû sa renommée. Une des raisons pour laquelle l'œuvre de Duchenne reste aussi méconnue est, sans doute, qu'elle a été celle d'un homme solitaire, travaillant en dehors de tout contexte universitaire ou académique. Seuls quelques grands médecins et scientifiques, comme Charcot et Darwin, ont réalisé du vivant de Duchenne l'importance et l'originalité de son œuvre.



Le nom de Duchenne fait partie du tout petit nombre de noms propres qui se sont imposés universellement à la postérité pour décrire une maladie : Charcot, Osler, Hodgkin, Alzheimer... Ces noms se sont banalisés au point de n'être plus référencés depuis longtemps dans les bibliographies des articles ou des chapitres de traités concernant ces affections ; dans le langage des étudiants en médecine, ces

termes sont devenus des noms communs, que l'on ne fait même plus précéder du mot « maladie ». Il n'est pas un neurologue, pas un pédiatre, pas un généticien au monde qui ne connaisse le terme de myopathie de Duchenne : lorsque le gène de cette maladie a été découvert et cloné, 125 ans après la description fondatrice de la maladie, le sigle universellement adopté a été celui de DMD pour *Duchenne Muscular Dystrophy*.

Cette généralisation, cette banalisation ont sans doute joué un rôle dans la relative méconnaissance de l'étendue et de l'importance de l'œuvre de Guillaume Duchenne. En effet, l'essentiel de cette œuvre a été consacrée à la Physiologie des Mouvements (il y a consacré plus de 20 ans de son existence) et

aux applications médicales de l'électricité. Jusqu'à la fin de sa vie, Duchenne s'est présenté lui-même, d'abord comme un médecin préoccupé des applications thérapeutiques de l'électricité. C'est grâce à son ouvrage majeur, son « Magnum Opus », sur la physiologie des mouvements qu'il a acquis sa renommée, certes tardive mais étendue à tous les pays européens. Il a contribué à sa nomination comme Membre Associé ou Correspondant de la plupart des Académies Européennes (à l'exception notable de la France).

Il y a sans doute d'autres raisons à la relative méconnaissance de l'intégralité de l'œuvre de Duchenne. Comme celle de tous les pionniers, son œuvre a, en effet, été attaquée de tous les côtés : des physiciens célèbres n'ont guère supporté l'immixtion d'un simple médecin praticien dans l'un de leur domaine scientifique favori, celui de l'électricité ; des physiologistes, en particulier outre-Rhin, n'ont pas été loin de considérer Duchenne comme un magicien ; des collègues médecins n'ont pas hésité à piller son œuvre, à utiliser les résultats de ses travaux pour décrire de nouvelles pathologies dont la description clinique et les bases expérimentales avaient été apportées par Duchenne. Enfin, les querelles de priorité, concernant en particulier la description de la myopathie qui porte son nom, se sont poursuivies pratiquement jusqu'à nos jours.

Une dernière raison pour laquelle l'œuvre de Duchenne reste aussi largement méconnue est, sans doute, qu'elle a été celle d'un homme solitaire, travaillant en dehors de tout contexte universitaire ou académique. Seuls quelques grands médecins et scientifiques de son temps ont réalisé de leur vivant l'importance et l'originalité de cette œuvre : Jean-Martin Charcot à Paris, Charles Darwin à Cambridge.

Michel Fardeau
Professeur honoraire au
CNAM
Fondateur de la Société
Française de Myologie
m.fardeau@
institut-myologie.org

Vers les techniques d'électrification

Guillaume Benjamin Amand Duchenne est né à Boulogne, le 17 septembre 1806, dans le quartier Saint-Pierre, d'une famille modeste de pêcheurs. Son père, en pleine guerre napoléonienne, s'enrôla comme corsaire pour combattre la flotte anglaise et reçut pour son courage, des mains de l'Empereur lui-même, la médaille de la Légion d'Honneur. Enfant, Guillaume, selon les biographes, n'a pas laissé le souvenir d'un enfant particulièrement brillant au collège, mais plutôt celui d'un élève énergique, ardent dans les exercices physiques. Il obtint néanmoins son Baccalauréat qu'il passa à Douai en 1825. Il était dans sa dix-huitième année.

Pourquoi a-t-il renoncé à une carrière navale à laquelle tout le prédestinait (en premier lieu la volonté paternelle) et décida-t-il d'embrasser une carrière médicale ? Rien n'est sûr dans cette décision, mais il a été fait état de l'existence possible d'enfants handicapés parmi ses frères et sœurs dont on entendait les cris dans le voisinage. Duchenne prit donc le chemin de Paris.

Un premier drame l'attendait peu après son arrivée : la mort de son père. Guillaume revint quelque temps à Boulogne avant de reprendre sa vie d'étudiant à Paris. Cette vie fut probablement économiquement difficile, ce qui explique peut-être que Guillaume n'essaya pas d'entrer dans une carrière hospitalière, mais se limita à des études ordinaires. Il conclut celles-ci par une thèse sur les brûlures que l'on reconnaît comme n'ayant pas grand intérêt ; sitôt son diplôme de médecin obtenu, il retourna dans sa ville de Boulogne. Il se maria peu après avec mademoiselle Barbe Boutroy (mariage d'amour) et s'installa comme praticien dans sa ville natale. Tout s'annonçait de la façon la plus heureuse, mais il devait connaître bientôt un nouveau drame familial. Un an après son mariage, son épouse mourût de fièvre puerpérale, huit jours après l'accouchement de leur fils et c'est Duchenne lui-même qui avait délivré sa femme. Le chagrin de Duchenne fût d'autant plus grand que sa belle-mère prit l'enfant chez elle pour l'élever et lui ferma sa porte.

La réputation médicale de Duchenne en souffrit certainement. Pour occuper son esprit et sans doute son temps, Duchenne se tourna alors vers une technique médicale utilisant l'électricité qui venait d'arriver, en particulier d'outre-Manche. Il lut tous les livres qu'il trouva à la bibliothèque municipale, fit l'acquisition d'une machine volta-faradique (une bobine à induction) et s'initia aux techniques d'électrification. Il commença à tester sa machine sur quelques patients souffrant de diverses douleurs,

ses biographes ont quelquefois parlé de marins du port de Boulogne. Un jour qu'il appliquait ses électrodes sur le visage d'un patient souffrant de névralgie, il remarqua qu'il provoquait la contraction soudaine des muscles sous-jacents. Il répéta l'expérience avec les mêmes résultats et réalisa soudain qu'il avait avec cette technique la possibilité de provoquer une contraction musculaire sans recourir à la volonté du malade ni ouvrir la peau. Une nouvelle méthode d'analyse de la physiologie musculaire venait de naître.

Duchenne s'était, après des années, remarié avec une lointaine cousine, Honorine Lardé. Celle-ci était, selon l'expression de l'époque, plutôt coquette et ne comprit pas la fascination que les machines électriques exerçaient sur son époux. C'en était trop sans doute, Duchenne prit alors la décision de revenir à Paris. Nous étions en 1842, Duchenne allait vers ses trente-sept ans.

Une hypothèse révolutionnaire

Duchenne s'installa à Paris comme simple praticien. Il rendit très rapidement visite à quelques-uns des maîtres les plus en vue à cette époque, Trousseau à l'Hôtel Dieu, Rayer à la Vieille Charité, Aran à l'Hospice de la Salpêtrière, pour suivre leurs enseignements et leur demander l'autorisation de tester sa technique d'électrification sur des patients paralysés et confinés au lit. En dépit de difficultés matérielles et des remarques ironiques de l'entourage de ces grands médecins, il accumula méticuleusement, jour après jour, mois après mois, un grand nombre de données sur les résultats de ses stimulations électriques. On a longuement décrit « ce petit vieux avec sa boîte à malices » qui arpentaient les sombres corridors des divisions de l'Hospice de la Salpêtrière (c'était son hôpital de prédilection) s'arrêtant au lit de quelque « reposante », lui demandant l'autorisation de l'examiner, de pratiquer chez elle quelques stimulations électriques et notant soigneusement les résultats de ses expériences. Il était toujours bien reçu par ces femmes allongées dans leur lit qui ne recevaient guère de visites. C'est sans doute durant ces années, de 1843 à 1847, qu'il fit une seconde découverte importante : tous les muscles atrophiques ne réagissaient pas de la même façon à ses stimulations. Cela amena Duchenne à considérer, en opposition avec le dogme régnant à cette époque qui voulait que toute atrophie, toute paralysie soit d'origine nerveuse, que certaines de ces patientes pouvaient être victimes non d'une atteinte de leur système nerveux, mais d'une atteinte primitive de leur système musculaire.

Plusieurs éléments démontrent que Duchenne était très conscient de l'importance cruciale de cette hypothèse tout à fait révolutionnaire. Tout d'abord, il protégea certaines de ses données en déposant des « plis cachetés » sur le bureau du Secrétaire Perpétuel de l'Académie des Sciences (l'un de ces plis a été récemment ouvert, comme il se doit, 150 ans après son dépôt). Ensuite, il présenta en 1847 une première note à l'Académie des Sciences. En 1848, la machine volta-faradique qu'il avait conçue fût présentée à l'Académie. Il releva lui-même que l'examen des blessés de la Révolution de 1848 lui avait permis d'affiner sa technique de stimulation électrique et de mettre au point la technique des tampons humides pour ses rhéophores. En 1849, il décida de présenter, devant cette Académie, un Mémoire dans lequel il avait rassemblé les documents qui lui paraissaient démontrer l'existence d'une « Atrophie Musculaire Progressive » indépendante de toute origine nerveuse. Le mémoire n'obtint aucun prix : Duchenne le retira.

L'existence de ce mémoire est attestée par les Comptes-Rendus de l'Académie et par les citations qu'en firent secondairement des autorités médicales comme Cruveilhier ou Andral. Elle fut néanmoins discutée jusqu'aux années récentes. En effet, en 1850, Aran (médecin de la Salpêtrière qui avait autorisé Duchenne à venir dans son service) avait publié sous son seul nom un article original dans les « Archives Générales de Médecine », sur « l'Atrophie Musculaire Progressive, une nouvelle entité » dans lequel étaient utilisés les résultats des examens réalisés par Duchenne sur ses patients. Duchenne y était seulement remercié par une courte note en bas de page. Duchenne ne pouvait rien dire, mais il en fût profondément affecté : tout au long de sa vie, il ne cessera dans ses livres de réclamer la priorité pour cette découverte.

Une autre désillusion attendait Duchenne peu après. L'examen post-mortem d'un patient (un saltimbanque nommé Lecomte que Duchenne avait suivi jusqu'au terme de sa maladie et présenté plusieurs fois à ses collègues comme atteint d'atrophie progressive) avait révélé une atrophie marquée des racines antérieures au niveau cervical. L'examen anatomique avait été réalisé par Cruveilhier lui-même : il démontrait l'origine spinale de l'atrophie. Duchenne accepta cette conclusion, même si l'autopsie d'un second malade, le berger Legrand, n'avait révélé aucune anomalie du système nerveux. L'histoire de l'atrophie musculaire progressive ne sera réévoquée que beaucoup plus tard par Duchenne lui-même avec la description d'une

forme infantile avec atteinte faciale, avant d'être démembrée par les travaux de Charcot, puis reprise, après la mort de Duchenne, par Landouzy et Dejerine.

Reconnaissance et renommée tardives

En ce début des années 1850, les attaques contre les travaux de Duchenne vinrent d'un autre côté, celui des physiiciens de l'Académie des Sciences. L'un d'entre eux, Masson, déclara qu'il avait été le premier à décrire une contraction musculaire localisée sous l'influence de l'électricité. Les Becquerel, physiiciens très célèbres, critiquèrent la conception même de la machine faradique utilisée par Duchenne. On supportait mal de ce côté qu'un simple médecin praticien s'immisce par ses travaux dans ce domaine hautement scientifique. Mais les critiques les plus sévères vinrent du côté des physiologistes et plus particulièrement de Remak, Professeur de physiologie à Berlin. Ce dernier, après avoir vu les expériences de stimulation de Duchenne, n'était pas loin de le considérer comme un magicien ou un prestidigitateur. Duchenne résista à cette argumentation. Remak décida alors de venir à Paris, à l'Hôtel de la Monnaie tout près de l'Académie des Sciences, pour effectuer ses propres expériences avec des piles et non des bobines à induction. Le résultat fut, paraît-il, désastreux. Les deux hommes restèrent en forte opposition tout au long de leurs vies.

Durant ces années, les travaux de Duchenne commençaient néanmoins à être reconnus. En 1851, il reçut un prix de l'Académie de Médecine. En 1855 sur l'insistance de son éditeur, il réunit ses différentes notes en un volume et ce fut la première édition de « l'Electrisation Localisée ». La même année, il posa sa candidature à un prix important qui venait d'être créé à l'Institut de France sur l'apport de l'électricité à la Médecine. Le prix ne fut pas attribué, mais Duchenne reçut une « mention d'encouragement ». En 1856, il fut fait à son tour Chevalier de la Légion d'Honneur.

Duchenne n'avait pas interrompu pour autant ses travaux sur la physiologie musculaire. Il présenta une série de notes aux Académies des Sciences ou de Médecine sur les fonctions des différents muscles des membres, du tronc ou de la face. Il corrigea un certain nombre d'inexactitudes, concernant par exemple la fonction du diaphragme ou celle des petits muscles de la main, décrivant pour la première fois avec précision la fonction des muscles interosseux, des muscles lombricaux et des différents muscles du pouce. Il traça aussi les lois

majeures du fonctionnement musculaire, telles que la synergie des muscles agonistes ou le rôle des antagonistes dans l'exécution de tout mouvement. L'analyse des fonctions musculaires le conduisit à proposer des dispositifs de suppléance aux fonctions déficientes, comme un gantelet pour restituer la fonction d'opposition du pouce, un système de relevé d'un pied tombant ou des moyens de correction des déformations liées aux insuffisances musculaires, comme des corsets susceptibles de prévenir l'aggravation d'une scoliose. L'ensemble de ces résultats ne sera publié que tardivement dans ce qui constitue sans doute l'ouvrage majeur de Duchenne, la *Physiologie des Mouvements*. Celui-ci ne paraîtra qu'en 1867 et sera connu dans tous les pays européens. Il contribuera fortement à établir la renommée scientifique de Duchenne.

De nouvelles descriptions cliniques

Parallèlement Duchenne poursuivait ses recherches sur les maladies qui frappaient le système moteur. Il définissait les caractéristiques cliniques de ce qui lui apparaissait comme devant constituer des entités distinctes, en confrontant chaque fois que possible ces données cliniques aux données anatomiques obtenues post-mortem.

C'est ainsi qu'il décrit en grand détail ce qu'il nomma la Paralyse Atrophique de l'Enfance, avec son début brutal et l'atteinte si particulière des muscles des membres. Avec ses techniques de stimulation électrique, il postula que, dans cette affection, l'atteinte musculaire devait être secondaire à l'atteinte des cellules nerveuses motrices de la moelle et non à l'inactivité, comme on le pensait alors. Il en aura confirmation quelques années plus tard, lorsque Charcot l'aura initié à l'analyse au microscope des lésions cellulaires du système nerveux.

Durant les années 1858/59, il recueillit un certain nombre d'observations dans lesquelles l'impossibilité de se tenir debout ou de marcher ne s'accompagnait d'aucune faiblesse ou paralysie des différents segments des membres. Il considéra alors que le trouble causal était un défaut de la coordination des mouvements. Son analyse minutieuse de ce trouble le conduisit à proposer le terme d'« Ataxie locomotrice progressive » pour le désigner. Il évoqua le rôle possible d'une affection syphilitique à son origine. Il réfuta les requêtes en priorité que firent alors Landry, puis Bouillaud, mais reconnut l'antériorité de la description courte mais très précise du *tabes-dorsalis* faite par Romberg en 1851.

En 1860, il décrit plusieurs cas de ce qu'il nomma une « paralysie glosso-labio-laryngée », survenant à

l'âge moyen de la vie, d'évolution progressive et redoutable. Il fut secondé dans son étude par J.M. Charcot qui avait pris des fonctions de médecin des hôpitaux à l'Hospice de la Salpêtrière en 1862, en même temps que son collègue et proche ami, A. Vulpian. Charcot avait déjà perçu la valeur scientifique des travaux de Duchenne et il l'initia à l'analyse microscopique des lésions du système nerveux. En retour, Duchenne initia Charcot à la photographie des préparations histologiques. Ceci leur permit, grâce à l'examen du cerveau d'une pauvre personne atteinte de cette paralysie glosso-labio-laryngée dont l'autopsie fut faite à domicile avec l'aide de Joffroy dans des conditions rocambolesques, de démontrer que cette paralysie était bien en rapport avec la disparition de cellules nerveuses dans les noyaux moteurs du bulbe rachidien.

« La paralysie pseudo-hypertrophique »

A partir de 1858, Duchenne s'intéressa à l'analyse clinique de petits enfants qui l'intriguèrent car leur faiblesse musculaire des jambes ne s'accompagnait pas d'une atrophie, comme dans les autres maladies, mais d'une apparente hypertrophie des masses musculaires, en particulier des muscles jumeaux. Après quelques années d'évolution, cette apparente hypertrophie faisait place à une atrophie et à une faiblesse marquée qui s'étendait aux quatre membres et aux muscles du tronc. Des rétractions musculaires s'installaient, déformant membres et tronc, entraînant l'arrêt de la marche et imposant le recours au fauteuil de façon intermittente puis permanente. Après quelques courtes années, l'atteinte musculaire atteignait les muscles respiratoires et l'enfant mourait asphyxié entre 12 et 15 ans. Tel fut le destin de son premier patient, le petit Joseph S., placé à l'hospice Saint-Jean-de-Dieu à Paris. D'autres enfants présentant la même atteinte lui furent adressés ou montrés dans différents services. Duchenne eût le sentiment, à travers son expérience clinique et les résultats de ses stimulations électriques, d'être à nouveau devant une maladie touchant primitivement le tissu musculaire. Pour le démontrer et pour ne pas rencontrer les mêmes difficultés qu'avec la description de l'Atrophie Musculaire Progressive, il fit exécuter par Charrière, un fabricant d'instruments chirurgicaux à Paris, une aiguille particulière. Il s'agissait d'un « emporte-pièce histologique » qui lui permit de prélever de petits fragments de tissu musculaire qui pouvaient être examinés sous le microscope. Dans cette « paralysie pseudo-hypertrophique », les petits fragments de fibre musculaire étaient effectivement anormaux,

de structure remaniée et entourés d'un abondant tissu fibreux et grasseux. Les premières observations de cette forme de paralysie furent rapportées dans la seconde édition de son livre sur l'Electrisation Localisée en 1861. En 1868, il avait réuni 13 observations, onze garçons et deux filles. La première vérification anatomique vint d'Allemagne, faite par Cohnheim, une seconde sera faite par Charcot lui-même en 1871. Elles confirmèrent le bien fondé de l'hypothèse de Duchenne : le système nerveux (central et périphérique) était normal. Tous ces faits furent rapportés, en 1868, dans les « Archives Générales de Médecine », dans cinq articles successifs extrêmement détaillés. Ils furent repris en 1872 dans la troisième édition de l'Electrisation Localisée. Pour ces publications, Duchenne avait fait une revue très attentive de la littérature étrangère. Il avait retrouvé des descriptions de cas identiques dans la littérature allemande, en particulier par Cohnheim et par Eulenburg. Dans la littérature anglaise, un médecin, Edward Meryon, avait décrit des cas semblables dès 1852 : cas familiaux, avec quatre garçons d'une même fratrie, laissant supposer une hérédité du même type que celle de l'hémophilie. La vérification anatomique du plus âgé des enfants lui avait permis de noter l'intégrité des racines antérieures de la moelle et la rupture de la membrane des fibres musculaires, le sarcolemme, dans les tissus malades. Duchenne consacra dans la 3^e édition de son livre des pages entières à cette description, qu'il considéra comme identique à celle de la « paralysie pseudo-hypertrophique ou myosclérotique » qu'il décrivait. Seul le titre *Fatty and granular degeneration of the muscle* et l'interprétation qu'en donnait Meryon ne lui convenaient pas car ces mots évoquaient la description pathologique de l'Atrophie Musculaire Progressive qui était pour Duchenne une entité tout à fait différente et il y avait donc un risque évident de confusion. Toutes ces discussions doivent être replacées dans le cadre de l'époque ; il n'est en tout cas pas exact de laisser entendre que Duchenne considérait les observations d'Edward Meryon comme non semblables aux siennes. Peu après les publications de 1868, l'importance des descriptions cliniques et histologiques de Duchenne fut reconnue et le nom de Duchenne fut accolé à la description de cette maladie par Charcot puis, très vite accepté par Gowers à Londres et par Erb à Heidelberg.

Analyste des muscles du visage

Dans la dernière partie de sa vie scientifique, Duchenne revint à un sujet sur lequel il avait en fait

travaillé avec ardeur depuis le début : celui de la physiologie des muscles du visage. Pour la première fois dans l'histoire de la médecine, il ajouta à la simple description clinique des mouvements et aux résultats des stimulations électriques, une technique toute nouvelle, la photographie. Il y fut aidé par le propre frère de Nadar, illustre pionnier de cette technique, Tournachon. De ses études sur la stimulation des muscles faciaux, il tira d'importantes conclusions physiologiques, comme celle de l'autonomie anatomique des différents muscles peauciers du visage et de leur synergie dans les différentes expressions de la mimique. Les expériences furent faites sur le visage d'un vieillard édenté dont la sensibilité cutanée était émoussée mais aussi, sur ceux de l'un de ses assistants, d'une jeune femme et d'une petite fille. Il reproduisait ainsi et fixait par la photographie l'expression des sentiments. Duchenne pensa qu'il avait là une clé pour déchiffrer le langage des passions et donc les mouvements de l'âme. Il compara audacieusement les résultats de ses analyses avec ceux des grands sculpteurs classiques, le Laocoon ou la Niobé de Praxitèle, en soulignant les incompatibilités physiologiques que ces sculptures antiques révélaient. Cette irruption de Duchenne dans le champ de l'esthétique fût très fraîchement reçue par les milieux artistiques et le livre sur les « Mécanismes de la Physionomie Humaine » fut sévèrement critiqué. Cependant, il attira l'attention de l'autre côté de la Manche d'un grand savant qui se consacrait aussi à l'expression du visage : Charles Darwin. Darwin écrivit à Duchenne pour lui demander la permission d'utiliser quelques-unes de ses photographies dans son propre ouvrage. Ceci fut immédiatement accepté et reçu par Duchenne comme un honneur.

La dernière partie de la vie de Duchenne fut loin d'être heureuse. Le siège de Paris et les drames de la Commune de Paris l'avaient beaucoup affecté. A cette même période, sa seconde femme dont il était séparé depuis longtemps, disparut. Plus gravement pour lui, son fils qui, en 1862, était revenu vers son père après une carrière dans la médecine navale et avait fait sa thèse sur la Paralysie Atrophique de l'Enfance auprès de son père, mourut également (de typhoïde ?) en 1871. Dans ses dernières années, il fut heureusement secondé par sa belle fille et sa vie égayée par ses petits enfants auxquels il projetait les premières images du cinématographe. Durant l'été 1875, il souffrit d'une attaque cérébrale au retour de l'enterrement de l'un de ses amis et mourut quelques semaines plus tard,

le jour de son 69^e anniversaire, le 17 septembre 1875. Jusqu'à ses derniers moments, il avait été veillé par Charcot et Potain. Il fut enterré à Boulogne-sur-Mer, sa ville natale.

Une œuvre scientifique impressionnante

Avec le recul de plus d'un siècle, l'œuvre scientifique de Duchenne reste réellement impressionnante. Il a complètement renouvelé, en son temps, la physiologie musculaire et ses résultats sur la fonction des différents groupes musculaires sont encore parfaitement valables aujourd'hui. Il a décrit ou contribué à décrire quelques-unes des entités principales de la neurologie clinique. Il a permis l'essor d'une pathologie primitivement musculaire et introduit des techniques entièrement nouvelles (stimulation électrique, ponction-biopsie, photographie) dans l'analyse des atteintes musculaires squelettiques.

Ce travail est d'autant plus impressionnant qu'il fut celui d'un homme seul, examinant lui-même les malades, notant les résultats de ses mesures, écrivant toutes ses constatations et discussions de sa propre main. Il ne reçut pratiquement aucun soutien

institutionnel ou académique. On le décrit comme étant toujours complètement absorbé par son œuvre, par sa passion de chercheur, par sa machine électrique. Duchenne n'était pas un homme doué pour la communication. De taille plutôt petite, chauve précocement, très timide, il était, paraît-il, incapable de prononcer un discours en public : il ne se révélait qu'en présence de ses malades.

Son œuvre scientifique, lorsqu'elle fut connue par l'édition de ses ouvrages, lui valut cependant une grande renommée. Il devint Membre associé ou correspondant d'un grand nombre d'Académies européennes. Il fut reçu à la Cour de la Reine Victoria à Londres, à la Cour de Philippe IV en Espagne. Il n'y eut qu'en France qu'il ne connut aucune reconnaissance académique. Seuls, de son vivant, de grands médecins ou scientifiques saisirent l'importance et l'originalité de son travail : Jean-Martin Charcot à Paris qui disait que Duchenne avait été son seul maître, Charles Darwin à Cambridge qui comprit l'intérêt de Duchenne pour la physiologie des muscles faciaux. Duchenne souhaitait créer pour le système musculaire une anatomie vivante. Il ne serait sans doute pas déçu aujourd'hui.



© Institut de Myologie

Cette plaque de bronze ornaît la partie supérieure du monument élevé, à la Salpêtrière, à la mémoire de Duchenne. Pour échapper à la destruction pendant la seconde guerre mondiale, cette plaque avait été déposée et cachée. Elle a été retrouvée en 1980, par l'auteur de cet article, dans l'usine de la Salpêtrière et ce, grâce à la mémoire d'une vieille surveillante et à l'aide de la secrétaire du Pr Castaigne, M^{lle} Besse. La plaque est depuis scellée au mur dans l'entrée de l'auditorium de l'Institut de Myologie.

NOTE
La bibliographie et l'iconographie de cet article peuvent être retrouvées sur le site internet de la SFM www.sfmyologie.org

Thérapie par l'exercice et myopathies : réalités et modalités

JULIEN VERNEY, LÉONARD FÉASSON

La conclusion de la conférence de consensus, organisée par l'ANAES et l'AFM en 2001, précisait « qu'il ne semblait plus socialement possible et scientifiquement justifié de proscrire toute activité physique » chez les patients atteints de maladie musculaire. L'objectif d'une thérapie par l'exercice consiste à modifier en profondeur le mode de vie de la personne et à y introduire progressivement et de façon durable l'activité physique. Les programmes d'entraînement en endurance semblent être les mieux tolérés, quelle que soit la maladie. Ils devraient constituer la base de tout programme de thérapie par l'exercice, du fait de leurs effets bénéfiques contre les facteurs de risques générés par la sédentarité.

Durant de nombreuses années, compte tenu de leur fragilité musculaire, les patients atteints de maladie musculaire ont été incités à éviter toute activité physique. Pourtant, au sein de la population générale, il est désormais de notoriété publique que l'exercice physique présente des propriétés préventives et curatives (INSERM, 2008). L'activité physique dans le cadre des maladies neuromusculaires méritait donc d'être proposée et étudiée scientifiquement. Ce fut un des objectifs de la conférence de consensus, organisée en 2001 par l'ANAES et l'AFM qui dans sa conclusion précisait « qu'il ne semblait plus socialement possible et scientifiquement justifié de proscrire toute activité physique » chez les patients atteints de myopathies.

Malgré l'existence d'un continuum, on distingue schématiquement deux types de renforcement musculaire. L'entraînement en endurance est basé sur des activités de type cyclique pouvant être soutenues sur une durée importante. Ces activités vont générer, entre autres adaptations, une résistance à l'effort prolongé, une amélioration des aptitudes cardio-vasculaires et de la consommation maximale d'oxygène (VO₂max). L'entraînement en musculation repose, *via* l'utilisation de charges additionnelles (haltères par exemple), sur des contractions musculaires proches de la force maximale volontaire. Il permet, entre autre, de générer une amélioration de la force maximale du sujet ainsi qu'une augmentation du volume musculaire.

L'entraînement en endurance

L'entraînement en endurance (sur bicyclette par exemple), par son caractère sous-maximal et son bénéfice cardio-respiratoire potentiel, s'est initialement imposé dans l'indication thérapeutique. Ceci en raison de la fragilité du tissu musculaire des

patients atteints de myopathies et de leur déconditionnement physique secondaire à la maladie.

Ces dernières années, ce type d'exercice a prouvé à la fois son innocuité et son efficacité dans le cadre de nombreuses maladies musculaires telles que les dystrophies (Olsen; Orngreen; Sveen, 2007; Sveen, 2008), les myopathies inflammatoires (Wiesinger) ou les myopathies métaboliques (Haller; Jeppesen). En effet, les diverses études n'ont montré ni modification clinique ni élévation significative du taux sérique de Créatine Phosphokinase (reflet indirect de lésions du tissu musculaire) chez les patients soumis à un protocole d'entraînement en endurance. Il semble donc qu'un tel type d'entraînement ne représente qu'un danger négligeable.

En ce qui concerne l'efficacité de ce type d'entraînement, son évaluation est nécessairement multidimensionnelle. Dans la quasi-totalité des études, les tests physiologiques montrent une amélioration de la consommation maximale d'oxygène ainsi que de la force maximale isométrique ou dynamique du patient. Dans les myopathies métaboliques, une amélioration des activités enzymatiques oxydatives est également observée (Haller; Jeppesen).

Le ressenti des patients est également une donnée très importante à prendre en compte. Il peut être évalué par l'utilisation de questionnaires ou d'échelles visuelles analogiques (EVA). Deux études récentes, l'une chez des patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures (Sveen, 2007) et l'autre chez des patients présentant une dystrophie musculaire de Becker (Sveen, 2008) ont montré, outre une augmentation de la force musculaire et de l'endurance ressentie par les sujets, une amélioration de la distance de marche et donc de l'autonomie de ces patients. Cependant, sur le plan des activités physiques quotidiennes, les effets sont plus nuancés

Julien Verney
Léonard Féasson
Laboratoire de Physiologie
de l'Exercice, EA 4338,
Université J. Monnet,
Saint Etienne
Unité de Myologie, Centre
de Référence Maladies
Neuromusculaires Rares,
CHU St Etienne
julien.verney@gmail.com
leonard.feasson@
chu-st-etienne.fr

et dépendent des pathologies. Dans les dystrophies myotoniques (Orngreen) ou dans les dystrophies musculaires des ceintures (Sveen, 2007), la majorité des patients ne rapportent pas d'amélioration significative de leur niveau d'activité.



© D.R.

En revanche, une telle amélioration est rapportée par des patients atteints d'une dystrophie facio-scapulo-humérale ou FSHD (Olsen) ou dans les myopathies mitochondriales (Jeppesen).

On peut donc affirmer que l'entraînement en endurance, non seulement n'aggrave pas les symptômes, mais permet à coup sûr de générer des adaptations physiologiques positives (en particulier cardio-respiratoires). Il est en outre caractérisé par une très bonne compliance. Il est effectivement important de souligner que la plupart des études de bon niveau de preuve proposent des programmes d'entraînement suivis sur au moins trois mois avec une moyenne de 3 à 4 séances par semaine (soit l'observation d'une cinquantaine de séances). L'assiduité lors d'un tel programme (Sveen, 2008) est très importante, pour être efficace l'exercice doit être pratiqué de façon suivie. Chez un patient comme chez un sujet indemne de myopathie, quelques semaines sans exercice annulent rapidement les bénéfices obtenus

lors de l'entraînement (Jeppesen). Dans l'étude de Sveen portant sur l'effet d'un entraînement de trois mois dans la dystrophie musculaire de Becker, les six patients ayant poursuivi l'étude neuf mois de plus, à raison de 3 séances hebdomadaires, ont maintenu les bénéfices acquis lors de la période initiale comptant 5 séances hebdomadaires. Afin de développer la thérapie par l'exercice dans les années à venir, il sera donc important de proposer des entraînements faciles à superviser à distance et peu chronophages.

L'entraînement en musculation

L'entraînement en musculation, deuxième type d'entraînement possible, a pour but principal d'améliorer la force et, si possible, d'augmenter la masse musculaire lorsqu'une intensité suffisante (10-12 répétitions maximales ou RM) est utilisée. Ce mode d'entraînement repose par définition sur des séances d'exercice notablement plus courtes. Cela semble séduisant pour lutter contre l'amyotrophie générée par les maladies neuromusculaires. Malheureusement, les études contrôlées et/ou randomisées dans ce domaine sont rares. Si le choix des exercices est approprié au niveau de préservation des différents groupes de muscles, l'entraînement en musculation ne semble pas nocif pour le tissu musculaire. Cependant, les améliorations fonctionnelles ne sont pas systématiques et les évaluations sont rarement réalisées sur de longues périodes.

Lors d'une étude chez des patients présentant une FSHD (van der Kooij), cinquante-deux semaines d'entraînement en musculation, ciblé sur certains muscles, ont permis une augmentation significative de la force maximale des fléchisseurs du coude. En revanche, dans le même temps, il était observé une baisse significative (identique au groupe contrôle) de la force maximale des releveurs du pied, probablement due au fait que ces muscles étaient davantage atteints par la maladie. Pour cette raison, l'entraînement en musculation, s'il est proposé, doit l'être à un stade le plus précoce possible de la maladie ou pour les groupes musculaires les plus préservés. De la même façon, chez des patients atteints de dystrophie myotonique (Lindeman), six mois d'entraînement à domicile n'ont pas amélioré significativement le couple maximal isométrique ou isocinétique des membres inférieurs, ni les performances sur des activités chronométrées telles que le lever d'une chaise ou la marche sur 50 m. Or, c'est une amélioration fonctionnelle transférable dans la vie quotidienne qui doit être l'objectif principal de l'entraînement. Afin de l'apprécier, des évaluations

fonctionnelles devraient être proposées dans toutes les études à venir dans ce domaine. Néanmoins, il faut souligner qu'après la période d'entraînement, les patients de l'étude de Lindeman *et al* déclaraient se sentir mieux et être moins gênés par leur déficit musculaire. À défaut d'améliorer la force et la fonction de façon objective et quantifiable, l'entraînement en musculation peut donc présenter un intérêt psychologique se traduisant par une meilleure perception de la force et une amélioration du bien-être. L'effet de l'entraînement en musculation a également été évalué dans le cadre de myopathies mitochondriales (Murphy). Il a été montré, chez des patients atteints de délétions de l'ADN mitochondrial (ADNmt) que, contrairement aux fibres musculaires matures, le taux d'ADNmt muté était très faible, voire indétectable dans les cellules satellites. Or, l'entraînement en musculation est connu pour induire une activation et une prolifération des cellules satellites. Murphy et son équipe ont donc émis l'hypothèse que l'exercice en force pourrait constituer une stratégie de traitement physiologique visant à diminuer le taux d'hétéroplasmie chez les patients atteints de délétions de l'ADNmt.

En réponse aux douze semaines d'entraînement en musculation, les patients de cette étude ont vu leur force maximale, leur pourcentage de cellules satellites et leur différence artério-veineuse maximale s'améliorer. Cependant, l'entraînement n'a pas permis de mettre en évidence une baisse significative du taux d'hétéroplasmie. De plus amples recherches modulant notamment le volume et l'intensité d'exercice, assorties d'une plus longue période d'entraînement, seraient donc souhaitables. En outre, les auteurs proposent de combiner l'entraînement en endurance et en musculation. Cette dernière suggestion rejoint les conclusions de la plus récente méta-analyse de la littérature faite sur le sujet « exercice et myopathies » (Cup). C'est effectivement la combinaison des deux types d'entraînement, en endurance et en force, qui offre chez des patients atteints de pathologies musculaires le meilleur niveau de preuve d'efficacité (stage II : probablement efficace). Mais là encore, de grandes disparités existent au sein des programmes d'exercices proposés, notamment en musculation (step *versus* musculation avec charge).

Préconisations

Compte tenu des études les plus récentes, si l'innocuité de l'entraînement dans les maladies neuromusculaires n'est plus à prouver, la littérature manque encore de recommandations précises sur les modalités d'entraînement les plus appropriées

et ce, pathologie par pathologie. Les programmes d'entraînement en endurance semblent être les mieux tolérés, quelle que soit la myopathie. Ils devraient constituer la base de tout programme de thérapie par l'exercice à cause de leurs effets bénéfiques contre les facteurs de risques générés par la sédentarité.

Les avantages de l'entraînement en musculation utilisés seuls sont un peu moins évidents. Cependant, l'absence d'altération de la membrane des cellules musculaires lors de protocoles d'entraînement en musculation, utilisant des intensités raisonnables (10 à 20 RM), peut permettre d'alterner au sein d'une séance d'entraînement des séquences d'endurance et de musculation. Cette alternance permet de rompre la monotonie pouvant être ressentie par les patients au cours de 30 à 45 minutes de pédalage par exemple.

L'aspect ludique ou tout du moins varié est un facteur important à prendre en compte car il conditionnera en grande partie l'adhésion du patient au programme et son assiduité. En effet, les études scientifiques ont permis de prouver les effets à court et moyen terme, mais dans le cadre de l'activité physique, dès lors que le stimulus est supprimé, l'organisme se désadapte. L'objectif d'une thérapie par l'exercice consiste à modifier en profondeur le mode de vie de la personne et à introduire progressivement et de façon durable l'activité physique. Une telle modification des habitudes de vie (3 séances d'activité physique par semaine) passe obligatoirement par une adhésion totale du patient souhaitant une amélioration significative de sa qualité de vie avec le moins de désagrément possible.

Les études rapportent que les meilleurs résultats à court terme sont obtenus par des entraînements supervisés. Au demeurant, il est important qu'après une éducation thérapeutique de quelques mois, le patient soit progressivement responsabilisé afin de trouver une autonomie dans sa pratique sportive. L'accompagnement par les acteurs médicaux et paramédicaux peut alors se restreindre à une supervision téléphonique mensuelle ou à l'observation du carnet d'entraînement lors des consultations.

REFERENCES

- Cup E. H. *et al*, Arch Phys Med Rehabil, 2007, 88(11): 1452-64.
 Haller R. G. *et al*, Ann Neurol, 2006, 59(6): 922-8.
 INSERM (2008). In Expertise Alective, ed. INSERM. Paris.
 Jeppesen, T. D. *et al*, Brain, 2006, 129(12): 3402-12.
 Lindeman E. P. *et al*, Arch Phys Med Rehabil, 1995, 76(7): 612-20.
 Murphy J. L. *et al*, Brain, 2008, 131(11): 2832-40.
 Olsen D. B. *et al*, Neurology, 2005, 64(6): 1064-6.
 Orngreen M. C. *et al*, Ann Neurol, 2005, 57(5): 754-7.
 Sveen M. L. *et al*, Brain, 2008, 131(11): 2824-31.
 Sveen M. L. *et al*, Neurology, 2007, 68(1): 59-61.
 van der Kooi E. L. *et al*, Neurology, 2004, 63(4): 702-8.
 Wiesinger G. F. *et al*, Br J Rheumatol, 1998, 37(12): 1338-42.

NOTE

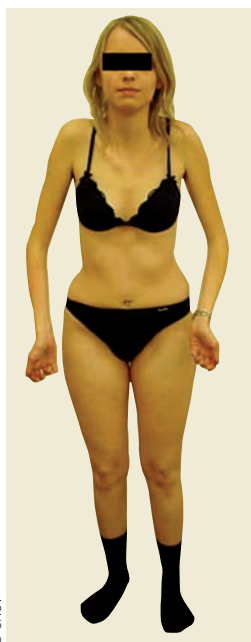
Pour en savoir plus :
 Féasson L. *et al*, Revue Neurologique, 3 août 2009, Epub ahead of print, accessible en ligne sur ScienceDirect.com

Diagnostic d'une myopathie à phénotype rétractile : la peau au secours du muscle

MURIELLE DUNAND, THIERRY KUNTZER, JEAN-MARIE CUISSET

La myopathie de Bethlem (BM) et la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (UCMD) résultent d'anomalies d'expression du collagène VI, protéine de la matrice extra-cellulaire. Classiquement présentées comme deux entités séparées, elles se situent en fait aux extrêmes d'un continuum clinique. Nous rapportons l'observation d'une patiente de 23 ans présentant, depuis l'enfance, un phénotype peu évolutif de parésie proximale avec rétractions et hyperlaxité distale. Les CPK sont normales. Le muscle est dystrophique avec un immunomarquage (IF) du collagène VI non informatif, ce dernier est pathologique sur les fibroblastes. La patiente est porteuse d'une mutation dominante *de novo* dans le gène *COL6A2*. Cette observation souligne la difficulté diagnostique et de dénomination d'un phénotype intermédiaire d'une myopathie liée à une anomalie d'expression du collagène VI.

Rétractions des coudes et des poignets, station digitigrade. Amyotrophie axiale et appendiculaire. Le rachis raide n'apparaît pas ici.



© CHUV

Le déficit ou l'absence d'expression de protéines de la matrice extra-cellulaire d'origine génétique sont à l'origine de myopathies. Ces dernières s'expriment cliniquement, en général, sous forme de dystrophie musculaire congénitale (DMC) : le début est néonatal ou infantile précoce, les CPK sont parfois élevées et la biopsie musculaire montre une fibrose interstitielle majeure et peu de nécrose-régénération. Néanmoins, d'autres myopathies résultant d'anomalies dans les gènes [*COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*] codant les chaînes α du collagène VI peuvent avoir un début plus tardif comme la myopathie de Bethlem (BM). La BM combine un déficit des ceintures et des rétractions distales. Le phénotype est habituellement

peu sévère et peu évolutif. L'histologie musculaire est peu informative et le diagnostic positif passe par une biopsie cutanée. Décrites comme deux entités séparées, la BM et la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich ou UCMD (début précoce avec parésie et hypotonie, atteinte respiratoire, rétractions proximales et hyperlaxité distale) sont en fait alléliques et se situent aux extrêmes d'un continuum clinique. Ainsi, un phénotype intermédiaire peut être qualifié indifféremment de « Bethlem » sévère ou d'« Ullrich » modéré, comme dans la situation que nous rapportons.

Observation

Une étudiante, âgée de 23 ans, est adressée pour un nouvel avis concernant une « dystrophie musculaire congénitale ». Les premiers troubles remontent à la naissance avec mise en évidence d'une luxation congénitale de hanche. La marche est acquise à un âge normal. Contrairement à ses sœurs, il lui est impossible de grimper sur les meubles et de courir. Dès l'âge de 10 ans, la démarche est dandinante avec impossibilité à se relever seule du sol, puis apparaît une difficulté à lever les bras. L'évolution est peu progressive. Par ailleurs, elle présente depuis l'enfance une hyperlaxité des doigts, un rachis raide, des rétractions des coudes et des chevilles, mais pas d'anomalie cutanée. Elle n'a aucun symptôme cardiaque ni respiratoire.

L'examen clinique montre :

- une parésie faciale discrète avec signe des cils. L'atteinte parétique des sterno-cléido-mastoïdiens et tronculaire est par contre sévère. Elle est modérée aux extrémités, proximo-distale mais à prédominance des ceintures et par ailleurs symétrique. On note une amyotrophie axiale et appendiculaire.
- un rachis raide sans scoliose, des rétractions tendineuses prédominant aux coudes, aux poignets et aux chevilles.
- une hyperlaxité distale des doigts.
- les réflexes ostéo-tendineux sont tous abolis. Le signe de Gowers est patent. La démarche est digitigrade et dandinante.

Les CPK sont normales. La lecture de deux biopsies musculaires, effectuées respectivement à l'âge de

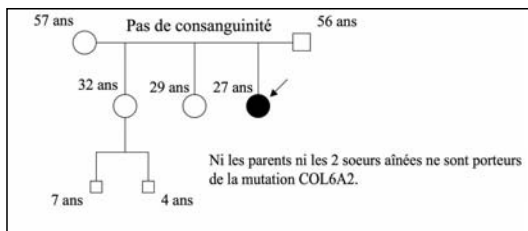
Murielle Dunand
Thierry Kuntzer
 Unité Nerf-Muscle,
 Service de Neurologie,
 CHU Vaudois, Lausanne,
 Suisse
 murielle.dunand@chuv.ch
 thierry.kuntzer@chuv.ch
Jean-Marie Cuisset
 Pédiatre,
 Praticien hospitalier,
 Centre de Référence
 Neuromusculaire,
 CHU de Lille
 jm-cuisset@chru-lille.fr

3 ans et 19 ans, est compatible avec un processus dystrophique. Le bilan cardiaque est normal, en dehors d'un bloc de branche droit incomplet. Il existe un syndrome pulmonaire restrictif sévère avec une capacité vitale forcée à 44% de la valeur prédite, la gazométrie étant normale.

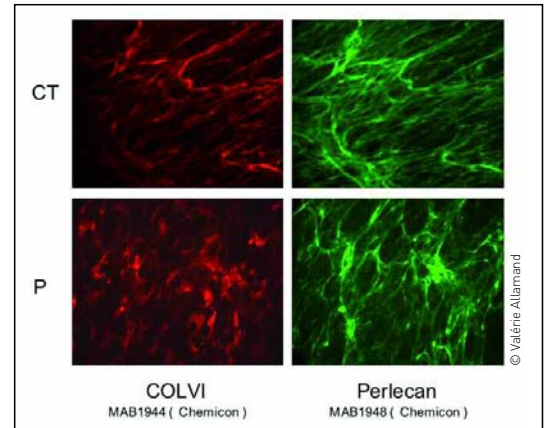
Devant ce tableau, le diagnostic de dystrophie musculaire soit congénitale soit progressive est évoqué. Le screening des gènes *LMNA* puis *SEPN1* sont négatifs. Une nouvelle biopsie musculaire et une biopsie cutanée sont effectuées dans un même temps opératoire. L'immunomarquage (IF) du collagène VI est non informatif dans le muscle dystrophique; il montre, par contre, sur les fibroblastes cutanés en culture qu'aucune sécrétion de collagène VI n'est extériorisée, ce dernier étant retenu exclusivement en intra-cellulaire. La recherche de mutation dans les gènes codant les trois chaînes α (*COL6A1/A2/A3*) du collagène VI aboutit à une mutation hétérozygote faux-sens ponctuelle (p.Gly271Asp) dans le gène *COL6A2*. La mutation n'est pas retrouvée chez les parents. Le diagnostic est celui de dystrophie musculaire dominante liée à *COL6A2* avec un phénotype intermédiaire entre l'UCMD et la BM.

Commentaire

La BM s'exprime typiquement à la 1^{re} ou 2^e décennie et est qualifiée de « bénigne », même si la perte de la marche n'est pas inhabituelle en cours d'évolution. L'atteinte parétique prédomine en proximal, des rétractions distales peu évolutives complètent le tableau [Bethlem *et al.*]. Il n'y a pas de scoliose. L'association à une cardiomyopathie n'est pas décrite et les atteintes respiratoires sont rares. Néanmoins, le début peut être anténatal (diminution



des mouvements fœtaux), néonatal (hypotonie, luxation congénitale de hanche ou torticolis), dans l'enfance (retard des acquisitions motrices, parésie et contractures) ou même se situer à l'âge adulte (parésie proximale et contractures des tendons d'Achille ou des fléchisseurs des doigts). Il peut, par conséquent, être difficile de différencier cliniquement à la naissance une BM d'une UCMD. La BM est allélique de l'UCMD; la transmission génétique de cette dernière est classiquement autosomique récessive, mais des mutations dominantes *de novo* sont de plus en plus fréquemment décrites. Sa présentation clinique est celle d'une myopathie congénitale sévère avec



déficit axial et appendiculaire et rétractions proximales progressives associées à une hyperlaxité distale. L'atteinte diaphragmatique peut exister. Les CPK, tant dans la BM que dans l'UCMD, sont normales ou peu élevées. L'IF du collagène VI du muscle est habituellement normale dans la BM, alors qu'elle est souvent altérée dans l'UCMD.

La prévalence de la BM est rare, mais certainement sous-estimée en raison de la difficulté diagnostique clinique (phénotype rétractile non spécifique) et histologique (mauvaise sensibilité des techniques immunohistochimiques habituelles) [Lampe *et al.*]. L'examen clef pour orienter le diagnostic est l'IF du collagène VI sur les fibroblastes, avec une valeur prédictive négative de 100% [Hicks *et al.*]. Notre cas, diagnostiqué grâce à cette technique, est une illustration parfaite de cette difficulté diagnostique. Il nous permet également de nous interroger sur la frontière entre phénotypes BM et UCMD. En effet, cette jeune patiente présente un phénotype d'expression précoce, relativement sévère mais peu évolutif et associé à une atteinte respiratoire. L'IF du collagène VI musculaire est normale alors que ses fibroblastes en culture ne sécrètent pas de collagène VI en extra-cellulaire. Finalement, elle est porteuse d'une mutation dominante *de novo* qui semble perturber de façon importante l'assemblage et la sécrétion du collagène VI.

Cette observation relate une myopathie liée au COL6A2. Ses caractéristiques cliniques essentielles renvoient en partie au phénotype « Ullrich » et en partie au phénotype « Bethlem ». Une dénomination commune de « Myopathies liées à des anomalies du collagène VI » ou collagénopathies pourrait être proposée.

REFERENCES

- Bethlem J. *et al.*, Brain, 1976, 99(1) : 91-100
 Hicks D. *et al.*, Neurology, 2008, 70(14) : 1192-99
 Lampe A.K. *et al.*, J Med Genet., 2005, 42(9) : 673-85

Protection cardiaque, une priorité dans la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker

KARIM WAHBI

La protection cardiaque est plus que jamais une priorité dans la prise en charge des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. Une majorité de patients est, un jour ou l'autre, concernée par l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée et d'une insuffisance cardiaque avec un retentissement important sur la qualité de vie et le pronostic vital. Actuellement, les thérapeutiques pharmacologiques conventionnelles restent le traitement de référence pour la protection cardiaque.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), l'optimisation de la prise en charge globale des patients a permis d'allonger l'espérance de vie. La

bêta-bloquants, pourraient occuper une place croissante en tant que traitement préventif de la cardiomyopathie dilatée dans la dystrophie musculaire de Duchenne.



© AFM/Roland Bourguet

Efficacité du périndopril en prévention

Une première étude validant le concept de traitement préventif a été menée, en France, à l'initiative du Pr Duboc. Cette étude randomisée a inclus des enfants atteints de DMD ayant une fonction cardiaque normale. Elle a montré que l'administration systématique, à partir de l'âge de 10 ans, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le périndopril, réduisait le nombre de cas de dysfonction ventriculaire gauche à 5 ans et la mortalité totale à 10 ans. Ces résultats sont d'autant plus significatifs que la comparaison entre le groupe d'enfants recevant du périndopril et celui recevant du placebo n'a été effectuée que sur une période de 3 ans. A la fin de cette période, le principe actif (périndopril) a été administré à tous les enfants. La prescription systématique de ce traitement, à partir de l'âge de 10 ans, a ainsi été généralisée.

Comment expliquer un tel bénéfice sur la mortalité totale ? Uniquement par l'effet protecteur myocardique ? Les données de l'étude ne permettent pas de répondre formellement à cette question : le critère d'évaluation à 10 ans étant la mortalité totale, les paramètres cardiaques et respiratoires n'étaient pas disponibles pour tous les patients. Cependant, certaines données suggèrent un effet protecteur des IEC également sur la fonction respiratoire.

Une étude, publiée dans *Nature Medicine*, a montré, chez la souris *mdx*, un effet délétère de la voie du TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*) sur les capacités de régénération des cellules musculaires satellites. Elle a, en outre, mis en évidence un effet bénéfique lié à l'administration d'un traitement par AT1 bloqueurs (bloqueurs des récepteurs AT1

gravité de l'atteinte cardiaque et son caractère quasi constant ont fait envisager le passage d'une logique de prise en charge curative (mise en route d'un traitement face à une atteinte cardiaque patente) à une logique de prévention. Cette dernière visant à anticiper la survenue des complications cardiaques.

En attendant la concrétisation chez l'homme des études de thérapie génique et cellulaire, les traitements « classiques » de l'insuffisance cardiaque, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et

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

de l'angiotensine II). Cet inhibiteur du système rénine-angiotensine, comme le périmdopril, pourrait prévenir l'apparition de fibrose musculaire en bloquant la voie du TGF- β .

Plusieurs études ont été menées chez des modèles animaux de cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque, puis chez l'homme. Elles ont mis en évidence l'effet délétère d'une altération primitive de la fonction cardiaque sur les muscles périphériques, notamment respiratoires. Par ailleurs, chez des patients en insuffisance cardiaque, un traitement par périmdopril a montré un bénéfice sur la fonction diaphragmatique.

L'administration d'IEC pourrait donc inhiber, à un stade précoce, certains processus pathologiques au niveau musculaire cardiaque et périphérique. Une étude française, en cours, a pour objectif d'évaluer, chez des enfants âgés de 4 à 7 ans, l'efficacité du périmdopril sur la fonction musculaire périphérique à 2 ans et accessoirement sur le cœur. Cette étude multicentrique, coordonnée par le Dr I. Desguerre, est réalisée en collaboration avec les équipes cardiologiques de l'hôpital Cochin et de l'Institut de Myologie (hôpital de la Pitié-Salpêtrière).

Les principaux critères d'évaluation sont : la protection du muscle squelettique estimée par la mesure de la capacité fonctionnelle des enfants (test de marche de 6 minutes) ; la fibrose musculaire étudiée sur biopsie et par IRM. Sont également pris en compte des marqueurs précoces d'atteinte cardiaque détectés à l'IRM et à l'échographie selon une technique permettant l'analyse de la déformation du myocarde (imagerie de déformation myocardique).

A l'étude, β -bloquants et IEC associés

Une autre option pour prévenir l'apparition d'une cardiopathie pourrait être, non pas de débiter plus tôt le traitement mais de le renforcer.

Les β -bloquants sont, avec les IEC, les produits ayant montré le bénéfice le plus important pour réduire la morbi-mortalité chez des patients en

insuffisance cardiaque. Ils ont par ailleurs montré des résultats encourageants dans l'insuffisance cardiaque patente compliquant la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), avec un bon profil de sécurité. Enfin, l'état d'« hyperadrénergisme » associé à la DMD, se traduisant par une tachycardie sinusale quasi constante, pourrait avoir des effets délétères à long terme sur la fonction cardiaque.

Ces arguments ont conduit à initier, en France, un essai randomisé multicentrique visant à évaluer l'efficacité d'un β -bloquant, le nebivolol, associé à un IEC, ce traitement étant administré en prévention dès l'âge de 10 ans. Le critère principal d'évaluation est la fraction d'éjection ventriculaire gauche à 5 ans. La première inclusion est prévue dans les mois à venir.

A propos des corticoïdes

Quant à l'effet « protecteur » cardiaque des corticoïdes, la question n'est pas tranchée. Plusieurs études cliniques rétrospectives suggèrent qu'ils pourraient permettre une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une diminution du nombre de cardiomyopathies dilatées. Au demeurant, ce traitement n'apporte pas de bénéfice chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque, contrairement aux IEC et aux β -bloquants.

Par ailleurs, chez la souris *mdx* et le hamster syrien, il a été observé un risque accru d'apparition d'une fibrose myocardique sous corticoïdes, alors que les IEC apportent un bénéfice pour ce même critère morphologique. On ne dispose pas d'études chez les gros animaux.

Les corticoïdes ne doivent donc pas être considérés comme un traitement cardioprotecteur spécifique. Leur prescription ne doit être envisagée qu'en association au traitement par IEC.

REFERENCES

- Cohn R. D. *et al*, *Nature Medicine*, 2007, 2(13) : 204-10
 Duboc D. *et al*, *Am Heart J*, 2007, 154(3) : 596-602
 Duboc D. *et al*, *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(6) : 855-7

Nutrition entérale par gastrostomie dans la dystrophie musculaire de Duchenne

LÉONIE MARTIGNE, FRÉDÉRIC GOTTRAND



© D.R.
Sonde de gastrostomie immédiatement après mise en place percutanée endoscopique.

La gastrostomie d'alimentation est source de peu de complications sévères dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Elle n'occasionne aucune mortalité et permet un rattrapage pondéral, au demeurant partiel et semblant se ralentir au cours du temps. Elle ne limite pas les possibilités d'alimentation orale, sauf quand l'indication de gastrostomie est posée en raison de troubles de déglutition majeurs.

Bien qu'aucune étude ne l'ait démontré, la dénutrition est très probablement un facteur pronostique péjoratif dans la DMD. Lorsque les troubles de déglutition rendent l'alimentation orale difficile voire dangereuse (risque de pneumopathie d'inhalation) ou qu'une dénutrition persiste malgré l'emploi de compléments caloriques oraux, il devient nécessaire d'envisager une nutrition entérale. Elle peut se faire soit par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie. Cette dernière est actuellement la voie à privilégier, en raison d'une excellente tolérance chez les malades neuromusculaires et de sa facilité d'utilisation pendant des périodes prolongées, notamment à domicile.

Une étude rétrospective, multicentrique incluant 25 patients atteints de DMD chez lesquels avait été posée une gastrostomie entre 1997 et 2007, a été menée par une équipe française. La médiane d'âge de réalisation de la gastrostomie était de 23 ans, reflétant l'apparition souvent tardive de la dénutrition et de la nécessité du recours à la nutrition entérale.

Techniques de réalisation et évolution

La technique de mise en place de la gastrostomie varie selon l'expérience de chaque centre et l'état clinique du patient (respiratoire, cardiaque et orthopédique). La technique perendoscopique percutanée présente l'avantage d'être rapide et peu invasive, mais nécessite une anesthésie générale. La réalisation de l'endoscopie digestive haute peut être rendue ardue par une déformation scoliotique majeure ou une hyperlordose cervicale, avec un passage difficile de la bouche oesophagienne. L'obtention d'une

transillumination correcte est parfois difficile chez des patients scoliotiques dont l'estomac peut se projeter en regard du grill costal, rendant impossible la mise en place de la sonde de gastrostomie. La technique chirurgicale nécessite elle aussi une anesthésie générale, contrairement à la technique percutanée radiologique où l'ingestion de produit radio-opaque permet le repérage des structures digestives et la mise en place sous simple sédation et anesthésie locale d'une gastrostomie avec contrôle radioscopique.

La nutrition entérale par gastrostomie a un effet initialement positif chez les patients atteints de DMD. Cependant, le rattrapage pondéral après la gastrostomie n'apparaît pas complet, d'autant que la prise pondérale semble s'estomper avec le temps.

Complications immédiates

Au cours du premier mois, des nausées et des vomissements peuvent survenir au début de l'utilisation de la gastrostomie. Ils nécessitent l'adaptation du débit d'administration du soluté de nutrition entérale et sont souvent transitoires. Un pneumopéritoine, d'évolution le plus souvent spontanément favorable, peut se rencontrer dans les suites immédiates de la pose de gastrostomie : il se résorbe habituellement après traitement symptomatique par antalgiques intraveineux, mais peut avoir un retentissement respiratoire initial lié en partie à l'inhibition respiratoire causée par la douleur. Des douleurs abdominales immédiates sont décrites dans un tiers des cas : elles peuvent être liées à un pneumopéritoine, à un iléus, à un abcès pariétal, à

Léonie Martigne
Frédéric Gottrand
Service de
Gastroentérologie,
Hépatologie et Nutrition
Pédiatriques, Hôpital
Jeanne de Flandre,
CHRU de Lille et
Faculté de Médecine,
Université Lille 2
leonie.martigne@
chru-lille.fr
fgottrand@chru-lille.fr

une mauvaise tolérance initiale du débit de nutrition entérale ou à d'autres causes (constipation chronique avec fécalome...). Le risque de pneumopathie est rare et lié à celui d'inhalation sur reflux gastro-oesophagien ou vomissement (surtout chez les patients présentant déjà des troubles de déglutition) ; il est probablement plus fréquent chez les patients atteints de DMD chez qui des troubles de déglutition et des fausses routes sont plus fréquentes. Un abcès de paroi peut survenir, d'autant que le risque infectieux est majoré par une dénutrition importante ; il est traité par antibiothérapie orale et/ou par soins locaux antiseptiques.

Complications à moyen et court terme

Entre un mois et un an, un bourgeon de muqueuse gastrique peut apparaître au niveau de l'orifice cutané : il s'agit d'une zone d'hétérotopie gastrique, attribuée par certains à la technique de type « pull » (traction de la sonde dans le sens endogastrique vers l'extérieur) lors de la pose de gastrostomie percutanée endoscopique. L'épaisseur de la paroi abdominale peut changer chez un patient, en fonction des variations pondérales, nécessitant un changement de bouton de gastrostomie dont il faut adapter la longueur selon l'épaisseur de la paroi abdominale.

Après un an, les vomissements sont rares : ils peuvent être rencontrés en cas d'association concomitante de la nutrition entérale nocturne et de la ventilation non invasive, dans un contexte de constipation chronique. Des bourgeons de muqueuse gastrique au niveau de l'orifice cutané peuvent être observés. Ils peuvent bénéficier de l'application de nitrate d'argent mais récidivent fréquemment, pouvant occasionner suintements et saignements locaux. Des fuites et/ou suintements au niveau de l'orifice de gastrostomie peuvent survenir en raison : d'une détérioration de la sonde lorsque celle-ci est conservée longtemps [jusqu'à 2 ans], d'un bouton de

gastrostomie devenu trop long, d'un ballonnet poreux et dégonflé au terme d'une longue utilisation. Une migration (pariétale ou duodénale) de la sonde de gastrostomie peut survenir lorsque celle-ci est conservée à long terme, motivant alors la mise en place d'un bouton de gastrostomie. Une migration duodénale de l'extrémité de la sonde peut occasionner un conflit mécanique source d'ulcère bulbaire dont le saignement peut amener à réaliser une fibroscopie digestive haute. Une extrusion accidentelle de sonde de gastrostomie peut survenir lors d'un changement de position ou d'une mobilisation par une tierce personne, particulièrement en cas de sonde ancienne.

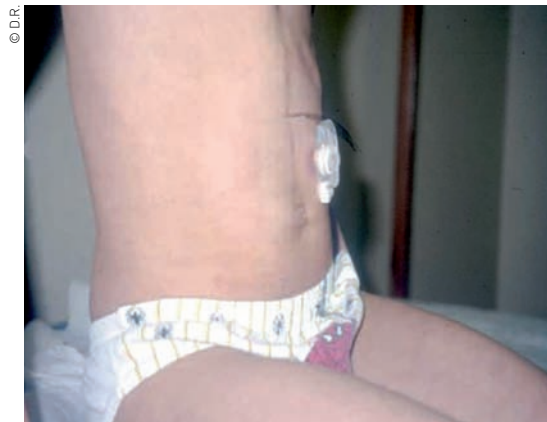
Certaines complications semblent particulières à ces patients à l'équilibre respiratoire souvent précaire : la survenue d'inhalations au début de la nutrition entérale ou au décours immédiat d'une anesthésie générale peut avoir des conséquences sévères et conduire à la nécessité d'une prise en charge en service de réanimation. La survenue d'un pneumopéritoine peut également faire décompenser la pathologie respiratoire sous-jacente.

Gastrostomie et dépendance ventilatoire

La majorité des gastrostomies de l'étude rétrospective française était posée après le début de l'assistance ventilatoire. Cela semble signifier que la dégradation respiratoire précédait la dégradation nutritionnelle. Cette chronologie peut résulter de plusieurs attitudes : la gastrostomie pourrait être considérée par le médecin comme plus invasive que le début d'une ventilation non invasive. Il pourrait également avoir fait le choix de débiter une technique d'assistance respiratoire en émettant l'hypothèse que l'assistance respiratoire permette au patient de reprendre du poids en consacrant moins d'énergie aux dépenses respiratoires. Il semble, de surcroît, que les contraintes imposées, à domicile, pour suppléer deux défaillances (digestive et respiratoire) sont difficiles à accepter pour des patients déjà souvent très dépendants.

RÉFÉRENCES

- Daveluy W. *et al*, Clin Nutr, 2005, 24(1) : 48-54
 Daveluy W. *et al*, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 43(2) : 240-4
 Gottrand F., Arch Pediatr, 1995, 2(5) : 481-2
 Gottrand F. *et al*, Traité de Nutrition artificielle de l'adulte, Springer Verlag, Paris, 2006 : 1041-51
 Ramelli G.P. *et al*, Dev Med Child Neurol, 2007, 49(5) : 367-71
 Segal D. *et al*, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 33(4) : 495-500
 Seguy D. *et al*, J Parenter Enteral Nutr, 2002, 26(5) : 298-304
 Tilton A.H. *et al*, Semin Pediatr Neurol, 1998, 5(2) : 106-15
 Willig T.N. *et al*, Semin Neurol, 1995, 15(1) : 18-23

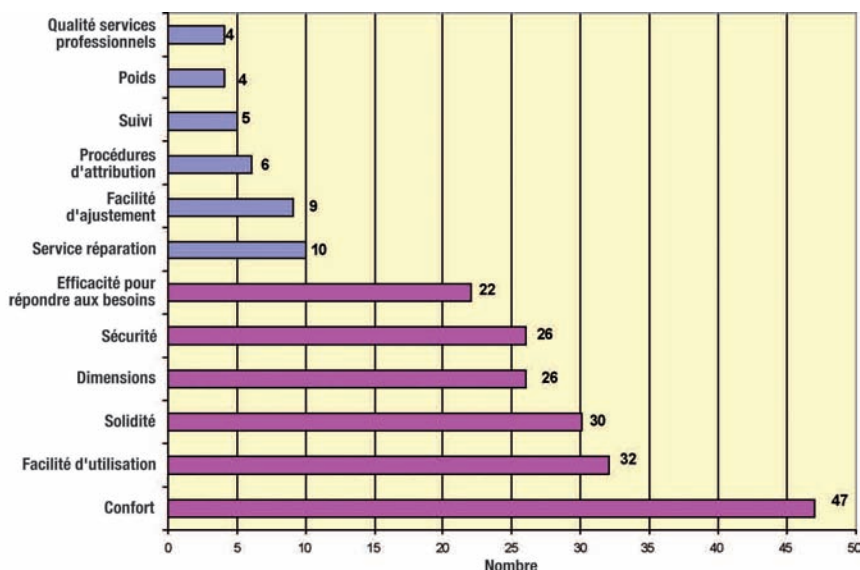


Bouton de gastrostomie.

Une enquête de satisfaction sur les fauteuils roulants électriques

NADINE PELLEGRINI, SÉBASTIEN BOUCHÉ

Une enquête de satisfaction a été menée auprès d'utilisateurs de fauteuils roulants électriques depuis au moins 6 mois (avec joystick classique et sans porte-ventilateur), entre octobre 2006 et mai 2008, dans le cadre d'un protocole réalisé à Garches. D'après l'analyse de 81 questionnaires s'adressant à des personnes atteintes de maladie neuromusculaire (ou séquelles de polio) utilisant un fauteuil encore commercialisé, il ressort que chaque fauteuil a ses qualités et ses défauts. Un conseil avisé pour le choix d'un fauteuil, le mieux adapté possible, s'avère donc particulièrement important.



Les utilisateurs ont répondu à un questionnaire d'Échelle de Satisfaction envers une Aide Technique (ESAT, échelle validée). Cette échelle aborde 8 items « techniques » (dimensions, poids, facilité d'ajustement, sécurité, solidité, facilité d'utilisation, confort, efficacité pour répondre aux besoins) et 4 items « services » [procédure d'attribution, service de réparation et d'entretien, qualité des services professionnels, service de suivi], qui sont cotés par l'utilisateur de 1 à 5. A la fin du questionnaire il a été demandé aux participants quels étaient les trois items les plus importants pour eux, concernant leur fauteuil : 74 personnes ont répondu. Le graphique montre combien de fois chaque item a été cité en réponse et donc quelles sont les qualités les plus importantes pour un fauteuil.

- Les fauteuils démontables sans outil (1^{re} catégorie) peuvent éventuellement être mis en voiture en démontant la batterie. Ils sont plutôt à dominante intérieure, avec un encombrement modéré mais une faible autonomie et un confort relatif.

N	dont N marchant	marque®	modèle	1 dimensions	4 sécurité	5 solidité	6 facilité utilisation	7 confort	moyenne 8 items
5	0	Invacare	Mistral	4,00	3,20	2,40	4,00	3,00	3,14
4	2	Invacare	Mirage	4,75	4,50	4,25	4,50	4,00	4,21
3	0	Ottobock	A200	4,67	4,00	4,00	4,67	4,33	4,33
3	2	Invacare	Esprit Action4	4,33	3,67	na	4,33	4,33	4,33
2	0	Sunrise	F16 RXS	4,50	2,50	4,00	4,50	3,50	4,00
1	0	Ortopedia	Star	5,00	5,00	4,00	4,00	3,00	3,50
1	0	Vermeiren	Rapido	2,00	3,00	4,00	4,00	5,00	3,25

Nadine Pellegrini
Médecin MPR
Hôpital R. Poincaré,
Garches
nadine.pellegrini@wanadoo.fr
Sébastien Bouché
Ergothérapeute
Fondation Garches

Le F16RXS est une motorisation de fauteuil manuel mais il figure dans ce tableau car c'est le seul de ce type pour lequel nous avons des questionnaires. Le Mistral a une ESAT moyenne médiocre avec notamment une mauvaise cotation sur l'item « solidité » mais les 5 personnes utilisatrices sont non marchantes et utilisent leur fauteuil en intérieur et en extérieur. On peut se poser la question de l'adéquation entre leur fauteuil et leurs besoins. L'Esprit Action 4 venait d'être commercialisé et les utilisateurs n'avaient donc pas assez de recul pour juger de l'item « solidité ». Pour les 3 utilisateurs, c'est un fauteuil d'appoint dont ils se servent en extérieur uniquement ; 2 d'entre eux signalaient des difficultés pour conduire sur terrain irrégulier (le 3^e s'en servait en ville bien aménagée).

- Les fauteuils à châssis fixe, intégralement pris en charge par la Sécurité Sociale (2^e catégorie) sont d'utilisation mixte, avec un peu plus d'autonomie, plus confortables (amortisseurs, possibilité d'avoir une inclinaison du dossier et de l'assise électrique...) et qui restent relativement compacts pour une utilisation en intérieur.

N	dont N marchant	marque®	modèle	1 dimensions	4 sécurité	5 solidité	6 facilité utilisation	7 confort	moyenne 8 items
4	3	Meyra	Avantage2	4,00	4,75	4,00	4,50	4,25	4,20
2	0	Invacare	Dragon	4,00	4,00	3,50	4,50	3,50	3,63
2	0	Sunrise	Samba	3,00	3,50	2,50	4,00	4,50	3,44
2	2	Invacare	Pronto	4,00	4,50	4,00	4,00	3,50	3,37
2	1	Pride	Jet 3	4,00	3,50	2,00	4,50	4,00	3,88
1	1	Pride	Vibe	5,00	4,00	4,00	4,00	5,00	4,00

Les 2 utilisateurs du Dragon s'en servaient en extérieur seulement. Le Pronto et le Jet 3 sont les 2 seuls fauteuils avec lift complètement pris en charge par la Sécurité Sociale ; les 4 utilisateurs s'en servaient en intérieur et en extérieur. L'Avantage 2 est utilisé par 2 personnes en extérieur seulement et 2 autres en font un usage mixte. Ces bons résultats chez 4 utilisateurs font penser que c'est un fauteuil assez fiable qui, de plus, est peu encombrant dans cette catégorie.

- Les fauteuils à châssis fixe, non intégralement pris en charge par la Sécurité Sociale (3^e catégorie) sont à dominante extérieure. Ils sont plus larges, plus lourds plus puissants et plus confortables que ceux des 2 catégories précédentes avec généralement plus d'options permettant de les personnaliser.

N	dont N marchant	marque®	modèle	1 dimensions	4 sécurité	5 solidité	6 facilité utilisation	7 confort	moyenne 8 items
16	3	Invacare	Storm 3	3,13	4,13	3,40	4,56	4,25	3,81
9	1	Permobil		4,00	4,33	4,22	4,89	4,56	4,26
5	0	Invacare	Typhoon	3,40	3,80	2,00	3,80	4,20	3,33
3	2	Invacare	Adventure	3,67	4,67	4,67	4,33	4,00	4,11
2	1	Ottobock	B600	4,00	5,00	5,00	4,50	5,00	4,73
2	0	Sunrise	F55	2,50	3,50	4,50	4,00	2,50	3,13
2	0	Invacare	Tornado	4,00	3,50	3,50	3,00	3,50	3,69
1	0	Balder		3,00	4,00	na	3,00	3,00	3,00
1	0	Meyra	Allround 900C	2,00	3,00	5,00	3,00	3,00	2,88
1	0	Meyra	Champ	4,00	5,00	5,00	5,00	4,00	4,38
1	1	Meyra	GT sprint	4,00	4,00	5,00	4,00	3,00	4,00
1	0	Ottobock	C1000	5,00	3,00	1,00	1,00	5,00	3,29
1	0	Ottobock	B500	5,00	5,00	4,00	4,00	4,00	4,25
2	1	Levo		4,50	4,50	4,50	5,00	4,00	4,27
2	0	Invacare	Storm 3 vertic	4,50	5,00	4,00	5,00	4,50	4,31

La quasi totalité des personnes utilisaient leur fauteuil en intérieur et en extérieur. Le Storm est de loin le plus utilisé de cette catégorie en région Ile de France. Les Permobil ont été regroupés, chacun étant vraiment livré sur mesure. L'Adventure est théoriquement démontable sans outil mais il s'apparente plutôt à cette catégorie de par ses performances, son encombrement et son prix.

Maladie neuromusculaire, prise en compte de la dimension psychologique

MARCELA GARGIULO

Quelle que soit la maladie neuromusculaire, sa survenue constitue pour la personne atteinte un événement de vie qui marque une rupture avec son état antérieur et entraîne un cortège de conséquences : assombrissement des perspectives vitales, remise en cause des projets d'avenir, fonctionnement de la personne et de la famille revu à la lumière de cette nouvelle donne changeant le cours de l'existence. La présence incessante de la maladie suscite l'incertitude et peut conduire au repli sur soi et à la solitude.

Du point de vue du psychologue, une maladie neuromusculaire ne peut être pensée en dehors de la personne malade et sur un fond d'histoire et d'inconscient. Toute généralisation sur des typologies, sur des traits de personnalité et sur des modes adaptatifs devrait être relativisée à la lumière de la personne malade dans ce qu'elle a de strictement singulier.

La maladie neuromusculaire est chronique. En tant que substantif, le mot chronique signifie histoire, récit, annales et mémoires ; en tant qu'adjectif, il fait référence au temps qui dure et qui ne passe pas. La maladie s'inscrit dans la durée, dans une temporalité profondément modifiée par l'apparition d'une pathologie qui, soudain, est venue transformer le temps infini en un temps compté et incertain.

C'est l'existence même qui est menacée par la maladie, non seulement parce que la maladie la met en péril mais surtout parce qu'au cours d'une maladie neuromusculaire la vie peut devenir une survie. En effet, la survie n'est pas celle du corps, mais celle d'une vie marquée du sceau de la privation, de l'attente constante, de la dépendance accrue et de la frustration. L'usure provoquée par la chronicité de la maladie peut être à l'origine de sentiments négatifs, d'une tension intérieure constante provoquant dépression et désespoir, anxiété et angoisse.

Extrême vulnérabilité des patients

La solitude du malade, face à ce qu'il vit, est l'une des expériences de vulnérabilité la plus radicale qui puisse exister. La deuxième expérience de vulnérabilité, aussi dramatique que la première, est la détresse sociale dans laquelle le patient peut se trouver. Sans un minimum d'aide humaine et de moyens techniques, le patient peut s'enfermer dans l'isolement, le désespoir et la plus grande pauvreté. Aucune aide psychologique ne peut venir compenser ces manques du « minimum vital » rendant la vie possible ! Il est important de rappeler ici l'inégalité

des moyens dont disposent les patients pour faire face à la maladie. Toutefois l'état de détresse peut être atténué et dépassé lorsque le patient est suffisamment « étayé » par un milieu familial, social et professionnel qui l'aide. Il ne faut pas oublier que si être malade est une chose difficile, être seul devant la maladie est une véritable catastrophe.

La maladie conduit à s'interroger sur le sens même de la vie : la vie vaut-elle la peine d'être vécue ? Comment ne pas perdre l'élan vital lorsque sa vie est menacée par une maladie chronique évolutive invalidante ? Comment vivre avec le sentiment d'avoir transmis ou de risquer de transmettre la maladie à sa descendance ? Toutes ces questions traversent l'esprit des personnes touchées et bouleversent l'image qu'elles ont d'elles-mêmes, de leurs valeurs, de la vie même.

Leur cheminement, leur manière de se questionner et de trouver des réponses à des questions parfois insolubles sont toujours surprenants.

Vivre avec la maladie et non survivre

Pour celui qui la vit et pour ceux qui l'accompagnent, la maladie peut, dans certaines circonstances, devenir une occasion brutale de prendre conscience de sa « finitude ». Les expériences fortes vécues entre le malade et les équipes médicales constituent des trésors sur lesquels le patient pourra s'appuyer pour vivre et non pour survivre avec sa maladie. Lorsque le médecin fait la proposition au malade de rencontrer le psychologue, il opère une reconnaissance de la personne dans ce qu'elle vit. Cette proposition faite par le médecin est une invitation à penser que ce qui arrive au cours d'une maladie peut donner lieu à une souffrance qui trouvera un autre espace et un autre destinataire que le médecin pour l'accueillir. Cette proposition d'entretien psychologique que fait le médecin à son patient doit fonctionner comme une reconnaissance des effractions subies par la personne.

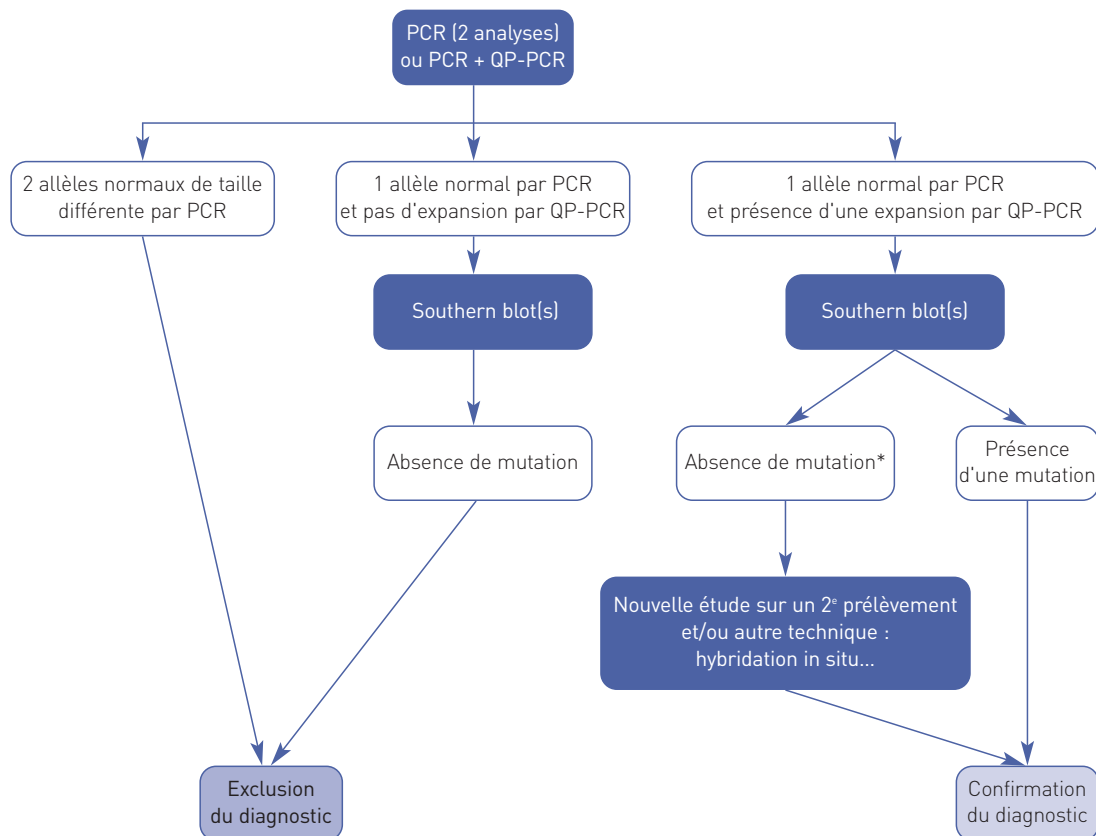
Dystrophie myotonique de type 2 : arbres décisionnels diagnostiques

HÉLÈNE RADVANYI, BENOÎT ARVEILHER, GUILLAUME BASSEZ

La dystrophie myotonique de type 2 (DM2 ou PROMM, *proximal myotonic myopathy*), de prévalence non encore établie, est une maladie autosomique dominante de phénotype assez similaire à la forme adulte de la maladie de Steinert (DM1). Elle partage avec cette dernière entité trois signes cardinaux : faiblesse musculaire, myotonie et cataracte précoce. Cependant, elle s'en distingue par l'âge de révélation plus tardif (âge moyen 48 ans ; 13 à 67 ans), l'absence de forme congénitale et de retard mental, la fréquence des myalgies et la prédominance proximale de la faiblesse musculaire. La myotonie est inconstante même à l'électro-neuro-myogramme (ENMG). Le diagnostic clinique de DM2 est généralement difficile du fait d'une présentation phénotypique souvent peu spécifique. Une biopsie musculaire est réalisée chez une proportion significative de patients.

Le défaut moléculaire correspond à une expansion d'un tétranucléotide répété CCTG localisé dans l'intron 1 du gène *ZNF9* (locus DM2 en 3q21). Les expansions DM2 ont un motif (CCTG)*n* ininterrompu, elles peuvent atteindre des tailles aussi grandes que 40Kb. La plus petite expansion DM2 rapportée est de 75 répétitions CCTG (Liquori *et al*, Science, 2001). Le diagnostic moléculaire est rendu difficile par la très grande taille de l'expansion. L'instabilité somatique de DM2 est si extrême que 20% des mutations DM2 ne seraient pas visualisées par les techniques classiques de *Southern blot*.

Arbre décisionnel : étude familiale ou d'un cas index



* 20% de faux négatifs en *Southern blot* en raison de la nature de la mutation (très grande taille et haut degré d'instabilité somatique)
NB : pas de corrélation pour DM2 entre la taille de la mutation et la sévérité du tableau clinique

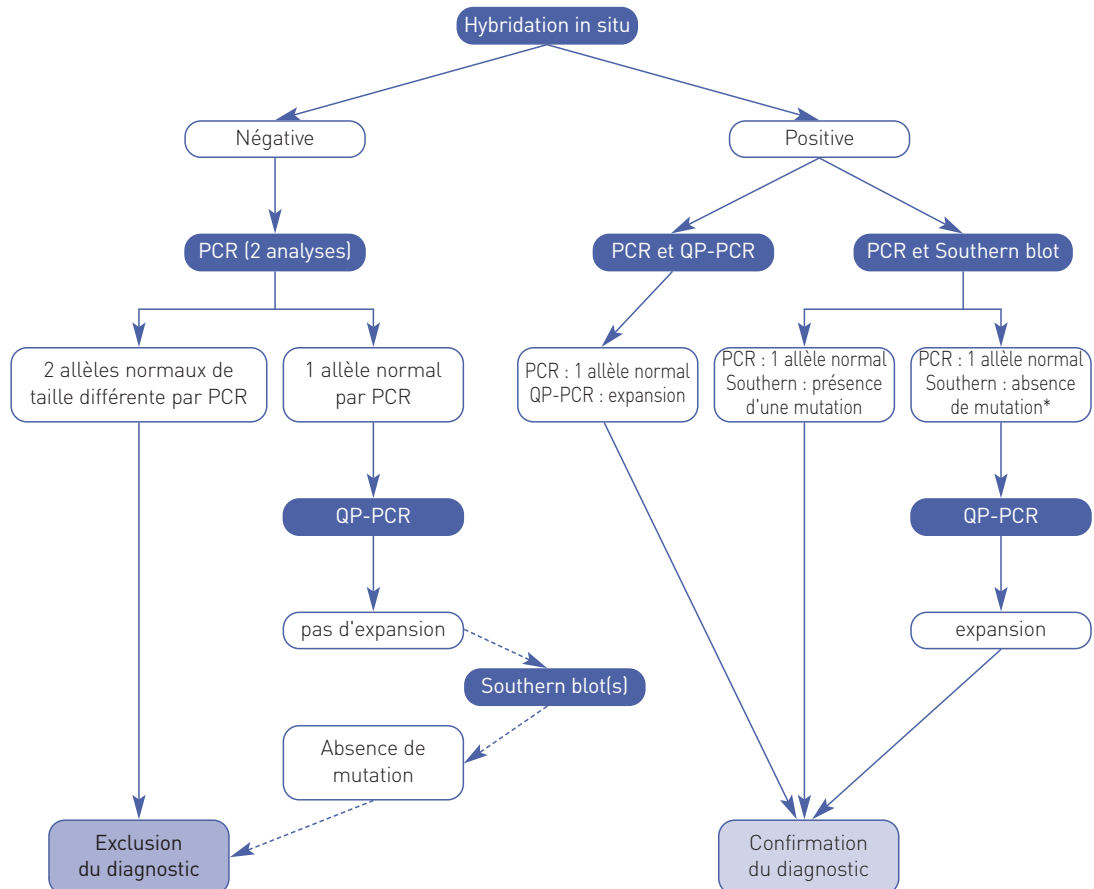
Hélène Radvanyi
Laboratoire de Biochimie,
Hormonologie et
Génétique Moléculaire,
CHU Ambroise Paré,
Boulogne
Benoît Arveilhaer
Service de Génétique
Médicale,
CHU de Bordeaux
Guillaume Bassez
Centre de Référence
Maladies
Neuromusculaires,
CHU Henri Mondor,
Créteil
guillaume.bassez@
creteil.inserm.fr

Techniques de biologie moléculaire	Domaine d'application
PCR fluorescente	Diagnostic d'exclusion si 2 allèles de taille normale et différente
QP-PCR	Confirmation du diagnostic de DM2
Southern blot	Confirmation du diagnostic de DM2 Estimation très approximative de la taille de la mutation
Technique histologique	
Hybridation in situ	Confirmation du diagnostic de DM2

Le diagnostic moléculaire positif est complexe et repose sur la mise en évidence de l'expansion de la répétition CCTG. La mutation DM2, du fait de sa taille et de la grande instabilité somatique qui la caractérise, est difficile à mettre en évidence ce qui justifie la réalisation de plusieurs techniques d'analyse. A ce jour, les techniques utilisées sont :

- la **PCR fluorescente**, elle permet un diagnostic d'exclusion lorsque 2 allèles de taille normale sont détectés mais elle ne peut pas être utilisée pour faire un diagnostic positif de DM2 ;
- la **QP-PCR (*quadruplet repeat primed PCR*)**, cette technique permet la détection des amplifications de tétranucléotides répétés CCTG. Sa mise en œuvre est cependant délicate et sa sensibilité n'est à ce jour pas évaluée. La QP-PCR ne permet pas de déterminer la taille des allèles normaux ;
- le **Southern blot**, la mise en évidence des mutations par *Southern blot* est très souvent difficile du fait de l'extrême diversité de leur taille et aspect (très grande instabilité somatique). Vingt pour cent des mutations ne seraient pas visualisées par cette technique ;
- l'**hybridation in situ (HIS)**, cette technique réalisée sur coupes histologiques d'une biopsie de muscle (congelé ou fixé par le formol) permet la détection des amplifications CCUG. Cette technique permet un diagnostic positif de DM2 et doit être associée à une technique de biologie moléculaire de confirmation. La sensibilité de la méthode n'a pas été évaluée pour les mutations de petite taille. Elle représente une étape de première intention ou complémentaire en cas d'interprétation difficile des techniques moléculaires.

Arbre décisionnel à partir d'une biopsie musculaire



* 20% de faux négatifs en *Southern blot* en raison de la nature de la mutation (très grande taille et haut degré d'instabilité somatique)

Syndromes myasthéniques congénitaux : phénotype et physiopathologie

BRUNO EYMARD, DANIEL HANTAÏ

Des progrès remarquables ont été obtenus dans la connaissance des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC), portant sur leur caractérisation phénotypique, leur diagnostic moléculaire et leur traitement. L'épidémiologie des SMC est mieux connue et il apparaît que leur fréquence a été sous-estimée du fait de nombreux cas non correctement diagnostiqués. Un diagnostic prénatal peut être maintenant proposé. Les travaux futurs devront permettre d'identifier les gènes impliqués dans les SMC non encore étiquetés, représentant encore la moitié des cas. Ils nécessiteront une collaboration internationale entre cliniciens, morphologistes, généticiens et neurobiologistes.

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe hétérogène d'affections génétiques responsables d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Débutant le plus souvent dans la petite enfance, ils se manifestent par une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. Les SMC sont beaucoup plus rares que la myasthénie auto-immune. Leur fréquence est estimée à 1 sur 500 000 en Europe, mais les SMC sont sous-évalués car le diagnostic de SMC n'est pas toujours établi. En France, plus de 200 cas ont été diagnostiqués dans le cadre du réseau national des SMC.

La connaissance des mécanismes physiopathologiques sous-tendant les SMC a remarquablement progressé ces 30 dernières années. La première contribution est celle du groupe d'Andrew Engel qui identifia le premier SMC, le déficit en acétylcholinestérase (AChE), caractérisé par une absence de l'enzyme au niveau de la jonction neuromusculaire. Plus tard, l'hétérogénéité physiopathologique des SMC fut démontrée. En effet, à côté de la forme avec déficit en AChE, des SMC pré et postsynaptiques furent rapportés. Les études microélectrophysiologiques du muscle intercostal développées par A. Engel, dès le début des années 80, ont permis de séparer les formes pré ou postsynaptiques, de décrire les SMC dus à des anomalies cinétiques du récepteur de l'acétylcholine (RACH). Depuis les années 90, les progrès de la génétique moléculaire ont conduit à la description de plus de 13 gènes différents.

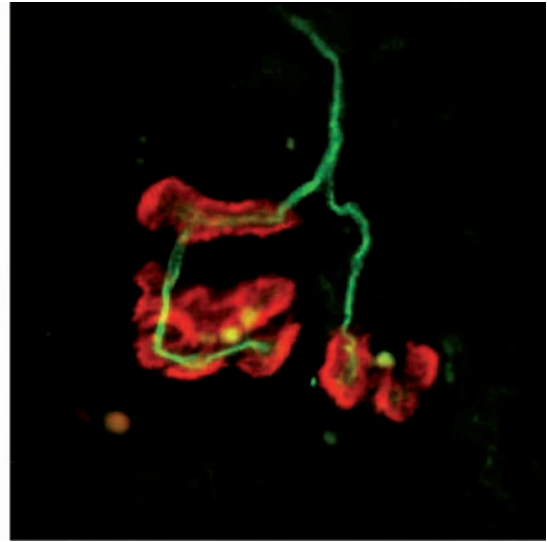
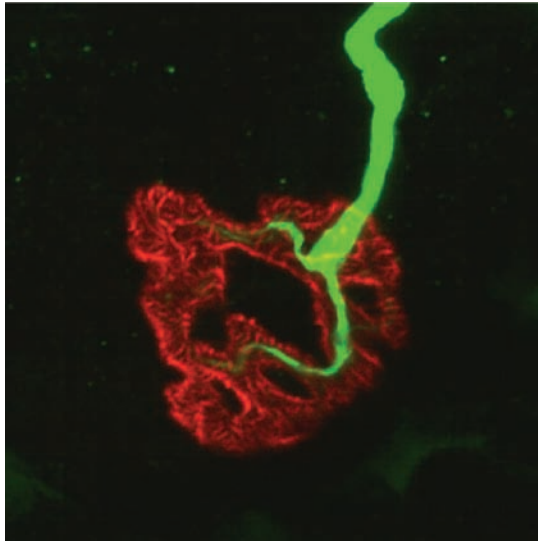
Parmi les SMC caractérisés, environ 85 % sont postsynaptiques, avec 3 gènes principaux impliqués : le gène de la sous-unité epsilon du RACH (récepteur de l'acétylcholine), de la rapsyne et de Dok-7 (protéine cytoplasmique). Dix pour cent des SMC sont synaptiques (lame basale) avec trois gènes identifiés codant la queue collagénique de l'acétylcholinestérase

(*COLQ*), la chaîne bêta 2 de la laminine (*LAMB2*) et l'agrine (*AGRN*). Cinq pour cent sont présynaptiques avec un seul gène identifié codant la choline-acétyltransférase (*CHAT*). L'expression des mutations dans des modèles cellulaires et des modèles de souris porteuses du gène muté a permis de prouver et de comprendre le rôle pathogène des mutations. En dépit de ces avancées remarquables, 50% des SMC restent non caractérisés sur le plan moléculaire.

Si comme dans tous les autres syndromes myasthéniques il existe une perte de la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire, deux caractéristiques sont propres au SMC : la multiplicité des molécules responsables et l'implication de plusieurs d'entre elles (rapsyne, MuSK et Dok-7) dans l'organisation et le développement des jonctions neuromusculaires à la période fœtale. Ceci pourrait expliquer la présence de symptômes très proches d'une myopathie congénitale sévère (arthrogrypose, amyotrophie marquée). A l'inverse les mutations de la sous-unité epsilon du RACH, exprimé tardivement (32^e semaine de la vie fœtale), affectent beaucoup moins la synaptogenèse. Elles sont à l'origine de SMC qui ne comportent pas de signes fœtaux, ni d'anomalies myopathiques. Dans plusieurs types de SMC, le dysfonctionnement chronique de la transmission neuromusculaire conduit à une altération structurale sévère et évolutive (synaptopathie), rendant compte d'une aggravation progressive de type myopathique tout au cours de la vie.

De nombreuses revues ont été consacrées aux SMC, dont les plus récentes en 2005 et 2007 (Beeson *et al.*; Müller *et al.*). L'objectif de cet article est de présenter les principales caractéristiques phénotypiques et physiopathologiques des SMC et de proposer une stratégie pour la caractérisation précise de ces affections.

Bruno Eymard
Daniel Hantaï
Centre de Référence
de Pathologie
Neuromusculaire Paris-Est,
Institut de Myologie,
Inserm, UMR5 975, UPMC,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
d.hantaï@
institut-myologie.org



Microscopie confocale de fragments de biopsies musculaires : à gauche, jonction neuromusculaire normale et à droite, jonction neuromusculaire pathologique (SMC dû à une mutation du gène de l'agrine) après coloration de la terminaison axonale en vert et de la membrane postsynaptique en rouge.

Expression clinique des SMC

Les différents SMC, quel que soit le gène impliqué, partagent une présentation clinique commune. Le début est en général très précoce, typiquement dès la période néonatale ou lors des premières années de vie. Les acquisitions motrices sont souvent retardées. L'apparition tardive des symptômes à l'adolescence, voire à l'âge adulte, a été plus rarement rapportée.

Certains signes cliniques orientent vers une anomalie de la transmission neuromusculaire : ophtalmoplégie et ptosis, signes bulbaires (dysphonie, troubles de déglutition), parésie faciale, fatigabilité musculaire. Chez le jeune enfant, le ptosis est d'appréciation délicate car l'hypotonie, la pauvreté de la mimique, les troubles de succion et la faiblesse du cri sont au premier plan. La survenue de poussées est caractéristique, tout comme l'aggravation par l'effort.

L'effet favorable des anticholinestérasiques, qu'ils soient administrés par voie parentérale au cours d'un test à la Prostigmine[®] ou par voie orale (souvent préférée chez le jeune enfant), est un argument important en faveur du syndrome myasthénique. Néanmoins certains SMC sont aggravés par les anticholinestérasiques : le syndrome du canal lent, le déficit en AChE et en Dok-7. Aux signes proprement myasthéniques, s'associent fréquemment des éléments myopathiques : amyotrophie, scoliose, rétractions. Une lenteur du réflexe photomoteur est propre au SMC dû à un déficit en AChE.

La gravité des SMC est très variable, dépendant de l'intensité du déficit moteur, des troubles bulbaires et de l'atteinte respiratoire. La survenue d'épisodes

de défaillance respiratoire très aiguë, favorisée par des épisodes infectieux, est fréquente dès les premiers mois de vie. Annoncée par un encombrement soudain, la poussée respiratoire se traduit par une bradycardie et des apnées. En l'absence d'assistance respiratoire, le risque vital est majeur. Ces épisodes apnéiques sont fréquents dans les SMC dus à une anomalie primaire de ChAT et de la rapsyne.

Il n'est pas rare, dans les SMC, que le tableau clinique comporte des caractéristiques particulières pouvant compliquer le diagnostic : arthrogrypose, hydramnios signant une atteinte fœtale, syndrome myopathique avec déficit permanent l'emportant sur la fatigabilité, atrophie, scoliose, rétractions. Ce tableau n'est pas rare dans les SMC dus à des mutations du gène de la rapsyne, de ColQ et de Dok-7.

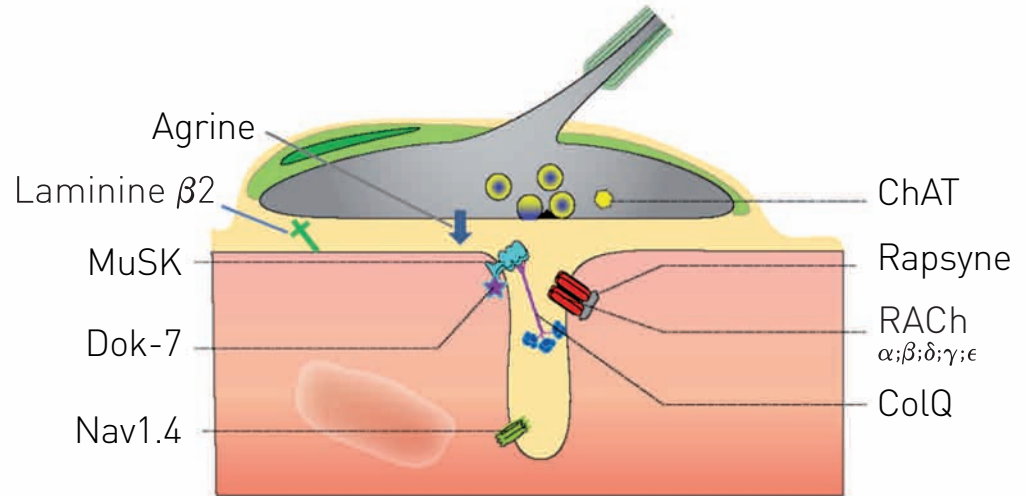
L'existence d'une histoire familiale est un argument essentiel en faveur du caractère génétique du syndrome myasthénique. La majorité des SMC est de transmission autosomique récessive, ce qui explique la fréquence des cas sporadiques dans les petites fratries. Jusqu'alors, le syndrome du canal lent est le seul SMC autosomique dominant caractérisé.

Les profils évolutifs des SMC sont très variés, y compris chez un même patient, à différentes périodes de la maladie. Les poussées myasthéniques se manifestent par une aggravation rapide de la faiblesse ou de la fatigabilité des membres, des troubles oculo-bulbaires, une décompensation respiratoire. Elles surviennent à tous les âges et leur durée est très variable, de quelques jours à plusieurs années. Des facteurs déclenchants sont souvent retrouvés : épisodes infectieux, grossesse. Une aggravation

progressive de la maladie est fréquente, survenant parfois tardivement à l'âge adulte avec déficit moteur conduisant au fauteuil roulant, apparition d'une insuffisance respiratoire motivant une ventilation assistée. Une évolution favorable spontanée ou favorisée par l'instauration du traitement peut

survenir après un début néonatal sévère, en particulier pour les SMC dus aux mutations du gène de la rapsyne. Les thérapeutiques facilitatrices de la transmission neuromusculaire ont souvent permis d'améliorer le pronostic.

Syndromes myasthéniques congénitaux : protéines et gènes impliqués



Partiellement caractérisés

- Déficit en plectine
- SMC des ceintures avec agrégats tubulaires

Non encore identifiés : 50%

Caractérisés

Présynaptiques 5%

- Défaut de resynthèse et stockage de l'ACh ← *CHAT*
- Pauvreté en vésicules synaptiques
- Lambert-Eaton like
- Réduction du nombre de quanta d'ACh

Synaptiques (lame basale) 10%

- Déficit en AChE ← *COLQ*
- Déficit en laminine β2 ← *LAMB2*
- Anomalies de l'agrine ← *AGRN*

Postsynaptiques 85%

- Anomalies cinétiques du RACH
 - Canal lent = *slow channel* ← *CHRNB1*
 - Canal rapide = *fast channel* ← *CHRND*
- Perte en RACH (40 à 50 % des SMC) ← *CHRNE*
- Syndrome d'Escobar ← *CHRNG*
- Déficit en rapsyne ← *RAPSN*
- SMC des ceintures ← *DOK7*
- Déficit en MuSK ← *MUSK*
- Déficit canal sodium musculaire Nav1.4 ← *SCN4A*

Syndromes myasthéniques congénitaux postsynaptiques

Les SMC postsynaptiques sont de loin les plus fréquents (environ les trois quarts des formes identi-

fiées). Parmi les SMC dus à une anomalie primaire du RACH, deux catégories sont distinguées, ceux avec anomalies cinétiques et ceux plus nombreux avec perte en RACH sans anomalie cinétique.

SMC post-synaptiques caractérisés

SMC avec anomalies cinétiques du récepteur de l'acétylcholine (RACH) Syndrome du canal lent (AD)	CHRNA1 (1996) CHRNB1 (1996) CHRND (2002) CHRNE (1995)	sous-unité alpha du RACH (1990) sous-unité bêta du RACH (1990) sous-unité delta du RACH (1990) sous-unité epsilon du RACH (1993)
SMC avec anomalies cinétiques du récepteur de l'acétylcholine (RACH) Syndrome du canal rapide (AR)	CHRNA1 (1999) CHRNE (1996) CHRND (2001)	sous-unité alpha du RACH (1990) sous-unité epsilon du RACH (1993) sous-unité delta du RACH (1993)
SMC avec déficit en récepteur de l'acétylcholine (RACH) (AR)	CHRNE (1997) CHRNB1 (1999) CHRND (2002) CHRNA1	sous-unité epsilon du RACH (1993) sous-unité bêta du RACH (1990) anse cytoplasmique de la sous-unité delta du RACH (2006), rôle dans la co-agrégation avec la rapsyne sous-unité alpha du RACH
SMC avec déficit en rapsyne (AR)	RAPSN (2002)	rapsyne (1996), protéine associée au RACH
SMC avec déficit en Dok-7 (AR) ou SMC des ceintures	DOK7 (2006)	Dok-7 (2006), protéine cytoplasmique co-activatrice de MuSK
SMC avec déficit en MuSK (AR)	MUSK (2004)	MuSK, récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle, essentielle au développement et à la maintenance de la jonction neuromusculaire
SMC avec déficit du canal sodium musculaire NaV1.4 (AR)	SCN4A (2003)	sous-unité alpha du canal sodium musculaire (1990), canal ionique membranaire

AR : autosomique récessif – AD : autosomique dominant

• SMC avec anomalies cinétiques du RACH Syndrome du canal lent

Il s'agit de l'anomalie cinétique du récepteur la plus fréquente. Cette entité, de transmission autosomique dominante, a été décrite dès 1982. Elle est caractérisée par un allongement du temps d'ouverture du RACH révélé par l'étude microélectrophysiologique du muscle intercostal. Une vingtaine de mutations ponctuelles faux-sens du RACH entraînant un gain de fonction à effet dominant ont été identifiées (Engel *et al*, 2005). Dans la plupart des cas, l'allongement du temps d'ouverture était démontré par la technique de *patch-clamp* permettant l'enregistrement unitaire du RACH porteur de la mutation exprimé dans la cellule HEK. Les mutations les plus fréquentes intéressent la sous-unité alpha (Ohno *et al*, 2000) mais les autres sous-unités peuvent aussi être impliquées.

Le siège des mutations intéresse :

- deux domaines transmembranaires (M1 et M2) participant à la formation du pore au travers duquel passe le flux sodique : M1, pour les mutations de la chaîne alpha et bêta et M2, pour celles, plus fréquentes, affectant les chaînes alpha, bêta, delta, epsilon ;
- une région du domaine extracellulaire de la sous-unité alpha, au voisinage du site de fixation de

l'acétylcholine (ACh) (mutations alphaG153S et alphaV156M).

Les conséquences fonctionnelles des diverses mutations ont été étudiées sur biopsie de muscle intercostal ou en exprimant la mutation dans des systèmes cellulaires. L'allongement de la durée d'ouverture du RACH est lié soit à une lenteur de la fermeture du canal (mutations situées dans la région du pore), soit à une augmentation de l'affinité du récepteur pour son ligand (mutations du domaine extracellulaire). Dans les deux cas, il existe un gain de fonction du RACH. Une observation de syndrome du canal lent avec à la fois un temps de fermeture prolongé et un temps d'ouverture retardé, dû à une mutation de la sous-unité delta du RACH a été rapportée. En 2002, Croxen et collaborateurs ont publié une observation très particulière de syndrome du canal lent de transmission récessive, survenant dans une famille consanguine, en rapport avec une mutation homozygote de la sous-unité epsilon (epsilonL78P), située dans la région extra-membranaire. Cette mutation n'était pathogène que si elle était présente sur les 2 allèles (Croxen *et al*, 2002a). Par ailleurs, un syndrome du canal lent associé à une translocation chromosomique 2q31-9p27 a été décrit récemment.

L'expression clinique est variée : certains cas sont

précoces et sévères, d'autres tardifs, avec un début vers 20 ans et une atteinte modérée. Trois arguments orientent vers un syndrome du canal lent : l'hérédité autosomique dominante, l'absence de réponse aux anticholinestérasiques et le dédoublement du potentiel moteur après une stimulation unique. La sélectivité du tableau clinique est aussi évocatrice, comportant un déficit atrophiant prédominant sur les extenseurs des doigts des mains et les muscles cervicaux. Des remaniements structuraux importants de la plaque motrice sont retrouvés en microscopie électronique : dépôts de calcium, destruction majeure des replis postsynaptiques, vacuolisations, agrégats tubulaires. La caractérisation précise de ce syndrome est à l'origine d'un traitement étiopathogénique par la quinidine, un agent bloqueur capable de normaliser la durée d'ouverture du RACH. La fluoxétine, à la dose de 80 à 120 mg a également un effet favorable [Harper *et al*].

Syndrome du canal rapide

Ce syndrome également rapporté par le groupe d'Engel est de transmission autosomique récessive. A la différence du syndrome du canal lent, aucun élément clinique ou électromyographique n'est spécifique au syndrome du canal rapide. Sa reconnaissance passe par l'étude microélectrophysiologique du muscle intercostal ou des cellules HEK porteuses des mutations. Cette étude révèle un raccourcissement du temps d'ouverture du RACH, anomalie en miroir du syndrome du canal lent [Sine *et al*]. La sévérité clinique est variable. Une arthrogrypose a été rapportée dans un cas. Les patients répondent à la combinaison 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) et anticholinestérasiques. Huit mutations ont été identifiées affectant les sous-unités alpha, delta et epsilon. Elles sont situées soit dans la région extracellulaire, soit au niveau du domaine membranaire M3 (mutation alpha V285I), soit dans la boucle cytoplasmique comprise entre les domaines M3 et M4 (mutations epsilon uniquement) [revue Engel *et al*, 2005].

• SMC avec déficit en RACH prédominant

Les anomalies cinétiques sont absentes ou minimes. Ils représentent 40 à 50% des cas de SMC identifiés. Il existe un effet fondateur dans la population gitane : mutation epsilon1267delG homozygote et dans la population du Maghreb : mutation epsilon ins1293 G homozygote [Richard *et al*, 2008]. A côté de ces mutations ethniques, les mutations décrites sont très nombreuses (une soixantaine), soit homozygotes soit hétérozygotes [Engel *et al*, 2005]. Elles sont de tous types : mutations faux-sens, délétions,

insertions, délétions chromosomiques, décalant ou non le cadre de lecture [Abicht *et al* ; Croxen *et al*, 2002b ; Maselli *et al*, 2002]. Les mutations siègent sur l'ensemble du gène codant la sous-unité epsilon du RACH, les plus nombreuses étant situées dans la région extracellulaire et au niveau de la boucle cytoplasmique entre les domaines transmembranaires M3 et M4 [Breneman *et al*, 2000]. Des mutations du promoteur et du peptide signal de la sous-unité epsilon ont également été décrites. Plus rarement, les autres sous-unités du RACH (sous-unité alpha, bêta, delta) sont impliquées. La prépondérance des mutations de la sous-unité epsilon pourrait s'expliquer par la possibilité de réexpression de l'isoforme fœtale (gamma) dans les mutations nulles de la sous-unité epsilon [Croxen *et al*, 2001]. L'expression clinique de ces SMC n'est pas spécifique et correspond habituellement à une forme caractéristique de SMC. Les anticholinestérasiques et la 3,4-DAP sont efficaces.

• SMC dus à une anomalie de l'axe MuSK/Dok-7/rapsyne

MuSK est un récepteur tyrosine kinase, présent très précocement dans le muscle (dès la prolifération myoblastique). Il active une cascade de signaux impliqués dans tous les aspects de la différenciation postsynaptique :

- agrégation du RACH par l'intermédiaire de la rapsyne qui assure également l'ancrage du RACH au cytosquelette *via* le bêta-dystroglycan ;
- promotion de la transcription synaptique, en particulier du RACH.

L'agraine libérée par le motoneurone se lie à son récepteur LRP4 [Kim *et al* ; Zhang *et al*] et phosphoryle MuSK. Cette phosphorylation est aussi dépendante d'une molécule intracellulaire, *downstream of kinase-7* [Dok-7]. Les muscles des souris dont les gènes *musk* et *dok7* ont été invalidés ne présentent pas de jonctions neuromusculaires. Les animaux meurent dès la naissance [Okada *et al*]. Chez les souris invalidées pour le gène de la rapsyne, la jonction neuromusculaire ne se forme pas. Les myotubes de ces souris mis en culture ne forment pas d'agrégats de RACH en présence d'agraine, mais la transcription des gènes du RACH est conservée. Les SMC dus à des mutations du gène de la rapsyne et de Dok-7 sont fréquents, plus de 10 % des SMC caractérisés, ceux dus à des mutations de MuSK demeurent exceptionnels.

• SMC dus à des mutations du gène de la rapsyne

Les premières mutations du gène de la rapsyne situées en 11p11 ont été identifiées en 2002. Elles concernent

un domaine permettant l'auto-association de la rapsyne, étape essentielle pour l'amarrage du RACH au cytosquelette (Ramarao *et al* ; Ohno *et al*, 2002). Ces mutations sont responsables d'une diminution quantitative de la rapsyne et d'une réduction secondaire du RACH à la jonction neuromusculaire. L'hérédité de ce SMC est autosomique récessive.

Depuis la première publication portant sur 4 cas, de nombreuses autres observations ont été publiées (Richard *et al*, 2003 ; Dunne *et al* ; Banwell *et al*, 2004 ; loos *et al*, 2004). Plus de 30 mutations ont été rapportées. La mutation N88K est trouvée chez quasiment l'ensemble des patients. Dans la moitié des cas, elle est homozygote. Pour les autres cas, la seconde mutation est localisée tout le long du gène. Les mutations sont de type faux sens dans la moitié des cas. Une microdélétion chromosomique a été rapportée. Il existe un effet fondateur pour la mutation N88K.

Deux phénotypes cliniques sont rapportés : une forme néonatale, voire anténatale avec arthrogyrose, atteinte respiratoire sévère, faiblesse et troubles oculobulbaires majeurs et des formes légères, plus tardives débutant dans l'enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte. Pour quelques patients aux manifestations initiales très précoces et sévères, l'évolution fut finalement très favorable à l'adolescence (loos *et al*, 2004). La corrélation génotype-phénotype n'est pas simple : dans notre expérience, les mutations homozygotes N88K sont associées à des formes plus légères que les mutations hétérozygotes N88K mais dans la série d'Ohno la sévérité des SMC homozygotes N88K était variable (Ohno *et al*, 2002).

Un tableau très particulier a été rapporté en 1990 chez des patients originaires de la population juive d'Iraq et d'Iran qui avaient un phénotype clinique original : SMC bénin avec malformations faciales (prognathisme, face allongée). Chez ces patients, deux mutations (non N88K) ont été identifiées par la suite dans la région promotrice du gène (Ohno *et al*, 2003).

SMC en rapport avec une mutation du gène *DOK7*

Okada et collaborateurs ont montré en 2006 que les conséquences de l'invalidation du gène *DOK7* chez la souris sont majeures avec absence de formation de jonctions neuromusculaires (Okada *et al*). Peu après, le groupe de Beeson a rapporté les premiers cas de mutation du gène *DOK7* chez 27 patients, issus de 24 familles (Palace *et al*) présentant un SMC de transmission récessive, affectant les ceintures. La mutation 1124_1127dupTGCC était présente dans 20 des 24 cas. Trois autres séries ont été publiées (Müller *et al*, 2007; Anderson *et al* ; Selcen *et al*). Dans notre groupe, 15 patients ont été identifiés.

Les caractéristiques cliniques, analysées sur l'ensemble des cas publiés et dans notre série, sont les suivantes : dans 1/3 des cas, début à la naissance avec hypotonie, difficultés d'alimentation, détresse respiratoire et dans 2/3 des cas, début dans la petite et moyenne enfance avec faiblesse/fatigabilité des ceintures, difficultés de marche. Pour une petite minorité de patients, l'affection débute à l'adolescence voire chez le jeune adulte. L'atteinte des ceintures est constante, un déficit distal des extenseurs des doigts est possible de même qu'un ptosis. Sont également observées une ophtalmoplégie (respectivement 75 et 30% des cas), une parésie faciale, une atteinte bulbaire avec troubles de déglutition (60% des cas), une atteinte respiratoire (chez la majorité des patients), une scoliose évolutive. Les fluctuations sont habituelles avec des poussées, affectant les membres, la déglutition et la respiration, pouvant durer plusieurs mois voire plusieurs années. Le décrétement est constant à condition de tester des couples nerfs-muscles proximaux.

Si le tableau est parfois tardif et bénin, l'évolution est le plus souvent progressive et sévère avec perte de la marche et/ou insuffisance respiratoire requérant une ventilation assistée. Le diagnostic est souvent retardé, car la présentation fréquemment très myopathique avec scoliose oriente vers une myopathie congénitale. Une myopathie métabolique est parfois évoquée sur la biopsie du fait de la surcharge lipidique (dans près de la moitié des cas dans notre expérience). Les anticholinestérasiques sont souvent inefficaces voire aggravants. La 3,4-DAP est bénéfique chez 2/3 des patients, l'éphédrine est également utile.

Environ 45 mutations ont été identifiées tout le long du gène. La mutation 1124_1127dupTGCC quasi constante est soit homozygote soit associée à une autre mutation. Elle est située, comme une dizaine d'autres dans la région C terminale. Neuf mutations sont situées dans le domaine PTB qui se lie au domaine intracellulaire juxta-membranaire de MuSK. Les types de mutation par fréquence décroissante sont les suivants : décalage du cadre de lecture → faux-sens → non-sens et épissage. Dans la série de Müller et collaborateurs (Müller *et al*, 2007), les deux patients présentant une forme tardive et légère sont homozygotes pour la mutation 1124_1127dupTGCC. Cependant d'autres patients porteurs de cette même mutation sont plus précocement et sévèrement atteints (Palace *et al*, 2007).

SMC dû à des mutations du gène *MUSK*

Un seul cas a été publié par notre groupe (Chevesier *et al*). L'observation initiale était celle d'une

patiente ayant présenté, dans la période néonatale, une détresse respiratoire et un ptosis. L'atteinte a été très modérée jusqu'à sa première grossesse au cours de laquelle sont survenus des troubles bulbaire et une importante faiblesse des membres. L'association anticholinestérasique et 3,4-DAP a été partiellement efficace. Un frère est décédé d'insuffisance respiratoire aiguë à 1 an et demi. L'EMG a révélé un décrétement, la biopsie a mis en évidence des plaques anormales avec un déficit d'expression de MuSK. Deux mutations, l'une décalant le cadre de lecture dans le domaine extracellulaire IgG-like et l'autre faux-sens V790M dans le domaine kinase intracellulaire ont été identifiées. Lorsque cette mutation est transférée sur myotubes provenant de souris doublement invalidées pour MuSK, l'agrégation du RACH induite par l'agraine est très réduite. L'expression par électroporation de la mutation sur la patte de la souris reproduit les mêmes anomalies de la plaque motrice que celles observées chez la patiente. D'autres cas de SMC MuSK, de transmission récessive, ont été identifiés mais n'ont pas encore été publiés.

- **Autres SMC postsynaptiques**

- **SMC dû à des mutations du gène *SCN4A***

L'équipe d'Andrew Engel a rapporté un cas de SMC avec déficit du canal sodium musculaire. Il s'agit d'un patient de 20 ans présentant depuis la naissance des accès très brefs (3 à 30 mn) de détresse respiratoire et de troubles bulbaire. Le diagnostic fut posé sur l'étude électrophysiologique du muscle intercostal qui révélait une impossibilité de susciter un potentiel d'action après stimulation du nerf. Deux mutations du gène *SCN4A* ont été identifiées, dont l'une située dans le domaine extracellulaire S3/S4 s'est avérée pathogène.

- **SMC avec déficit en plectine**

La plectine est une protéine structurale du cytosquelette hautement conservée. Elle est exprimée dans de nombreux types cellulaires : la peau (au niveau des hémidesmosomes), le muscle (sarcolemme, stries Z) et la membrane postsynaptique. Un déficit en plectine a été décrit chez un patient présentant une myopathie progressive, associée à un syndrome myasthénique (atteinte de la face, des membres et de l'oculomotricité, bloc neuromusculaire) et à une épidermolyse bulleuse. La 3,4-DAP était efficace, contrairement aux anticholinestérasiques. La physiopathologie de ce SMC reste mal comprise. D'autres cas de plectinopathies ont été rapportés avec atteinte myopathique sans syndrome myasthénique.

- **A la frontière des SMC, le syndrome d'Escobar**

L'akinésie fœtale et le pterygium multiple peuvent être dus à des mutations du gène de la sous-unité fœtale gamma du RACH (*CHRNG*) et de la rapsyne (*RAPSN*). Le syndrome de pterygium multiple (SPM) est caractérisé par des palmures du cou, des poignets ou des genoux et des rétractions tendineuses. Il est soit léthal soit non léthal et dans ce cas, il est dénommé syndrome d'Escobar. Des mutations de *CHRNG* ont été identifiées dans 30% des formes létales de SPM et également dans certains cas de syndrome d'Escobar. La forme fœtale gamma du RACH est remplacée par la forme adulte epsilon à la 32^e semaine de gestation, ce qui explique l'akinésie fœtale et les rétractions et, si l'enfant survit, l'absence de symptomatologie myasthénique car la forme adulte du RACH n'est pas affectée. Dans des cas de SPM sans mutation de *CHRNG* aucune mutation des autres gènes des sous-unités du RACH n'a été trouvée, mais une mutation homozygote de la rapsyne a été identifiée dans un cas (Vogt *et al*, 2008).

Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques (lame basale)

SMC synaptiques caractérisés

SMC avec déficit en acétylcholinestérase (AR)	<i>COLQ</i> (1998)	collagène Q (1997), protéine de fixation de la cholinestérase à la lame basale
SMC avec déficit en laminine bêta 2 (AR)	<i>LAMB2</i> (2009)	chaîne bêta 2 de la laminine
SMC avec anomalie de l'agraine (AR)	<i>AGRN</i> (2009)	agraine : molécule de la matrice extracellulaire essentielle à la formation et au maintien de la jonction neuromusculaire

- **SMC avec déficit en AChE**

Engel et collaborateurs ont décrit, en 1977, le premier cas de déficit en AChE (acétylcholinestérase) se caractérisant par l'absence de l'activité enzymatique à la jonction neuromusculaire. En 1998, simultanément Engel et collaborateurs et Donger et collaborateurs

ont démontré que le déficit en AChE était lié à des mutations du gène *COLQ* codant la queue collagénique de l'AChE. A la synapse neuromusculaire, l'AChE est majoritairement sous une forme asymétrique composée de sous-unités catalytiques globulaires

réunies par une queue collagénique (ColQ). Celle-ci a pour fonction de concentrer et d'ancrer les sous-unités catalytiques à la lame basale synaptique.

Les SMC par mutation du gène *COLQ* représentent près de 15 % des cas de la série de la Mayo Clinic et de la série française. Dans une publication récente, 22 nouveaux cas ont été rapportés avec une revue des 38 cas antérieurs (Mihaylova *et al*). Les premiers symptômes sont dans 2/3 des cas très précoces (période néonatale ou première enfance) : hypotonie, ptosis, ophtalmoplégie, troubles bulbaire, insuffisance respiratoire avec un risque léthal important, un retard des acquisitions motrices. Cependant, des cas de survenue plus tardive (au cours de l'enfance) et peu sévères ont été rapportés. Les symptômes observés sur l'ensemble des patients recensés sont : faiblesse proximale (78,5%), faiblesse axiale/scoliose (28%), faiblesse du cou (34,5%), ophtalmoplégie (30%), dysphagie/troubles de mastication (24%), crise respiratoire (35%). Une détérioration progressive survient chez la majorité des patients, parfois tardivement à l'âge adulte.

Plusieurs éléments orientent vers le diagnostic de SMC avec déficit en AChE : l'hérédité autosomique récessive, le dédoublement du potentiel d'action lors d'une stimulation unique, l'absence de réponse aux anticholinestérasiques. La lenteur de contraction pupillaire à la lumière est un signe inconstant (environ 1/3 des patients) mais pathognomonique du déficit en AChE. L'étude des plaques motrices permet de poser le diagnostic : l'AChE n'est pas visualisée au niveau des plaques motrices par la technique de Koelle ou le marquage à la fasciculine fluorescente. L'étude morphologique des plaques motrices révèle, par ailleurs, de franches anomalies dues à l'hyperactivité synaptique induite par l'accumulation d'ACh : altérations focales des replis postsynaptiques avec perte en RACH, dégénérescence sarcoplasmique, petitesse des terminaisons nerveuses.

Plus de 35 mutations récessives ont été décrites, situées tout le long du gène, mais surtout dans le domaine collagénique et la région COOH terminale. Les mutations de la région d'attachement des sous-unités catalytiques, appelée PRAD, sont plus rares. La plupart sont originales chez chaque patient, même si quelques unes sont récurrentes : 1082delC, Y430S, T441A (Mihaylova *et al*). Elles sont plus souvent homozygotes qu'hétérozygotes et plus souvent de type « tronquant » que faux-sens (Mihaylova *et al*, 2008).

Selon leur localisation, les mutations du gène *COLQ* ont des conséquences différentes :

- les mutations situées au niveau du domaine N terminal, riche en proline et impliquées dans l'attachement des sous-unités catalytiques (région PRAD)

- empêchent l'accrochage de celles-ci sur ColQ ;

- les mutations localisées à l'extrémité C terminale de ColQ perturbent l'ancrage de l'enzyme à la membrane basale synaptique ou la trimérisation ;

- les mutations du domaine collagénique situé entre les deux extrémités N et C terminales empêchent la trimérisation de ColQ (Engel *et al* ; 2005).

Si généralement on ne peut pas faire de corrélation entre la sévérité et la localisation de la mutation, voire même pour une même mutation (la même mutation 1082delC homozygote est associée soit à des formes légères, soit sévères), les patients porteurs de la mutation homozygote Y431S ont, à une exception près, une forme légère avec persistance de la forme A12 de l'AChE.

Le traitement est difficile car les anticholinestérasiques sont inefficaces voire aggravants.

Certains patients ont bénéficié de la 3,4-DAP et de l'éphédrine qui est la molécule la plus efficace (Mihaylova *et al*, 2008).

- **SMC dû à des mutations de la laminine bêta 2**

Un cas de SMC de transmission autosomique récessive dû à deux mutations hétéroalléliques avec décalage du cadre de lecture de *LAMB2* a été publié (Maselli *et al.*, 2009). A la période néonatale, le patient a présenté des épisodes de détresse respiratoire et une maladie rénale sévère avec syndrome néphrotique ayant nécessité une transplantation à l'âge de 15 mois. Durant l'enfance, il a développé une ophtalmoplégie avec ptosis bilatéral et une faiblesse proximale sévère sans déficit bulbaire. L'EMG montrait un décrétement franc. L'analyse par *Western blot* démontrait l'absence d'expression de la laminine bêta 2 dans le muscle et le rein. Les inhibiteurs de la cholinestérase n'ont pas été tolérés mais l'éphédrine a eu un effet favorable.

- **SMC dû à une anomalie de l'agrine**

Un cas de SMC de transmission autosomique récessive dû à une mutation faux-sens de *AGRN* (Huzé *et al*, 2009) a été récemment décrit. La patiente comme son frère présentait une forme légère de SMC avec léger ptosis bilatéral, faiblesse modérée des muscles proximaux et à l'EMG un bloc neuromusculaire. L'expression expérimentale de la protéine mutée, dans le muscle du rat, a permis de montrer qu'elle reproduisait les modifications majeures de la jonction neuromusculaire observées dans la biopsie musculaire de la patiente. Les inhibiteurs de la cholinestérase et la 3,4-DAP restaient sans effet. L'éphédrine a permis une amélioration persistante de la performance et de l'endurance musculaire.

Syndromes myasthéniques congénitaux présynaptiques

Ils représentent 7% des SMC rapportés par la Mayo Clinic. Quatre catégories de SMC présynaptiques ont été rapportées :

- le déficit en ChAT, le plus fréquent et le seul caractérisé sur le plan moléculaire,
- le SMC avec pauvreté en vésicules d'ACh, défini sur

des critères morphologiques, une seule observation rapportée,

- le SMC ressemblant à un syndrome de Lambert-Eaton,
- le SMC avec réduction du nombre de quanta d'ACh, mais sans les caractéristiques électrophysiologiques du syndrome de Lambert-Eaton.

SMC pré-synaptique caractérisé

SMC avec déficit en choline acétyltransférase (AR)	CHAT (2001)	choline acétyltransférase (1990), enzyme nécessaire à la synthèse de l'acétylcholine
--	--------------------	--

• SMC avec « apnées épisodiques »

Il est lié à des mutations du gène de la ChAT. Ohno et collaborateurs ont décrit les premières mutations du gène codant la ChAT, molécule présynaptique assurant la catalyse de l'ACh. De transmission récessive, ce SMC débute dans la période néonatale ou dans la petite enfance. Le symptôme le plus caractéristique est la survenue de crises apnéiques déclenchées par la fièvre, la fatigue, l'exercice, très brutales et brèves (quelques minutes), volontiers confondues avec des crises comitiales. Les risques sont la mort subite ou une anoxie cérébrale par asphyxie trop tardivement prise en charge. Les autres signes sont moins spécifiques : hypotonie, ptosis, troubles bulbaires. En dehors des poussées, les signes myasthéniques sont souvent modestes voire absents. L'évolution est classiquement favorable avec l'âge, avec une diminution du nombre de poussées. Cependant, une proportion significative de patients va développer une faiblesse musculaire croissante, pouvant conduire au fauteuil roulant. Les traitements anticholinestérasiques sont efficaces, en particulier dans la prévention des crises respiratoires.

L'EMG révèle un décrétement lors de la stimulation répétitive à 3 Hz qui, en dehors des poussées, n'est objectivable qu'après une stimulation à haute fréquence (10 Hz) soutenue pendant 5 minutes. L'étude microélectrophysiologique du muscle intercostal montre, lors des épreuves de stimulation répétitive à 10 Hz pendant 5 minutes, une diminution d'amplitude des potentiels miniatures et des potentiels de plaque. Ces anomalies sont caractéristiques d'un défaut de resynthèse de l'ACh ou de son empaquetage dans les vésicules synaptiques. L'histologie du muscle est normale. L'examen ultrastructural montre que les vésicules synaptiques du muscle au repos sont de taille réduite. La morphologie post-synaptique, l'activité cholinestérasique, le nombre de RACh sont normaux.

Une quinzaine de mutations ont été décrites, situées sur les exons de 6 à 18, épargnant les exons 8, 16 et 17 (Engel *et al*, 2005). La plupart des mutations sont privées et de type faux-sens (Ohno *et al*, 2002b). La mutation I336T trouvée dans des familles turques pourrait entrer dans le cadre d'un effet fondateur. Comme cela a été montré dans le modèle de souris *knock-out* : les mutations entraînent une réduction des capacités catalytiques de l'enzyme allant pour l'une d'entre elles jusqu'à une absence complète d'activité (Ohno *et al*, 2002b).

• SMC avec réduction du nombre de vésicules synaptiques

Ce type de SMC présynaptique a été décrit chez un seul patient âgé de 23 ans qui présentait un SMC depuis la petite enfance. Dans ce cas, la densité de vésicules synaptiques d'ACh était réduite de 80 % et le nombre de quanta d'ACh libérés très abaissé. La cause exacte de ce SMC est inconnue. Une anomalie de la synthèse ou du transport axonal de précurseurs des vésicules est envisageable.

• Autres SMC présynaptiques

Deux observations de SMC avec des caractéristiques électromyographiques identiques à celles du syndrome de Lambert-Eaton autoimmun (réduction de l'amplitude des potentiels moteurs, incrément après stimulation à haute fréquence) ont été décrites. Dans le cas rapporté par Engel et collaborateurs, il s'agissait d'un SMC sévère avec hypotonie et insuffisance respiratoire dès la naissance. L'étude microélectrophysiologique révélait une réduction de 90 % du nombre de quanta d'ACh. Le traitement par 3,4-DAP a apporté un bénéfice clinique très modeste malgré l'amélioration des anomalies électrophysiologiques. Aucune mutation ne fut trouvée au niveau des canaux calciques présynaptiques.

Quelques autres cas de SMC, sporadiques infantiles,

avec réduction du nombre de quanta d'ACh ont été rapportés en 2001 par les équipes de Maselli et d'Engel. Cependant à la différence du syndrome de Lambert Eaton, il n'a été observé ni réduction d'amplitude des potentiels moteurs ni incrément. Chez un enfant s'ajoutaient des signes d'atteinte du système nerveux central (ataxie cérébelleuse ou nystagmus). Dans aucun de ces SMC présynaptiques ne fut identifiée de mutation, tant au niveau du canal calcium de type P/Q que sur d'autres molécules candidates présynaptiques associées à la vésicule.

SMC des ceintures avec agrégats tubulaires

Des agrégats tubulaires ont été rapportés dans des cas de SMC sporadiques ou autosomiques récessifs affectant les muscles des ceintures. Ils diffèrent des SMC dus à des mutations du gène *DOK7* par les éléments suivants : absence d'atteinte oculobulbaire, bonne réponse aux anticholinestérasiques, présence d'agrégats tubulaires. Quelques observations de SMC avec agrégats associent une cardiomyopathie. Le gène responsable n'est pas connu.

Stratégie diagnostique d'un syndrome myasthénique congénital

La stratégie diagnostique d'un SMC comporte deux étapes complémentaires : établir le diagnostic de syndrome myasthénique congénital (phénotype, EMG, histoire familiale) et caractériser le type exact du SMC.

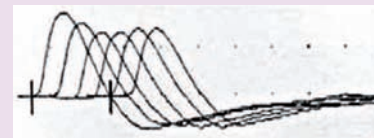
- 1^{re} étape : poser le diagnostic de SMC

Syndrome myasthénique

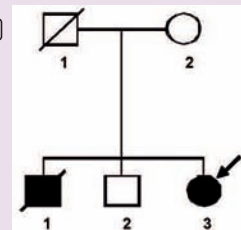
Faiblesse et fatigabilité des membres
Ptosis, diplopie, ophtalmoplégie
Majoration à l'effort
Fluctuations dans la journée, d'un jour à l'autre, poussées
Bloc neuromusculaire
Nombreux couples nerfs-muscles (muscles proximaux ++)
Stimulation longue durée
Réponse aux anticholinestérasiques

Origine congénitale

Début précoce néonatal, petite enfance
Histoire familiale
Absence d'anticorps anti-RACH et anti-MuSK
EMG : réponse répétitive après stimulation unique



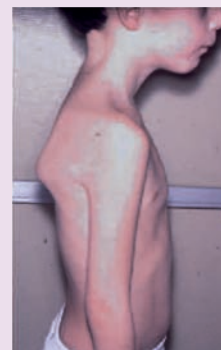
Bloc neuromusculaire (décrement)



L'électromyogramme est essentiel, révélant un bloc neuromusculaire qui n'est souvent détecté qu'après une étude exhaustive de nombreux couples nerfs-muscles, en particulier proximaux qui peuvent être les seuls à présenter un trouble de neurotransmission. Une stimulation prolongée de 5 minutes à 10 Hz avant la stimulation classique à 3Hz peut être nécessaire pour faire apparaître le décrement, en particulier dans le déficit en ChAT. Un second argument électromyographique est capital : la réponse répétitive après stimulation unique chez un patient non traité par les anticholinestérasiques ; cet aspect (voir tracé EMG page 36), qui traduit un hyperfonctionnement pathologique de la transmission neuromusculaire, signe un SMC et oriente vers 2 étiologies de SMC : le syndrome du canal lent ou un déficit en AChE.

Difficultés diagnostiques

Début tardif (adolescent, adulte)
Absence de réponse aux anticholinestérasiques
Pas d'histoire familiale
Présentation myopathique : faiblesse permanente, atrophie, scoliose
EMG : pas de décrement, tracés myogènes
Biopsie : prédominance des fibres de type I, atrophie des fibres de type II, surcharge lipidique (voir coupe page 36)



Faiblesse + atrophie



Début tardif

- **Errances diagnostiques**

- Myopathie congénitale
- Myasthénie autoimmune :
 - séronégative
 - à début fœtal avec arthrogrypose et déficit très sévère (cas exceptionnels), lorsque la mère transfère des anticorps dirigés contre le RACH fœtal. Les symptômes myasthéniques manquent souvent chez la mère mais la mise en évidence d'anticorps anti-RACH chez la mère et l'enfant à la naissance confirmera le diagnostic.
- Myopathie métabolique (lipidose, mitochondriopathie)

- 2^e étape : caractériser le type exact de SMC

Données cliniques

- Transmission autosomique dominante : canal lent
- Pas de réponse aux anticholinestérasiques : canal lent, déficit en AChE, Dok-7
- Lenteur pupillaire à la lumière : déficit en AChE
- Contexte ethnique : Gitans, patients du Maghreb : sous-unité epsilon du RACH
- Arthrogrypose : rapsyne
- Atteinte des ceintures au premier plan : *DOK7*, déficit en AChE
- Épisodes apnéiques, bulbaires brefs, signes minimes entre les poussées : *CHAT*

EMG

- Réponse répétitive : canal lent / déficit en AChE

Étude microélectrophysiologique

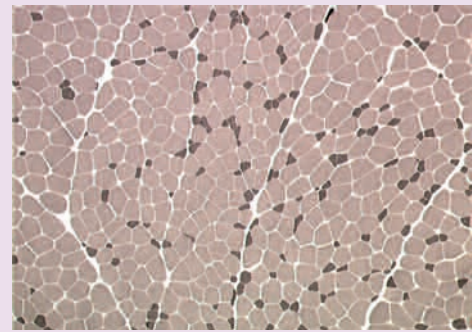
- Intercostal, anconé : MEPP, nombre de quanta d'ACh

Biopsie

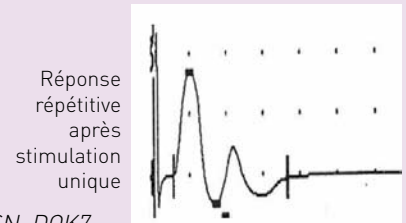
- si déficit en AChE soupçonné : réduction/absence AChE

Génétique moléculaire

- si autosomique récessif ou sporadique : d'abord *CHRNE*, *RAPSN*, *DOK7*



Biopsie musculaire :
prédominance des fibres de type I et atrophie des fibres de type II



- **Diagnostic étiologique**

Certaines entités sont facilement suspectées : le syndrome du canal lent (transmission dominante, dédoublement du potentiel moteur, inefficacité des anticholinestérasiques), le déficit en AChE (transmission récessive, dédoublement du potentiel moteur, inefficacité des anticholinestérasiques, contraction pupillaire très lente à la lumière), les SMC dus à une mutation fondatrice de la sous-unité epsilon du RACH si celui-ci survient dans la population gitane ou d'Afrique du Nord.

Deux autres SMC peuvent être évoqués sur des caractéristiques particulières : le déficit en ChAT suspecté devant des épisodes soudains et brefs dominés par des crises apnéiques contrastant avec un examen intercritique quasi normal et un décrétement n'apparaissant qu'après effort ou stimulation à haute fréquence et un déficit primaire en rapsyne sur présence de signes fœtaux et de rétractions, en particulier des doigts.

En l'absence des éléments d'orientation décrits plus

haut, **l'étude génétique moléculaire** est entreprise, en débutant par les 3 gènes les plus souvent impliqués : *CHRNE* (sous-unité epsilon du RACH), *RAPSN* (rapsyne) et *DOK7* (Dok-7). Si cette première série de gènes est éliminée, les 7 autres gènes seront étudiés systématiquement.

Corrélations phénotype-génotype et pronostic

Les corrélations phénotype-génotype sont complexes. Des manifestations cliniques identiques ont été retrouvées dans des SMC dus à des gènes différents : si les apnées épisodiques sont évocatrices de mutations du gène de la ChAT, elles sont également décrites dans des SMC dus à des mutations du gène de la rapsyne, de l'AChE et de la sous-unité delta du RACH. L'arthrogrypose fréquente dans les mutations du gène de la rapsyne est également présente dans les mutations de la sous-unité delta du RACH. L'atteinte prédominante des ceintures est trouvée dans les SMC dus à des mutations des gènes *DOK7*, *COLQ* et dans les SMC avec agrégats tubulaires.

La même double mutation N88K de la rapsyne est associée à des SMC sévères ou bénins. Une variabilité intrafamiliale n'est pas rare dans les SMC.

Le pronostic des SMC n'est pas facile à poser : amélioration dans des formes initialement sévères de SMC (en particulier en cas de mutations du gène

de la rapsyne), aggravation tardive avec recours au fauteuil roulant et à la ventilation assistée dans des SMC dus à des mutations de gènes variés : *DOK7*, *RAPSN*, *COLQ*. Le schéma évolutif peut se modifier au cours de la maladie : évolution par poussée faisant place à une évolution progressive.

- 1 Bromure de pyridostigmine (Mestinon) 4 à 5 mg/kg/j en 4 à 6 prises
- 2 3-4 DAP: 1mg/kg/j en 4 prises
- 3 Ephédrine : 3 mg/kg en 3 prises; débiter à 1 mg/kg; actuellement non disponible en France
- 4 Fluoxétine : chez l'adulte 80 à 100 mg/j
- 5 Quinidine : 15-60mg/kg/j en 4 à 6 prises

Traitement des SMC

- **ChAT** : anticholinestérasiques¹ + si nécessaire 3-4 DAP²
- **AChE** : Ephédrine³, éviter anticholinestérasiques
- **Déficit en RACH sans anomalie cinétique** : anticholinestérasiques¹ + si nécessaire 3-4 DAP
- **Canal lent** : Fluoxétine⁴, Quinidine⁵, éviter anticholinestérasiques
- **Canal rapide** : anticholinestérasiques¹ + si nécessaire 3-4 DAP²
- **Rapsyne** : anticholinestérasiques¹ + si nécessaire 3-4 DAP²
- **MuSK** : anticholinestérasiques¹ + si nécessaire 3-4 DAP²
- **Dok7** : Ephédrine³, 3-4 DAP², éviter anticholinestérasiques
- **Laminine bêta 2 et agrine** : Ephédrine³

Des mesures non spécifiques sont indispensables : prise en charge d'une insuffisance respiratoire par ventilation assistée, des troubles de déglutition, d'une scoliose sévère et des rétractions, respect des contre-indications médicamenteuses.

La corticothérapie, les immunosuppresseurs, les immunoglobulines intraveineuses ou les plasmaphèreses n'ont aucune place dans le traitement des SMC même si, pour des raisons inconnues, certains patients, initialement considérés comme des myasthénies autoimmunes séronégatives, ont partiellement et transitoirement répondu à ces traitements. Les anticholinestérasiques sont efficaces dans la plupart des SMC, y compris dans le déficit en ChAT, à l'exception de trois catégories de SMC : déficit en AChE, syndrome du canal lent et SMC par mutation de *DOK7*.

La 3,4-DAP, dont le mode d'action est présynaptique (libération accrue de vésicules d'ACh) n'est pas seulement efficace dans les SMC présynaptiques avec

réduction de la libération d'ACh, mais elle est souvent bénéfique dans les SMC postsynaptiques (déficit en AChR sans anomalies cinétiques, SMC par mutation du gène de la rapsyne et de MuSK). L'effet de la 3,4-DAP et des anticholinestérasiques se potentialise souvent.

Les patients présentant un syndrome du canal lent répondent favorablement aux molécules réduisant le temps d'ouverture du RACH (quinidine, 200 mg, 3 fois par jour chez l'adulte) et à la fluoxétine à la dose de 80 à 120 mg par jour (Harper *et al*). L'éphédrine, dont le mécanisme d'action n'est pas clair, a un effet positif dans les SMC dus aux mutations de *DOK7* (Palace *et al*, 2007, Mihaylova *et al*, 2008) et dans le déficit en AChE (Mihaylova *et al*, 2008). Pour le déficit en AChE, la 3,4-DAP est parfois efficace. Une revue récente a été consacrée au traitement des SMC (Engel *et al*, 2007).

Un diagnostic prénatal est possible lorsque le gène a été caractérisé.

RÉFÉRENCES

- Abicht A. *et al*, Brain, 2002, 125 : 1005-13
 Anderson J. A. *et al*, Muscle Nerve, 2007, 37(4) : 448-56
 Banwell B. L. *et al*, Muscle Nerve, 2004, 14 : 202-7
 Beeson D. *et al*, Neuromuscul Disord, 2005, 498-512
 Chevessier F. *et al*, Human Molecular Genetics, 2004, 13 : 3229-40
 Croxson R. *et al*, Brain, 2001, 124 : 1362-72
 Croxson R. *et al*, Neurology, 2002a, 59 : 162-68
 Croxson R. *et al*, Neurology, 2002b, 58 : 1563-65
 Dunne V. *et al*, J Hum Genet, 2003, 48 : 204-7
 Engel A. G. *et al*, Current Opinion Pharmacology, 2005, 5 : 308-21
 Engel A. G. *et al*, Neurotherapeutics, 2007, 4 : 252-57
 Harper C. M. *et al*, Neurology, 2003, 60 : 1710-13
 Huzé C. *et al*, Am J Hum Genet, 2009, 85 : 155-67
 Iloos C. *et al*, Neuropediatrics, 2004, 35 : 246-49
 Kim N. *et al*, Cell, 2008, 135 : 334-42
 Maselli R. A. *et al*, Neurology, 2002, 58 [Suppl 3] : A230
 Maselli R. A. *et al*, J Med Genet, 2009, 46 : 203-6
 Mihaylova, Müller J. S. *et al*, Brain, 2008, 131 : 747-59
 Müller J. *et al*, Brain, 2007, 130 : 1497-1506
 Müller J. S. *et al*, Expert Rev Mol Med, 2007, 9 : 1-20
 Ohno K. *et al*, Neurology, 2000, 54 (suppl 3) : A183
 Ohno K. *et al*, Am J Hum Genet, 2002a, 70 : 875-85
 Ohno K. *et al*, Proc Natl Acad Sci USA, 2002b, 98 : 2017-22
 Ohno K. *et al*, Hum Mol Genet, 2003, 12 : 739-48
 Okada K. *et al*, Science, 2006, 312 : 1802-5
 Palace J. *et al*, Brain, 2007, 130 : 1507-15
 Ramarao M. K. *et al*, J Biol Chem, 2001, 9 : 7475-83
 Richard P. *et al*, J Med Genet, 2003, 40 : e81-e85
 Richard P. *et al*, Neurology, 2008, 71 : 1967-72
 Selcen D. *et al*, Ann Neurol, 2008, 64 : 71-87
 Sine S. M. *et al*, Ann NY Acad Sci, 2003, 998 : 128-37
 Vogt J. *et al*, Am J Hum Genet, 2008, 82 : 222-27
 Zhang B. *et al*, Neuron, 2008, 60 : 285-97

Souris *mdx* : PPMO restaure la dystrophine et protège le cœur

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Les méthodologies faisant appel au saut d'exon permettent, dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne, de corriger un certain nombre de mutations décalant le cadre de lecture de la dystrophine et d'obtenir l'expression de protéines tronquées mais fonctionnelles. Cependant, la mise en œuvre de cette approche est limitée par le faible rendement obtenu par la voie systémique et les échecs de restauration dans le muscle cardiaque. Un travail de recherche développe la conception et l'utilisation d'un oligomère de type morpholino, couplé à un peptide permettant la pénétration intracellulaire et ciblant un exon muté (PPMO). Il est montré que l'administration de PPMO à la souris *mdx*, par voie systémique, restaure l'expression d'une protéine jusqu'à un niveau normal dans les muscles squelettiques et cardiaque. Cette expression se traduit fonctionnellement par une augmentation de la force musculaire et par une protection du muscle cardiaque contre l'insuffisance aiguë induite par la dobutamine. L'amélioration persiste durant un traitement bimensuel de 12 semaines et se traduit, notamment, par une diminution des taux sériques de créatine kinase. Enfin, le PPMO ne présente pas de toxicité apparente et l'utilisation d'un peptide pour l'optimisation de la délivrance intracellulaire n'a pas entraîné de réaction immunitaire.

Wu *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(39) : 14814-19

Après des succès très encourageants apportant les preuves de concept, le développement des stratégies de saut d'exon est entré dans une phase d'optimisation. Typiquement, cet article aborde les différents challenges posés par cette approche. Les modifications chimiques comportent l'adjonction d'un peptide facilitant la pénétration intracellulaire, une approche envisagée par d'autres équipes (Yin *et al*, *Hum Mol Genet*, 2008, 17(24) : 3909-18), qui en améliore l'efficacité quantitativement et qualitativement, sans toutefois sembler induire de réaction immunitaire, dans les limites des analyses effectuées ici. À l'aide de ces nouveaux oligomères, l'efficacité de la distribution est améliorée au niveau des muscles squelettiques, ce qui réduit aussi, même à des doses plus faibles, les variabilités précédemment rapportées. Et surtout, le muscle cardiaque, jusqu'à présent inégalement ou faiblement réceptif, devient une cible réaliste et voit sa résistance améliorée sur le plan fonctionnel, ce qui revêt une grande importance dans une perspective thérapeutique. L'efficacité s'étend aux muscles lisses, également mis en cause dans la physiopathologie de la maladie, mais peu ciblés par les stratégies conventionnelles. Au-delà des résultats biochimiques ou moléculaires, les bénéfices fonctionnels sont évalués *in vivo* et sont complétés, par d'autres équipes, par des études des mécanismes d'action au plan moléculaire (Doran *et al*, *Proteomics*, 2009, 9 : 671-85).

Modèle de l'ASI : transplantation de cellules souches neurales

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'amyotrophie spinale, pathologie du motoneurone, se traduit cliniquement, notamment, par une hypotonie et une faiblesse musculaire. Un modèle murin présentant de graves signes cliniques et une espérance de vie réduite a été développé. La transplantation de cellules souches est envisagée comme une stratégie thérapeutique possible, pourvu qu'un type cellulaire soit identifiable et disponible, que son administration soit faisable, que son implantation soit durable et que ses bénéfices puissent être objectivés. Des chercheurs ont identifié une source de cellules issues de neurosphères préparées à partir de la moelle épinière de souris, sur la base de l'expression de l'aldéhyde déhydrogénase (ALDH). Les cellules, après conditionnement *in vitro*, ont été administrées par voie intrathécale à des souris modèles de l'ASI. L'implantation est suivie d'une migration intraparenchymateuse et de la génération d'un petit nombre de neurones moteurs. Les souris traitées ont

Dans l'étude de Corti *et al*, les cellules souches neurales sont obtenues à partir de neurosphères et expriment en particulier l'ALDH, activité enzymatique caractéristique de certaines populations hématopoïétiques. L'apport de cellules exogènes (thérapie cellulaire) devrait permettre, en théorie, de restaurer un nombre critique de cellules à fonction déterminée, de participer à l'élaboration ou à la préservation de l'architecture tissulaire, de favoriser la survie ou la prolifération de cellules résidentes par l'expression de facteurs trophiques. Les bénéfices des implantations observés, ici, dans ce modèle animal équivalent, sont supérieurs à ceux obtenus par d'autres approches (thérapie génique) mais ne semblent pas relever d'une colonisation des tissus de l'hôte par les cellules du donneur, ni d'une participation importante à l'architecture neuronale. Des proportions significatives de cellules, cependant, présentent *in vivo* des phénotypes différenciés, soulignant l'intérêt de cette source cellulaire, bien que les

Jean-Thomas Vilquin
Chargé de Recherches
CNRS, INSERM UMR
S974 - CNRS UMR7215 -
UPMC,
Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris
jt.vilquin@
institut-myologie.org

LU POUR VOUS

présenté une amélioration de la survie, de la fonction neuromusculaire et de l'histologie musculaire et jonctionnelle, ainsi qu'une diminution de la perte des motoneurones. Une analyse d'expression des gènes, réalisée à partir de cellules extraites de souris traitées, indique une modification du phénotype ASI vers un phénotype sauvage, incluant des modifications de l'expression de protéines impliquées dans le métabolisme des ARN, dans le cycle cellulaire et la liaison à l'actine. Les cellules souches utilisées, cependant, synthétisent plusieurs cytokines qui pourraient être partiellement responsables des bénéfices observés, par le biais d'effets trophiques ou neuroprotecteurs.

Corti et al, J Clin Invest, 2008, 118(10) : 3316-30

phénomènes confondants de fusion cellulaire ne puissent être formellement écartés. Comme dans d'autres contextes tissulaires, une part importante des bénéfices observés pourrait être liée à la capacité de production *in situ* et de manière paracrine, de facteurs trophiques, de croissance ou de neuroprotection, tels que BDNF, VEGF, NT3, TGF, GDNF, G-CSF, KC. A ce stade, cette approche ne permet encore que de retarder l'évolution inéluctable de la pathologie et devra donc faire l'objet d'optimisations concernant l'identification des populations d'intérêt, l'amélioration des méthodes d'administration, l'amélioration de la survie cellulaire immédiate et de la migration intra-tissulaire.

Un vecteur augmentant le trans-splicing des transcrits SMN2

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

L'amyotrophie spinale est causée par la perte de la fonctionnalité du gène *SMN1*. Chez l'homme, une copie quasi identique est présente (gène *SMN2*) et l'expression de ce gène pourrait compenser le déficit du gène *SMN1*. Malheureusement, la présence d'une différence d'un nucléotide dans l'exon 7 du gène *SMN2*, par rapport au gène *SMN1*, bloque la fonction d'un site enhancer naturel et entraîne la formation d'une isoforme majoritaire dépourvue de cet exon, pourtant essentiel à la fonction ultérieure de la protéine. Des stratégies sont donc développées afin de re-diriger les événements d'épissages d'ARNm pathogènes, en particulier pour former des messagers utiles à partir du gène *SMN2*. La méthodologie du trans-splicing (inclusion de séquences codantes directement au site d'épissage, par l'intermédiaire de séquences complémentaires) permet la formation de messagers fonctionnels (de pleine longueur ou de taille réduite). Cependant, des travaux montrent qu'une réduction de la compétition entre les sites d'épissages endogènes augmente l'efficacité du trans-épissage. Un vecteur unique permet de combiner ces deux concepts en un seul système. Ce vecteur augmente les niveaux de SMN endogène, dans des cultures de cellules de patients d'abord, puis *in vivo* dans le système nerveux central de souris modèles.

Coady et al, PLOS One, 2008, 3 (10) : e3468

Dans certains déficits génétiques, il n'est pas possible de se dispenser de l'expression de certains exons, comme cela est envisagé dans le cas de molécules telles que la dystrophine. Ainsi dans la SMA, il est nécessaire de parvenir à l'expression d'un messager incluant l'exon 7. L'intervention sur les messagers peut se faire à l'aide de molécules entraînant le trans-épissage et la fixation en 3' d'une séquence modifiée correcte (étude Coady *et al*) ou favorisant la fonction d'enhancers naturels (étude Coady *et al*) ou de silenciers apportés (Dickson *et al*, Human gene Therapy, 2008,19 : 1307-15). Les résultats *in vitro* de trans-épissage simple ne sont pas toujours confirmés par les expérimentations *in vivo*. Dans leur étude, Coady *et al*, étape par étape, montrent d'abord que l'efficacité du trans-épissage est améliorée par inhibition compétitive des autres sites enhancers fonctionnels sur la molécule, à l'aide de plasmides, de cellules HELA, puis de cellules de patients atteints de SMA. Puis, ils décrivent la construction d'un vecteur unique véhiculant les deux agents actifs. Ils documentent la fonctionnalité de l'approche au plan cellulaire et moléculaire *in vitro* (formation du complexe nucléaire UsnRNP actif, augmentation du nombre de gems). Enfin, ils documentent l'efficacité biochimique, *in vivo*, dans des modèles à court terme. Ces preuves de concept devront cependant être étendues aux expérimentations animales à long terme, centrées par exemple sur la survie des souris, l'histologie jonctionnelle, les fonctions motrices.

Un nouveau phénotype de dysferlinopathie à début congénital

LEILA LAZARO

COMMENTAIRE

Une équipe espagnole rapporte les observations de deux enfants d'une même fratrie issus de parents non consanguins. Ces enfants sont atteints d'un nouveau phénotype de dysferlinopathie à début congénital. A la naissance, les deux patients présentaient un déficit proximal des membres inférieurs et un déficit des muscles fléchisseurs du cou. Au cours des premières années, le taux de CK (créatine kinase) était normal. L'IRM musculaire initiale ne montrait pas d'anomalie. Cependant à l'âge de 5 ans, les séquences rapides d'inversion-récupération révélaient une dégénérescence graisseuse évidente des muscles jumeaux de la jambe et des muscles de la loge postérieure de la cuisse. La biopsie musculaire montre des signes dystrophiques modérés et l'absence de dysferline. L'étude moléculaire du gène de la dysferline, *DYSF*, révèle une mutation homozygote p.Ala927LeufsX21 chez ces frères.

C. Paradas et al, *Neuromuscular disorders*, 2009, 19(1) : 21-5

Les dysferlinopathies sont des dystrophies musculaires autosomiques récessives liées à des mutations dans le gène *DYSF*. Elles ont des expressions phénotypiques différentes : dystrophies musculaires des ceintures, myopathie de Miyoshi ou encore formes pseudo-métaboliques. Il n'existe pas de corrélation phénotype/génotype dans ces pathologies. Elles débutent habituellement au cours de la deuxième décennie, le plus jeune patient rapporté jusqu'alors avait 10 ans. Aucun cas d'atteinte congénitale n'avait été observé à ce jour. Comme dans les myopathies congénitales et certaines dystrophies musculaires congénitales, ces deux patients présentaient une hypotonie néonatale, un retard moteur et un déficit des muscles fléchisseurs de la nuque. Le premier élément à souligner dans cette forme congénitale de dysferlinopathie est la normalité du taux des CK durant les premières années de vie, contrairement à la forme adulte. Ceci reflète probablement une dégénérescence musculaire secondaire, à intégrer dans une démarche diagnostique précoce. Le second point notable est la spécificité des atteintes à l'IRM musculaire concernant les muscles jumeaux de la jambe et de la loge postérieure de la cuisse, non retrouvée dans les autres dystrophies musculaires congénitales. Il en résulte un élargissement du phénotype des dysferlinopathies, déjà très hétérogène.

Hypermobilité articulaire : aide au diagnostic différentiel

LEILA LAZARO

COMMENTAIRE

Les maladies neuromusculaires, que ce soit les formes congénitales ou adultes, représentent un vaste spectre de syndromes. Leur classification est basée sur des signes cliniques, biochimiques et sur les anomalies génétiques responsables. Souvent mal reconnue, l'hyperlaxité (ou hypermobilité) articulaire est un des signes distinctifs de ces maladies. Une équipe hollando-anglo-américaine a fait le point sur l'ensemble des myopathies associées à une hyperlaxité (ou hypermobilité) articulaire : dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich, myopathie de Bethlem, dystrophie musculaire congénitale avec hyperlaxité articulaire, myopathie congénitale à multi-minicore, myopathie congénitale à central core et dystrophie musculaire des ceintures 2E avec hyperlaxité articulaire et rétractions. Un autre groupe de maladies est caractérisé à la fois par une atteinte musculaire et par une hyperlaxité articulaire : pathologies héréditaires du tissu conjonctif comme le

Le degré de laxité articulaire est variable en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. Dans tous les cas, il diminue avec l'âge. Alors que les rétractions sont fréquentes dans l'évolution de la plupart des maladies neuromusculaires, l'hyperlaxité reste plus rare. Elle constitue d'autant plus une aide au diagnostic clinique, si on sait la reconnaître. Tout comme l'hyperlaxité articulaire a souvent pu être sous-estimée dans les maladies neuromusculaires, il en a été de même pour l'atteinte musculaire dans les maladies du tissu conjonctif. Dans la littérature, différents termes ont été utilisés pour signifier une augmentation de la mobilité articulaire : hyperlaxité, hypermobilité, laxité articulaire ainsi que hyperélasticité et hyperextensibilité (ces deux termes étant plutôt dédiés à la description des anomalies de la peau). Dans l'article pré-cité, le terme d'hypermobilité décrivant l'augmentation anormale de l'amplitude articulaire est préférentiellement utilisé. Ceci reflète clairement

Leila Lazaro

Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalier de la
côte basque, Bayonne
llazaro@ch-cotebasque.fr

LU POUR VOUS

syndrome d'Ehlers-Danlos et le syndrome de Marfan, qui sont un diagnostic différentiel des précédentes. Il existe donc un tableau clinique commun à ces deux groupes de maladies. Deux échelles standardisées habituellement utilisées pour mesurer le degré de sévérité de l'hyperlaxité articulaire sont proposées. Sont également abordées les différentes molécules impliquées dans ces pathologies : leur rôle et leurs interactions aux niveaux musculaire et tendineux.

N. C. Voermans et al, J Neurol, 2009, 256(1) : 13-27

l'absence de nomenclature et de classification de l'hyperlaxité articulaire dans la littérature. La présence d'ecchymoses et d'une hyperlaxité articulaire généralisée orientent plutôt vers une maladie du collagène. Une description précise de la distribution anatomique et de la sévérité de l'hyperlaxité articulaire dans les maladies neuromusculaires apparaît importante. Rappelons qu'il est primordial d'avoir une description clinique précise des patients pour obtenir des cohortes de patients homogènes, celles-ci étant nécessaires à une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies neuromusculaires.

DMD : hétérogénéité clinique plus importante qu'il n'y paraît

LEILA LAZARO

COMMENTAIRE

Une étude rétrospective incluant 109 patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a été menée dans un centre français. Un suivi longitudinal de leurs atteintes motrice, respiratoire, cardiaque et intellectuelle a été effectué. Une analyse statistique multifactorielle a permis de classer ces patients en 4 groupes et ce, en fonction de la sévérité des troubles moteurs et intellectuels. Le groupe A représentant une forme infantile précoce de la DMD concerne 20% des patients étudiés. Ceux-ci présentent une atteinte motrice sévère précoce et une atteinte intellectuelle. Le groupe B (28% des patients) correspond à la forme classique de la DMD, l'atteinte cognitive est modérée et le déficit musculaire moyen. Le groupe C (22%) se définit comme une forme motrice pure modérée, les troubles moteurs étant modérés et l'intellect préservé. Enfin, le groupe D (30%) correspond à une forme motrice pure sévère avec absence d'atteinte intellectuelle et atteinte motrice marquée. Les patients du groupe A ont les atteintes cardiaques et respiratoires les plus sévères. La fréquence des mutations en amont de l'exon 30 augmente du groupe A au groupe D, mais les corrélations génotype/phénotype sont limitées à la cognition. La combinaison d'éléments cliniques tels que « début précoce avant l'âge de 2 ans » et « retard mental » désigne les patients du groupe A (sensibilité 0,93 et spécificité 0,98). Par contre, la combinaison d'un « score MMT au niveau des membres inférieurs > 6 à 8 ans » avec « des fonctions cognitives dans les limites de la normale » oriente vers les patients du groupe C (sensibilité 1 et spécificité 0,94).

I. Desguerre et al, PLoS One, 2009, 4(2) : e4347

L'hétérogénéité clinique des groupes de patients est souvent un frein à l'interprétation des résultats de certains essais thérapeutiques. Bien qu'en apparence stéréotypée, l'évolution clinique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est en fait variable d'un individu à l'autre, sans que l'on en maîtrise tous les facteurs. C'est une analyse statistique multifactorielle tenant compte de quatre paramètres cliniques (atteintes motrice, respiratoire, cardiaque et intellectuelle) qui a permis de définir quatre groupes pressentis de patients ayant une homogénéité clinique claire. Nul doute que cette étude française aidera à la mise en place de groupes homogènes de patients atteints de DMD. Il s'agit d'un critère indispensable à la réalisation des essais thérapeutiques (en cours et à venir) dans cette maladie neuromusculaire, qui reste la plus fréquente chez l'enfant.

La myologie en Amérique Latine, une nouvelle génération de spécialistes

JORGE A. BEVILACQUA, ALBERTO L. ROSA

Si un développement spectaculaire des connaissances en myologie à l'échelle mondiale a été observé ces vingt dernières années, ce n'est que maintenant qu'il se traduit dans les faits en Amérique Latine. Une nouvelle génération de spécialistes commence à se mettre en place et à faire bénéficier les malades de son expertise. En décembre 2008 à Santiago du Chili, la toute première Ecole d'Eté de Myologie Euro-Latino-Américaine (EVELAM) a permis de former, dans la langue de Cervantès, plus de 100 spécialistes médicaux ou paramédicaux.



EVELAM 2008
Santiago, Chili

Le développement de la myologie s'est fait de manière inégale selon les différentes régions du monde, Amérique Latine comprise. Comme c'est habituellement le cas, la plupart des progrès se sont d'abord concentrés dans les pays développés, là où les ressources intellectuelles et technologiques étaient plus importantes, où les programmes de santé publique étaient en place et où les besoins de santé de base étaient en grande partie satisfaits. En Amérique Latine, on comprend aisément que les

pouvoirs publics priorisent encore la lutte contre des maladies touchant un nombre élevé de personnes dans la population générale, au détriment des maladies plus rares comme les affections neuromusculaires. Dans le domaine de la neurologie, le phénomène est encore plus marqué compte tenu que la plupart des affections neurologiques rentrent dans le champ des 'maladies rares' à l'exception bien sûr de pathologies plus fréquentes comme les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer ou

Jorge A. Bevilacqua
Neurologue,
Santiago, Chili
Alberto L. Rosa
Neuro-généticien,
Cordoba, Argentine
jbevilacqua@mi.cl
alberto_l_rosa@
yahoo.com.ar

la maladie de Parkinson). Dans cette région du monde persiste largement le cliché selon lequel les maladies neuromusculaires, surtout celles génétiquement déterminées, restent extrêmement rares. Cette conception passéiste rend compte pour partie du faible développement de la myologie dans ces contrées. A l'échelle de l'Amérique Latine et en se basant sur une extrapolation des données épidémiologiques à l'échelle mondiale, on peut estimer la population des patients neuromusculaires à 300 000 environ (soit beaucoup plus que la prévalence de la seule sclérose en plaques, par exemple). Malgré cela, les pouvoirs publics et les autorités médicales locales continuent à les considérer comme rares, même si cette appréciation peut varier sensiblement d'un pays à l'autre. L'Amérique Latine est en effet une entité très hétérogène même si elle partage un héritage historique, culturel et religieux conséquent.

Un développement hétérogène

Le développement économique est très contrasté d'un pays à l'autre, avec souvent des problèmes et des initiatives spécifiques. Au Chili par exemple, il existe, depuis 1978, un Téléthron destiné à équiper et à faire fonctionner dix centres de rééducation de pointe pour les enfants chiliens atteints d'un handicap neurologique. Une partie non négligeable de ces patients souffrent d'affections neuromusculaires diverses mais pour autant, un diagnostic précis n'a pas été établi chez la majorité d'entre eux. En Argentine, en revanche, les outils diagnostiques histopathologiques et moléculaires sont mieux développés, cependant la prise en charge des patients est faite par des spécialistes émargeant pour beaucoup dans le secteur privé et travaillant assez peu en réseau.

Un autre exemple intéressant est celui du Téléthron en Uruguay. Cette organisation, mise en place dans le pays depuis 2005, a permis la création d'un centre moderne de rééducation neurologique à Montevideo. En parallèle, le Téléthron poursuit ses efforts pour améliorer localement le diagnostic en histopathologie musculaire et en biologie moléculaire.

Le Brésil, géant régional, est un leader en matière scientifique avec des publications de haut niveau y compris en myologie, à la différence des autres pays de la région un peu plus en retrait (à l'exception peut-être du Chili et de l'Argentine disposant aussi de quelques très bons laboratoires de recherche).

L'organisation en réseau des différents Télétrons latino-américains est également une particularité régionale très intéressante. Ainsi, outre ses actions

de *fund-raising* (levée de fonds), l'ORITEL est une structure fédérative disposant d'un comité médical permettant la coordination et la mise en oeuvre de projets communs à l'ensemble des centres de rééducation du réseau. Un congrès international annuel rassemble les médecins, paramédicaux et scientifiques concernés par le handicap de l'enfant et permet de faire passer des messages.

Des difficultés communes

La complexité du champ des maladies neuromusculaires est telle que la prise en charge d'un patient donné nécessite une grande variété de compétences. Celles-ci sont idéalement réunies dans un centre de référence correctement équipé et bénéficiant, en outre, d'une équipe multidisciplinaire.

Ce type de structure est encore très difficile à mettre en place en Amérique Latine. La standardisation, la fiabilité et le prix élevé des examens complémentaires à visée diagnostique (biopsies musculaires et tests génétiques, notamment) sont autant d'obstacles surajoutés. L'absence de structures susceptibles d'enseigner la myologie freine également le développement de la discipline.

Dans la plupart des pays latino-américains, le niveau d'analyse de chaque patient neuromusculaire se limite souvent à une simple évaluation clinique et à quelques tests de routine (CPK, EMG). L'accès à des investigations plus poussées (immunocytochimie, biologie moléculaire) est possible dans quelques centres spécialisés mais, seulement en Argentine, au Brésil et au Mexique. Ceux-ci se concentrent toutefois sur les pathologies neuromusculaires les plus fréquentes.

La communication entre ces différents centres et les équipes des autres pays ne disposant pas de telles infrastructures n'est pas optimale. Ainsi, il n'est pas rare de voir des professionnels ou les patients eux-mêmes envoyer des prélèvements en Amérique du Nord ou en Europe pour analyses complémentaires et guidance en matière de prise en charge médicale. Pour la population générale, notamment pour les patients à faibles revenus, il n'existe pas de solutions satisfaisantes. Au Chili, par exemple, il n'existe qu'un hôpital pédiatrique publique disposant d'un laboratoire d'analyse pour les biopsies musculaires et sans myopathologiste entièrement dédié à cette activité. De même, les tests génétiques pour confirmation du diagnostic d'une myopathie de Duchenne ou d'une amyotrophie spinale se font pour l'essentiel dans le secteur privé et sont donc réservés à une petite partie de la population.

Un potentiel important

En dépit d'un bilan global en demi-teinte, on doit reconnaître que plusieurs équipes latino-américaines ont tiré leur épingle du jeu et ont contribué à l'émergence de la myologie. On citera, à titre d'exemple, l'implication de l'équipe de Montevideo (Uruguay) dans les recherches sur la myopathie oculopharyngée, de celle de Sao Paulo (Brésil) dans les myopathies des ceintures ou de celle de Cordoba et de Buenos-Aires (Argentine) dans la corticothérapie des enfants atteints de dystrophinopathie ou dans le diagnostic des myopathies congénitales ou le génotypage de la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH). Ces travaux ainsi que le renforcement des liens entre ces différentes équipes sont de nature à rester optimiste quant au développement du champ des maladies neuromusculaires dans l'Amérique Latine toute entière.

Depuis ces quinze dernières années, on observe un changement progressif et encourageant : une nouvelle génération de spécialistes commence à se mettre en place et à faire bénéficier les malades de son expertise. La plupart d'entre eux ont été formés en Europe et aux Etats-Unis. La mondialisation et le développement des nouvelles technologies de la communication ont largement contribué à la formation initiale de ces spécialistes et aussi au maintien de liens avec leurs laboratoires ou services cliniques d'origine après leur formation. La relative simplification de certains tests diagnostiques facilite également leur mise en place au niveau régional et devrait bénéficier au plus grand nombre. De même, l'émergence de protocoles thérapeutiques multicentriques, dans lesquels les équipes de myologie d'Amérique

Latine peuvent désormais s'inscrire, est un mouvement positif et fédérateur.

On notera avec intérêt les liens particuliers qui unissent désormais l'Institut de Myologie de Paris, l'AFM, l'ORITEL et le TREAT-NMD dans le domaine de l'enseignement de la myologie et aussi du transfert de technologies entre l'Europe et l'Amérique Latine. On en veut pour preuve le succès remporté par la toute première Ecole d'Été de Myologie Latino-Américaine (EVELAM) qui s'est déroulée, en décembre 2008, à Santiago du Chili. Largement inspirée de la *Summer School* organisée chaque année à Paris, l'EVELAM a permis de former, dans la langue de Cervantès, plus de 100 spécialistes médicaux ou paramédicaux pendant trois jours. Une majorité d'entre eux venait des pays du cône sud (Argentine, Chili, Uruguay).

Au-delà de l'aspect formateur de cette manifestation, des retombées positives sont attendues en matière politique. L'objectif est aussi de sensibiliser les pouvoirs publics de la région à la nécessité de développer localement aussi bien la recherche que la prise en charge multidisciplinaire des maladies neuromusculaires.

Il reste, néanmoins, encore beaucoup à faire pour développer et coordonner ces efforts à l'échelle de toute l'Amérique Latine. Ceci passera sans doute par l'établissement d'un réseau de professionnels spécialisés en myologie, en lien étroit avec les équipes européennes ou nord-américaines. Certains de ces professionnels pourraient d'ailleurs se sur-spécialiser dans un domaine plus pointu de la pathologie neuromusculaire afin d'optimiser les ressources tant humaines que technologiques.

PARTENARIATS

TREAT-NMD, un réseau européen dédié aux maladies neuromusculaires

HERVÉ LAOUÉANAN

TREAT-NMD est un réseau européen dédié aux maladies neuromusculaires (MNM) financé par la Commission européenne. Lancé en janvier 2007, il est dû aux efforts conjugués de l'AFM et d'Eurordis pour réduire la fragmentation entravant la recherche dans les MNM. En réunissant des experts de centres européens et en collaborant avec des équipes internationales, il vise à accélérer l'application clinique des traitements prometteurs.

Le réseau TREAT-NMD a été créé pour mettre en place les outils nécessaires à la réalisation des essais cliniques dans les MNM et pour lever les goulots d'étranglements identifiés. Ces goulots sont notamment le manque de protocoles standardisés pour les études chez les animaux, l'établissement des diagnostics moléculaires et pour l'évaluation des patients.

statistiques, éthique et clinique (domaine auquel participent 2 experts de l'Institut de Myologie représentant le réseau CORNEMUS, coordination des Centres de Référence français). Des représentants d'associations de patients (dont l'AFM) font également partie de ce comité. Le T-TAC vient en support du CTCC (*Clinical Trial Coordinating center*), basé à Fribourg, lequel coordonne le réseau des centres cliniques (plus de 150 sites d'essais cliniques dans le monde). Il est en relation avec le comité de surveillance qui gère l'accès aux données du registre mondial de patients.

En effet, une des principales infrastructures de TREAT-NMD, élaborée ces deux dernières années, est un registre international de patients pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et pour l'amyotrophie spinale (SMA). Ce registre global comprend plus de 20 registres nationaux répartis dans le monde entier. Le registre DMD, quant à lui, compte plus de 9000 patients. Actuellement, ces dispositifs développés pour la DMD et pour la SMA sont en train d'être adoptés pour d'autres groupes de maladies telles que les dystrophies musculaires congénitales (avec *Cure CMD*) et la dystrophie myotonique (avec la Fondation Marigold). TREAT-NMD a réalisé une boîte à outils (*the registries toolkit*) pour aider les associations de patients et les professionnels à la création d'un registre-patients dans un pays où il n'existe pas de registre TREAT-NMD ou pour une maladie neuromusculaire pas encore abordée par le réseau (www.treat-nmd.eu/healthcare/patient-registries/toolkit).

Le réseau travaille également avec des groupes d'experts internationaux pour l'élaboration d'un consensus international sur la prise en charge des patients atteints de MNM. Des recommandations concernant les normes de soins pour les SMA et la DMD ont déjà été diffusées et sont disponibles dans plusieurs langues notamment sur le site de TREAT-NMD (www.treat-nmd.eu/healthcare/patient-care).



TREAT-NMD, Governing Board, juin 2009, France

Récemment créé, le T-TAC (*TREAT-NMD Therapeutics Advisor Committee*) a pour vocation d'apporter des conseils et un accompagnement pour la réalisation d'essais cliniques et ce, afin d'attirer les porteurs de projets d'essais de molécules dans le champ neuromusculaire. Ce comité est composé de 36 experts internationaux originaires du Royaume-Uni, des Pays-Bas, de Belgique, d'Allemagne, de Suisse, de France, d'Italie, des Etats-Unis et d'Australie. Tous les domaines sont représentés : préclinique, toxicologie, pharmacologie, réglementation,

Hervé Laouénan
Développement des
thérapeutiques et
correspondant AFM
pour le réseau
TREAT-NMD, Evry
hlaouenan@
afm.genethon.fr

“Joaillerie et Myologie”

J. ANDONI URTIZBEREA, JEAN-CLAUDE KAPLAN

Puisque nous échoit l'insigne honneur d'inaugurer la rubrique 'Clin d'œil' de cette première livraison des *Cahiers de Myologie*, laissez-nous vous en narrer la genèse et surtout l'esprit.

Les revues scientifiques et/ou professionnelles sont généralement tenues par des règles éditoriales pour le moins restrictives. Elles sont le plus souvent rétives à toute forme d'humour ou à l'expression d'opinions allant à l'encontre du politiquement correct. Bien sûr, on note occasionnellement au décours d'un éditorial, d'une lettre aux auteurs, ou plus rarement d'un article scientifique, un trait d'esprit (rarement deux de suite), une pique assassine (plus souvent) toutefois cela se fait plutôt rare ! Il faut signaler quelques exceptions notables en particulier dans les revues anglophones, comme *Nature* qui s'est fait un devoir de dissimuler une fois par an un texte canularique dans son numéro du premier avril. Il faut aussi mentionner la très inénarrable revue spécialisée JIR (*Journal of Irreproducible results*) qui a connu son heure de gloire entre 1954 et 1989, avant d'être supplantée par une publication rivale : AIR (*Annals of Improbable Results*) à l'origine du fameux IgNoble Prize. En France

le modèle du genre est le magistral "à la manière de *Nature*" de Georges Perec. On peut aussi citer les quatre articles-poissons d'avril publiés dans la revue *Médecine/Sciences* en 1997, 1998, 2007 et 2008.

Forts de ces précédents nous pensons qu'il est possible, voire intellectuellement très sain, d'apprendre, d'enseigner et d'informer, tout en s'amusant ou en employant un verbe fort. Pour nous, le calembour, le pastiche, la dérision, le politiquement incorrect, les coups de gueule ou les coups de cœur ont autant droit de cité dans les revues à caractère professionnel que le reste... D'où la rubrique 'Clin d'œil' des *Cahiers de Myologie*, que nous inaugurons par un rapprochement inattendu entre "Joaillerie et Myologie".

Lors de la dernière Ecole d'Eté de Myologie, nous avons pris conscience des liens étroits entre joaillerie et myologie. Jusqu'ici, nous pensions que ce cousinage était l'apanage d'autres spécialités médicales. Nous faisons là référence aux émeraudes chères aux proctologues, aux lapis-lazuli traités par les urologues et au fait que les dermatologues, spécialistes de la peau et des phanères, ont toujours eu tendance à se faire payer rubis sur l'ongle. Et ce ne sont pas les stomatos, ces joyeux de la couronne,

qui nous contrediront.

En myologie, le phénomène est nouveau. Trois références bibliographiques récentes sont là pour le prouver. L'une émane de l'Institut de Myologie et concerne la myopathie centronucléaire. L'analyse morphologique des fibres musculaires issues de patients mutés pour le gène de la dynamine 2 a permis une analogie, fort saisissante, avec un *collier de perles (necklace myopathy)*. Même si un neuropathologiste allemand un peu ronchon en a contesté la paternité au motif qu'on l'avait déjà décrite dans une autre myopathie congénitale (la myopathie trilaminaires), force est de constater que l'image est belle. Attention, toutefois, il ne faut pas les confondre avec d'autres fibres, bien connues, dites *ring fibers* (fibres annulaires, mais fibres à bague ou à alliance si l'on prend au premier degré).

Plus étonnant encore est la publication du signe dit du diamant dans les dysferlinopathies. Il est le fait d'un auteur indien, Sunil Pradhan, qui s'intéresse depuis de nombreuses années aux silhouettes et formes dessinées par les muscles malades. Dans la droite ligne, si l'on peut dire (!), de la « boule » bicipitale décrite au niveau du bras dans la myopathie de Miyoshi par Michel Fardeau, Pradhan a observé un phénomène, sans doute apparenté, au niveau du quadriceps de certains de ces patients. Il a voulu y voir là la forme d'un diamant, pourquoi pas ! L'histoire cependant ne dit pas de combien de carats.

Dans un autre registre, des spécialistes français de la myopathie FSH ont récemment titré sur le gène *DUX4*, en le comparant à une perle que l'on aurait découverte dans l'ADN poubelle de la région D4Z4. L'avenir nous dira s'il s'agissait là du bon filon...

La liste des analogies n'est sans doute pas close. Et que dire des standards en or (*golden standards*) largement utilisés pour la normalisation des diagnostics et des thérapeutiques ?

Et quand on vous disait que la myologie, c'était un vrai travail d'orfèvre...

RÉFÉRENCES

- Bevilacqua J. A. *et al*, *Acta Neuropathol*, 2009, 117(3) : 283-91
 Gilgamesh S. *et al*, *Médecine Sciences*, 2007, 23 : 441-46
 Gilgamesh S. *et al*, *Médecine Sciences*, 2008, 24 : 431-33
 Kaplan J. C., *Médecine/Sciences*, 1997, 13 : 670-72
 Kaplan J. C., *Médecine/Sciences*, 1998, 14 : 525-28
 Perec G., « Cantatrix Soprana L Et Autres Ecrits Scientifiques », 1991, Seuil, 117p
 Pradhan S., *Neurology*, 2008, 70(4) : 322
 Schröder J. M., *Acta Neuropathologica*, 2009, 118(2) : 317-18



CORNEMUS, une Coordination des Centres de Référence des MNM

JEAN POUGET

La Coordination des Centres de Référence des Maladies Neuromusculaires (MNM), ou CORNEMUS, est directement née du besoin de fédérer les structures et les équipes impliquées dans les MNM et plus spécifiquement celles récemment labellisées dans le cadre du Plan National Maladies Rares.

Le premier Plan National Maladies Rares 2005-2008 a constitué un effort sans précédent de l'organisation de l'offre de soins en France pour les maladies neuromusculaires. La reconnaissance des structures d'excellence scientifique et clinique pour les maladies rares, à travers une démarche de labellisation de centres de référence, en était un axe prioritaire.

Centres de références MNM labellisés...

C'est dans ce cadre que douze Centres de Référence (CR) ont été labellisés pour les maladies neuromusculaires (dont un pour les canalopathies musculaires) et deux pour des pathologies proches (neuropathies périphériques rares). Le label a été attribué par le Ministre chargé de la Santé, pour une durée de 5 ans, éventuellement renouvelable après évaluation de chaque Centre de Référence.

Les CR pour les MNM, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont des structures vouées au diagnostic et à la prise en charge des MNM rares. Ces centres sont des acteurs majeurs de la mise en œuvre des mesures du plan telles que : la recherche clinique sur les MNM, l'optimisation de la qualité de la prise en charge, la production de référentiels et de recommandations de pratiques cliniques en lien avec la Haute Autorité de Santé (HAS), l'information sur les MNM rares en lien avec les associations de patients et la base de données Orphanet. Il revient aux responsables médicaux des CR, directement engagés dans la prise en charge des patients, de mettre en place l'organisation nécessaire pour atteindre ces objectifs.

En 2008, le dispositif des Centres de Compétences est venu compléter celui des CR. Les Centres de Compétences ont été identifiés par les Centres de Référence et désignés par les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH). Leur vocation est d'assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile et de participer à l'ensemble des missions des centres de référence, dans le cadre d'un travail en réseau.

...regroupés au sein de CORNEMUS

C'est dans ce contexte que CORNEMUS a vu le jour le 27 août 2008. Cette structure de coordination regroupe les équipes des CR pour les MNM labellisés en France métropolitaine et dans les DOM. Il s'agit avant tout d'une structure qui vise à harmoniser le fonctionnement des CR français et à leur donner une visibilité internationale, par exemple au sein du réseau TREAT-NMD.

Ses missions et objectifs, visant à améliorer les stratégies de diagnostic et les schémas de prise en charge sur l'ensemble du territoire, sont :

- favoriser les échanges professionnels, techniques et administratifs entre les médecins des CR ;
- établir des référentiels pour les pratiques et la démarche d'évaluation ;
- coordonner la réflexion et l'action des CR dans le but de la mise en place et le fonctionnement d'une base de données commune ;
- coordonner des protocoles de recherche clinique au sein du réseau national des CR ;
- représenter les CR auprès des tutelles et des ministères pour l'obtention de moyens adaptés aux objectifs et missions des CR ;
- organiser des réunions pour les médecins et autres professionnels de santé prenant en charge des patients atteints de MNM ;
- collaborer avec les associations de patients pour la prise en compte de leurs aspirations en termes d'information, de formation et d'organisation des soins.

La toute jeune Coordination, régie par la loi 1901 sur les associations, se compose de deux représentants par centre de référence, soit 24 membres qui ont désigné un bureau présidé par le Pr Jean Pouget. Parmi les décisions importantes récentes de CORNEMUS, on citera le choix d'une base de données épidémiologique commune basée sur le système CEMARA, mais aussi les contacts établis au niveau européen avec le réseau TREAT-NMD destiné à promouvoir les essais cliniques multicentriques.

Jean Pouget
Centre de Référence
des Maladies
Neuromusculaires
et de la SLA,
Hôpital La Timone,
AP-HM, Marseille
jean.pouget@ap-hm.fr

La Société Française de Myologie (SFM) est avant tout une société savante. Elle a notamment pour objet de promouvoir une nouvelle discipline, la myologie, dans tous ses aspects, universitaires et académiques. Elle aspire à être un centre d'échanges entre professionnels de tous horizons. La SFM suscite la création de lieux de rencontres et de discussions concernant aussi bien les avancées scientifiques et leurs applications médicales et thérapeutiques, que les difficultés diagnostiques rencontrées au quotidien par les cliniciens.

Des activités multiples

Regroupement informel de myologues (médecins, pathologistes et biologistes, chercheurs...), **le Groupe d'Etude des Maladies Musculaires (GEM)** a été pionnier dans ces échanges entre professionnels.

A l'initiative des Drs Romero (Salpêtrière) et Urtizberea (Hendaye), le GEM se réunit trois fois par an à l'Institut de Myologie et une fois sur le lieu des Journées Annuelles de la SFM. Ces réunions de confrontation de dossiers anatomo-cliniques, difficiles ou dignes d'intérêt pour la communauté « Myologie », connaissent un succès croissant et attirent même nos homologues suisses et belges.

En septembre 2009, a eu lieu le premier GEM thématique consacré exclusivement à la pathologie neuromusculaire inflammatoire et animé par le Pr Benveniste (Salpêtrière).

Un groupe similaire (GEN) centré sur l'étude de la pathologie du nerf périphérique devrait voir le jour en 2010 sous l'impulsion du Pr Vallat (Limoges) dans le droit fil de la création d'une Société Française du Nerf Périphérique (SFNP).

Les Journées Annuelles de la Société (JSFM) représentent le temps fort de la SFM.

Elles revêtent une ampleur et une visibilité extérieures plus marquées. Cette réunion annuelle très conviviale permet d'approfondir un thème particulier chaque année. Après Caen et les myopathies distales, Saint-Etienne et la physiologie de l'exercice, Paris et la jonction neuromusculaire, Boulogne et un nouveau regard sur la maladie de Duchenne, Marseille et les myopathies myofibrillaires, Lausanne et le contrôle de la masse musculaire, les JSFM 2009, à Hendaye, seront l'occasion d'échanger sur la calpaïne et des calpaïnopathies..

La SFM soutient également la formation par la recherche. Elle a créé, depuis 3 ans, **un Prix Master** de 10 000 € en partenariat avec le laboratoire Genzyme. Destiné à récompenser des étudiants pour la rédaction d'un mémoire en rapport avec la myologie, ce prix permet un financement de leur travail scientifique en doctorat d'état pour eux-mêmes et pour leur laboratoire d'accueil.

La participation régulière aux Journées de Neurologie de Langue Française traduit l'action de la SFM pour la diffusion des connaissances et l'enseignement des maladies du muscle. En pratique, une demi-journée de communications thématiques est organisée chaque année ainsi qu'un atelier à visée plus didactique. Ces échanges font généralement l'objet d'un partenariat avec d'autres sociétés savantes.

En 2010, l'intervention de la SFM sera consacrée aux aspects trompeurs, frontières entre les atteintes musculaires, neuropathiques ou du neurone moteur.

La SFM a un partenariat de longue date avec l'Association Française contre les Myopathies. Une volonté commune de promouvoir la myologie a abouti d'une part à la création des présents Cahiers de Myologie mais aussi à l'organisation scientifique des Journées de Recherche Clinique (JRC). Elle est partie prenante dans l'élaboration de bonnes pratiques cliniques dans les domaines du diagnostic et de la prise en charge des maladies neuromusculaires.

Le site de la SFM (www.sfmyologie.org) fournit les renseignements concernant le Prix Master et les Journées Annuelles ainsi qu'un "Agenda du Myologue" régulièrement mis à jour. On peut également y retrouver les comptes-rendus commentés des observations cliniques discutées lors des réunions du GEM.

Les maladies rares sont devenues une priorité de santé publique en août 2004 et un Plan Maladies Rares a été lancé par le Ministère de la Santé à cet effet. Actuellement, un 2^e Plan Maladies Rares est en cours d'élaboration.

L'AFM a élaboré un plan stratégique, AFM 2012, avec un objectif d'efficacité à atteindre dans un environnement en forte évolution : le vieillissement des malades et des accompagnants ; la remise en cause des principes fondamentaux de notre système de santé ; un changement d'échelle dans les projets à financer ; l'impact de la multiplication des essais cliniques ...

AFM 2012, un plan stratégique

Ce plan implique de nouvelles exigences pour la mission guérir :

- **afficher des résultats concrets chez l'Homme**
 - faire au moins une deuxième preuve d'efficacité de la thérapie génique (hors immuno déficience) et valider la thérapie du gène par un essai démontrant l'efficacité d'un traitement sur des patients atteints de maladie neuromusculaire ;
 - faire la preuve de l'efficacité de la thérapie cellulaire dans le coeur et les petits muscles ; réaliser les premiers essais d'administration systémique chez l'homme ;
 - en pharmacologie, sélectionner la meilleure molécule par pathologie, la suivre jusqu'à sa mise sur le marché ; faire prendre en charge par d'autres les essais sur le potentiel des molécules.
- **raccourcir les délais entre la recherche fondamentale et la mise sur le marché des traitements**
 - réduire la durée de chaque étape, lever tous les points de blocage (« les goulots d'étranglement ») ; préparer le réseau clinique, structurer les collaborations internationales...
- **prioriser et faire des choix de financement pour viser un objectif clair : l'efficacité thérapeutique**
 - donner les moyens pour développer ; impulser une dynamique et piloter l'avancement ; transférer auprès de relais identifiés.

Un colloque Jeunes Chercheurs

Un domaine scientifique à développement rapide et émergent ne peut perdurer s'il ne soutient pas de jeunes chercheurs. En juin 2009, vingt et un jeunes chercheurs ont présenté leurs travaux lors d'un colloque intitulé « Jeunes Chercheurs », organisé par l'AFM. Les trois meilleures présentations ont été récompensées.

Les 2^e Journées de Recherche clinique

Organisées par l'AFM et CORNEMUS (Coordination des Centres de Référence Neuromusculaires), les 2^e Journées de Recherche Clinique, des 25 et 26 mai 2009, ont réunit les experts des consultations spécialisées, labellisées ou non. L'objectif était double : élaborer des recommandations de stratégie diagnostique et de prise en charge des maladies neuromusculaires visant à l'harmonisation des pratiques sur le territoire national ; faire émerger des projets de recherche clinique ayant pour but la validation des pratiques existantes ou l'émergence de pratiques innovantes pour l'amélioration de la prise en charge des patients.

Appel d'offres AFM 2010

L'appel d'offres international AFM 2010 vise à soutenir les recherches ayant pour objectifs : une meilleure compréhension du système neuromusculaire ; le développement des thérapies pour les maladies neuromusculaires et les maladies génétiques rares ; l'amélioration des soins et de la qualité de vie des patients atteints de maladies neuromusculaires.

Les dossiers d'inscription sont accessibles sur le site Internet de l'AFM (www.afm-genethon.fr) en suivant le lien « appel d'offres ». La date limite de remise des dossiers pour la première session était le 2 octobre dernier, les avis sont attendus pour mi-février 2010. Quant à la deuxième session, la date limite d'inscription est le 5 mars 2010 et les avis seront rendus mi-juillet 2010.

AGENDA

2009

9-10 novembre 2009 (Boston, USA)
FSH Society Annual Meeting
www.fshsociety.org

16-18 novembre 2009 (Bruxelles, Belgique)
Symposium TREAT-NMD
www.treat-nmd.eu

1-2 décembre 2009 (Lyon, France)
International Conference on Myasthenia
http://euromyasthenia.free.fr

3-4 déc. 2009 (Montevideo, Uruguay)
2^e Ecole Euro-Latino-Américaine de Myologie
andoni.urtizbera@hnd.aphp.fr

8-10 décembre 2009 (Berlin, Allemagne)
ALS / MND International Symposium
www.alsmndalliance.org

27-30 avril 2010 (Lyon, France)
Journées de Neurologie de Langue Française
www.b-c-a.fr

9-11 juin 2010 (Lyon, France)
Club Francophone d'ENMG
cf.enmg@sfr.fr

23 juin-2 juillet 2010 (IDM, Paris, France)
13^e Summer School of Myology
www.institut-myologie.org

1^{er} juillet 2010 (IDM, Paris, France)
Réunion GEM
www.sfmyologie.org

19-23 juin 2010 (Berlin, Allemagne)
ENS Annual meeting
www.ens.org

17-22 juillet 2010 (Naples, Italie)
XII International congress on neuromuscular disease
www.icnmd2010naples.org

2010

20-23 janvier 2010 (Montpellier)
Réunion Société Française de Neuropédiatrie
f-rivier@chu-montpellier.fr

28-30 janvier 2010 (Strasbourg, France)
Assises de Génétique Humaine et Médicale
www.assises-genetique.org

25-26 mars 2010 (Séoul, Corée du Sud)
Asian Ocenian Myology Center Annual Meeting
www.aomc2010.com

10-17 avril 2010 (Toronto, Canada)
American Academy of Neurology
www.aan.com

14-16 octobre 2010 (Marseille, France)
Journées Annuelles de la SOFMER
www.sofmer.com

14-16 octobre 2010 (Kumamoto, Japon)
WMS Annual Meeting
www.worldmusclesociety.org

3-5 novembre 2010 (Nice, France)
Journées Annuelles SFM + GEM
www.sfmyologie.org

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS



La revue « *Les Cahiers de myologie* » est une revue d'information francophone, destinée aux professionnels des milieux médical, paramédical et scientifique concernés par une discipline nouvellement individualisée, la myologie.

La revue se propose de traiter de tout ce qui se rapporte aux tissus musculaires, squelettique, lisse et cardiaque, dans leurs aspects biologiques et physiologiques fondamentaux et dans leurs différents états pathologiques, humains comme expérimentaux.

La revue comprend des articles de synthèse, des mises au point, dans tous les domaines de la myologie : avancées en physiologie, en biologie cellulaire et moléculaire, clinique, physiopathologie et thérapeutiques des affections musculaires, explorations diagnostiques et méthodes de prise en charge des patients.

Des notes historiques, des points de vue de personnalités du monde myologique pourront y être présentés.

La revue comprendra de façon régulière l'exposé de cas cliniques particuliers ainsi que des actualités et une veille scientifique.

Informations, actualités professionnelles et associatives y seront régulièrement rapportées.

Quelques règles générales

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

- dans le domaine médical, médecins formés en myologie, neurologues, anatomopathologistes et histopathologistes, spécialistes en cardiologie, pneumologie, gastro-entérologie, orthopédie, rééducation fonctionnelle...
- dans le domaine paramédical, kinésithérapeutes, psychologues, ergothérapeutes, diététiciens...
- dans le domaine scientifique et de recherche, physiologistes et électro-physiologistes, biologistes cellulaires et moléculaires, spécialistes du développement, vétérinaires...

Un style clair et accessible

Il est donc demandé aux auteurs d'utiliser un style aussi clair et accessible que possible, quelle que soit la complexité médicale et scientifique du sujet traité, en particulier dans les articles de synthèse et les mises au point. Et ce, pour être suivi jusqu'à la pointe de l'actualité des connaissances.

Si des locutions anglaises ou empruntées à d'autres langues sont nécessaires, elles devront être traduites ou explicitées. Les abréviations, les acronymes devront également être définis.

Il est demandé aux auteurs de privilégier l'utilisation de tableaux clairs aisément lisibles, d'illustrations, de graphiques, de figures, présentés de façon didactique. Il conviendra de respecter scrupuleusement la longueur des articles : nombre de signes proposés pour le texte, figures et tableaux et de ne mettre que les références appelées dans le texte et soigneusement sélectionnées.

3 ÉDITORIAL

4-5 SOMMAIRE

HISTORIQUE

- 6-11 **Duchenne de Boulogne : sa vie et son œuvre**
Michel Fardeau

PHYSIOLOGIE

- 12-14 **Thérapie par l'exercice et myopathies : réalités et modalités**
Julien Verney, Léonard Féasson

CAS CLINIQUE

- 15-16 **Diagnostic d'une myopathie à phénotype rétractile : la peau au secours du muscle**
Murielle Dunand, Thierry Kuntzer, Jean-Marie Cuisset

PRISE EN CHARGE

- 17-18 **Protection cardiaque, une priorité dans la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker**
Karim Wahbi
- 19-20 **Nutrition entérale par gastrostomie dans la dystrophie musculaire de Duchenne**
Léonie Martigne, Frédéric Gottrand
- 21-22 **Une enquête de satisfaction sur les fauteuils roulants électriques**
Nadine Pellegrini, Sébastien Bouché
- 23 **Maladie neuromusculaire : prise en compte de la dimension psychologique**
Marcela Gargiulo

FICHE PRATIQUE

- 24-25 **Dystrophie myotonique de type 2 : arbres décisionnels diagnostiques**
Hélène Radvanyi, Benoît Arveilha, Guillaume Bassez

MISE AU POINT

- 26-37 **Syndromes myasthéniques congénitaux : phénotype et physiopathologie**
Bruno Eymard, Daniel Hantäi

LU POUR VOUS

- 38-39 **Souris *mdx* : PPMO restaure la dystrophine et protège le cœur**
Modèle de l'ASI : transplantation de cellules souches neurales
Un vecteur augmentant le trans-splicing des transcrits SMN2
Jean-Thomas Vilquin
- 40-41 **Un nouveau phénotype de dysferlinopathie à début congénital**
Hypermobilité articulaire : aide au diagnostic différentiel
DMD : hétérogénéité clinique plus importante qu'il n'y paraît
Leïla Lazaro

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 42-44 **La myologie en Amérique Latine, une nouvelle génération de spécialistes**
Jorge Bevilacqua, Rosa Alberto

PARTENARIATS

- 45 **TREAT-NMD, un réseau européen dédié aux maladies neuromusculaires**
Hervé Laouéan

CLIN D'ŒIL

- 46 **« Joaillerie et myologie »**
J. Andoni Urtizberea, Jean-Claude Kaplan

INFOS

- 47 **Cornemus, une Coordination des Centres de Référence des MNM**
Jean Pouget
- 48 **La page de la SFM**
- 49 **La page de l'AFM**

50 AGENDA

51 RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS