

# Les cahiers de **myologie**

Mise au point :

**E-santé :**  
**gadget**  
**ou réel espoir ?**



N° **17** - juin 2018



# Les cahiers de myologie

N° 16 JUIN 2018

## Rédaction

### Directrices de la publication

Gisèle Bonne  
Laurence Tiennot-Herment

### Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau  
J. Andoni Urtizbera

### Directeurs adjoints de la rédaction

Jean-Claude Kaplan  
Guillaume Bassez  
Valérie Allamand

### Rédactrice en chef

Tuy Nga Brignol

## Correspondance

### SFM

g.bonne@institut-myologie.org

### AFM-Téléthon

BP 59 - 91002 Évry cedex  
cahiersdemyologie@afm-telethon.fr

### Siège social

Institut de Myologie  
75651 Paris cedex 13

## Réalisation

EDP Sciences  
109, avenue Aristide Briand  
92541 Montrouge Cedex, France  
17, avenue du Hoggar  
PA de Courtaboeuf  
91944 Les Ulis, France  
www.edpsciences.org

## Mise en page

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

## Parution

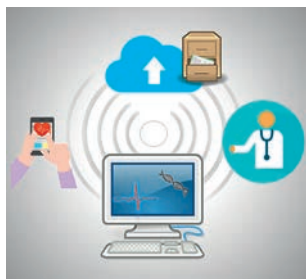
2 numéros/an  
ISSN électronique 2496-1558

## Réseau des correspondants

*Algérie* : Meriem Tazir  
*Allemagne* : Werner Stenzel  
*Argentine* : Alberto L. Rosa  
*Belgique* : Peter Van den Bergh  
*Bénin* : Jules Alao  
*Brésil* : Edmar Zanoteli  
*Canada* : Jean-Pierre Bouchard  
*Chili* : Jorge A. Bevilacqua  
*Chypre* : Kyproula Christodoulou  
*Croatie* : Nina Canki-Klein  
*Espagne* : Carmen Navarro  
*États-Unis* : Kevin Flanigan  
*Finlande* : Bjarne Udd  
*Italie* : Corrado Angelini  
*Japon* : Keiko Ishigaki  
*Liban* : André Mégarbané  
*Maroc* : Ilham Slassi  
*Mexique* : Rosa-Elena Escobar  
*Pérou* : Ricardo Fujita  
*Royaume-Uni* : Kate Bushby  
*Russie* : Maria Kovalchuk  
*Suède* : Anders Oldfors  
*Suisse* : Thierry Kuntzer  
*Tunisie* : Fayçal Hentati  
*Uruguay* : Graciela Barros

## COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine  
Serge Braun  
Gillian Butler-Browne  
Françoise Chapon  
Bernard Clair  
Jean-Marie Cuisset  
Isabelle Desguerre  
Claude Desnuelle  
Christian Devaux  
Denis Duboc  
Bruno Eymard  
Léonard Féasson  
Xavier Ferrer  
Luis Garcia  
Marcela Gargiulo  
Romain Gherardi  
Frédéric Gottrand  
Emmanuelle Guiraud  
Jean-Yves Hogrel  
Nathalie Koulmann  
Martin Krahn  
Leïla Lazaro  
France Leturcq  
Isabelle Marty  
Judith Melki  
Nadine Pellegrini  
Yann Péréon  
Jean Pouget  
Pascale Richard  
François Rivier  
Hélène Rivière  
Norma Romero  
Sandrine Segovia-Kueny  
Emmanuelle Uro-Coste  
Jean-Thomas Vilquin  
Louis Viollet  
Karim Wahbi



E-santé : gadget ou réel espoir ?  
Illustration © Valérie Allamand

Les Cahiers de Myologie et les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site  
[www.cahiers-myologie.org](http://www.cahiers-myologie.org)

## Refuser, résister, guérir : plus que jamais d'actualité

**S**oixante ans de combats sans merci contre la maladie, avec, comme devise immuable, ces trois mots : refuser, résister, guérir. À l'origine de notre Association : la volonté et le désespoir de quelques parents, tous mus par un seul instinct, celui de sauver leurs enfants. C'est ainsi qu'en février 1958, neuf parents sont devenus les premiers administrateurs de l'Association Française contre la Myopathie ; Yolaine de Kepper, acceptant d'en assurer la présidence.

Il faudra une décennie (1958-1968) pour exister et faire connaître. Les enfants étaient reçus en consultation par le Dr Jean Démos à l'hôpital Necker. La table d'examen était en fait un lit de plage déplié au milieu des appareils de laboratoire du Pr Robert Debré.

La 2<sup>e</sup> décennie (1968-1978) verra en 1969 la reconnaissance de la myopathie comme affection de longue durée et la prise en charge à 100 % des soins. Parallèlement, le réseau des militants se structure avec la mise en place de nos premières délégations régionales.

Une nouvelle dimension et une grande ambition caractérisent la 3<sup>e</sup> décennie (1978-1988). Le 30 septembre 1986, lors du 2<sup>e</sup> colloque sur les maladies neuromusculaires de Tours, le chercheur Anthony Monaco annonce la découverte du gène de la myopathie de Duchenne. Un an plus tard, le 1<sup>er</sup> Téléthon - c'était le 4 décembre 1987, sur Antenne 2 - entamait une carrière sans précédent. Les moyens étaient là, enfin.

La 4<sup>e</sup> décennie (1988-1998) a été à l'origine de l'épopée de la génétique et de la naissance, ou plutôt renaissance selon le Pr Michel Fardeau, de la myologie. Les premiers services régionaux de l'AFM voient le jour avec les premiers techniciens d'insertion. Au même moment ou presque, Généthon, le laboratoire financé par les dons des premiers Téléthons, est créé. Ce centre de génomique met la première carte physique à la disposition de la communauté scientifique internationale en 1992, suivie par la première carte génétique en 1996. En parallèle, pour que les malades et les familles puissent obtenir réponse à leurs questions,

l'AFM crée Allogènes en 1995 et soutient Orphanet en 1996. La bonne échelle pour nos malades étant le niveau européen, nous avons créé Eurordis en 1997 avec trois autres associations de malades. Pour comprendre les mécanismes de nos maladies neuromusculaires, il faudra construire avec des partenaires institutionnels, l'Institut de Myologie, un centre rassemblant dans un même hôpital, enseignement, recherche, soins et expertise médicale.

La 5<sup>e</sup> décennie (1998-2008) sera marquée par la reconnaissance d'une stratégie et des premières victoires thérapeutiques. La Société Française de Myologie voit le jour en 2002. L'École d'Été de Myologie de Paris acquiert une réputation internationale et l'Institut de Myologie s'impose comme un acteur majeur dans la compétition mondiale en direction des thérapeutiques. En 2005, I-Stem est créé, contre vents et marées, grâce au soutien de l'Inserm et de l'AFM-Téléthon. Dix ans après, l'intérêt des cellules souches est prouvé pour la thérapie cellulaire.

Depuis, nous soutenons plus d'une trentaine d'essais cliniques en thérapie génique, thérapie cellulaire et en pharmacologie. Près de la moitié d'entre eux concernent des maladies neuromusculaires, les autres sont liées à d'autres maladies rares. Enfin en 2016, l'AFM-Téléthon et le fonds d'investissement SPI de Bpifrance créent YposKesi, le premier acteur industriel pharmaceutique français dédié aux maladies rares pour le développement et la production des produits de thérapies géniques et cellulaires.

Aujourd'hui, à l'heure du grand virage des traitements, à l'heure de la multiplication des essais, nous avons une obligation d'efficacité thérapeutique, à un prix juste et maîtrisé. Plus que jamais, nous devons nous mobiliser et agir ensemble pour cette nouvelle grande étape de notre histoire : GUÉRIR.

**Refuse, resist, cure: now more than ever**

**Laurence Tiennot-Herment** Présidente de l'AFM-Téléthon

### LIENS D'INTÉRÊT

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

## ÉDITORIAL / EDITORIAL

## 3 Refuser, résister, guérir : plus que jamais d'actualité

*Refuse, resist, cure: now more than ever*  
Laurence Tiennent-Herment

## HISTORIQUE / HISTORICAL NOTES

## 5 Médicaments orphelins : un nouveau concept à l'épreuve du temps

*Orphan drugs: a new concept to the test of time*  
Hervé Nabarette, Juliette Peterka, J. Andoni Urtizberea,  
Tuy Nga Brignol

## PHYSIOLOGIE / PHYSIOLOGY

## 11 Cellules satellites et cellules souches musculaires

*Satellite cells and muscle stem cells*  
Bénédicte Chazaud

## CAS CLINIQUE / CASE REPORT

## 15 Un cas de myopathie myofibrillaire infantile dû à une mutation dans le gène FLNC

*Infantile onset myofibrillar myopathy as a new phenotype of Filamin C mutation*  
Alexandre Janin, Véronique Manel, Gilles Millat,  
Nathalie Streichenberger

## PRISE EN CHARGE / MANAGEMENT

## 19 Les enjeux actuels de l'ETP pour les maladies neuromusculaires

*The current stakes of PTE for neuromuscular diseases*  
Jean-Philippe Plançon

## 21 Compensation du membre supérieur : des besoins non satisfaits dans les maladies neuromusculaires

*Upper limb function loss: the importance of meeting patients with neuromuscular disease's needs*  
Karima Ahnache

## MISE AU POINT / FOCUS

## 24 E-santé : gadget ou réel espoir ?

*E-Health: hype or hope?*  
Sylvie Marion, Sandrine Segovia-Kueny

## LU POUR VOUS / LITERATURE REVIEW

30 Préclinique / Preclinical studies  
De l'importance de la biopsie musculaire chez les patients atteints de dystrophinopathie

*The importance of muscle biopsy in patients with dystrophinopathy*  
Dominique Mornet

31 Génétique / Genetics  
Une myopathie à némaline liée au récepteur de la Ryanodine de type 3 (RYR3)

*A myopathy with nemaline bodies associated with Ryanodine type 3 receptor (RYR3)*  
Valérie Allamand

33 Clinique / Clinical research  
DMD : un déficit des capacités d'apprentissage implicite d'origine cérébelleuse ?

*DMD: a deficit of implicit learning abilities of cerebellar origin?*  
Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère

## MYOLOGIE DANS LE MONDE / MYOLOGY AROUND THE WORLD

## 35 Le Centre neuromusculaire des Pays-Bas

*The Neuromuscular Center of the Netherlands*  
Nicol Voermans, George Padberg, Marianne de Visser,  
Carlos Vrins, Leonard van den Berg

## PARTENARIATS / PARTNERSHIPS

## 39 Participation de l'AFM-Téléthon (2012 - 2016) au Réseau Européen Help Lines d'Eurordis

*AFM-Téléthon's participation in the European Network of Rare Diseases Help Lines (2012-2016)*  
Tuy Nga Brignol, Caroline Stalens, François Houjé

## JSFM 2017 /

*THE 15<sup>th</sup> FRENCH SOCIETY OF MYOLOGY ANNUAL MEETING 2017*

## 43 Prix communication orale / Oral Communication Awards

**Rev-erb- $\alpha$  : une cible thérapeutique contre la perte de masse musculaire ?**

*Rev-erb- $\alpha$ : a therapeutic target to counteract skeletal muscle mass loss?*

Alexis Boulinguez, Christian Duhem, Bart Staels,  
Hélène Duez, Steve Lancel

## 45 L'analyse par cytométrie de masse des muscles âgés et dystrophiques permet d'identifier des nouvelles populations distinctes des cellules satellites

*Single-cell mass cytometry analysis of aged and dystrophic muscle identifies novel populations distinct from satellite cells*

Lorenzo Giordani, Gary J. He, Elisa Negroni, Hiroshi Sakai,  
Justin Y.C. Law, M. Mona Siu, Raymond Wan,  
Shahragim Tajbakhsh, Tom H. Cheung, Fabien Le Grand

## 47 Session Posters Flash / Posters Flash Session

**La génétique des précurseurs du tendon lors du développement de la patte chez la drosophile**

*Genetic characterization of tendon precursors during early development of Drosophila leg*

Quentin Laurichesse, Lidia Laddada, Jagla Krzysztof,  
Cedric Soler

## 49 La dystrophie musculaire de Duchenne : une maladie du développement ?

*Duchenne muscular dystrophy: a developmental disease?*

Virginie Mournetas, Emmanuelle Massouridès,  
Étienne Kornobis, Hélène Polvêche, Christian Pinset

## 51 GLANÉ SUR LE WEB / "GLOW" GLeaned On the Web

## 52 AGENDA / FORTHCOMING MEETINGS

# Médicaments orphelins : un nouveau concept à l'épreuve du temps

Hervé Nabarette, Juliette Peterka, J. Andoni Urtizberea, Tuy Nga Brignol

Les personnes atteintes de maladies rares ont été longtemps les laissées pour compte des systèmes de santé, faute de traitements adaptés à leurs cas. Leurs pathologies attirent désormais toute l'attention des laboratoires pharmaceutiques, devenant même pour ces derniers un enjeu important de leurs recherches et de leur croissance. Si la création du statut de médicament orphelin a constitué une avancée concrète dans le domaine des maladies rares, les payeurs, gouvernements, assureurs comme patients s'interrogent toutefois sur le prix et la prise en charge de ces traitements. Revenir sur 35 ans d'histoire des médicaments orphelins a donc du sens pour mieux comprendre la situation présente et les questionnements qu'elle suscite.

## Introduction

Cet article retrace l'histoire de l'environnement réglementaire des médicaments orphelins, en particulier par rapport à l'acte fondateur qu'a constitué l'*Orphan Drug Act* de 1983 [1]. Cette première loi américaine a servi de modèle pour d'autres lois nationales et a inspiré des textes similaires dans les années 1990 à Singapour, au Japon, puis en Australie. Elle a gagné l'Europe en 1999 quand le Parlement européen a adopté le Règlement (CE) n° 141/2000 [2], texte entré en vigueur en janvier 2000.

La définition de médicament « orphelin » (c'est-à-dire traitant une maladie délaissée car non rentable) n'est pas universelle et dépend de la législation et des politiques adoptées par chaque région ou pays.

D'un point de vue conceptuel, le médicament orphelin peut être illustré par trois cas de figure [3] : des produits destinés au traitement des maladies rares, des produits retirés du marché pour des raisons économiques ou thérapeutiques (mais avec une utilité pour des indications rares), des produits non développés car issus d'un processus de recherche non brevetable ou concernant des marchés non solvables (pays en voie de développement par exemple).

Aux États-Unis, un médicament orphelin est défini comme un médicament destiné à traiter une maladie touchant moins de 200 000 personnes, ou qui ne sera pas rentable dans les sept ans suivant l'approbation dudit médicament par la *Food and Drug Administration* (FDA). Le concept de « médicament orphelin » recouvre là-bas aussi bien les médicaments, les produits biologiques, les dispositifs médicaux que les produits diététiques ou de régime.

En Europe, une maladie est considérée comme rare quand elle affecte moins d'un citoyen sur 2 000. Autrement dit, le statut de médicament orphelin peut être accordé notamment lorsque la prévalence de la maladie ne dépasse pas 5 cas pour 10 000 habitants, ou lorsqu'elle est plus fréquente mais que la rentabilité risque d'être insuffisante. (Vu les phases d'élargissement de l'Union Européenne (UE), l'utilisation d'un ratio est plus pertinente qu'un seuil de population). Toujours d'après le Règlement (CE) n° 141/2000, les dispositifs médicaux, les compléments nutritionnels et les produits diététiques ne sont pas éligibles au statut de médicaments orphelins [4].

## La genèse du concept de « médicament orphelin » aux États-Unis

L'idée de médicament « orphelin » a été évoquée pour la première fois aux États-Unis par des professionnels de la santé, soucieux de l'abandon par l'industrie pharmaceutique de médicaments non rentables, et par les associations de patients concernées par les maladies rares. Dans la deuxième partie des années 1970, plusieurs rapports sur les maladies rares, la situation des malades et la rareté des traitements ont été publiés, tandis que naissait l'association de malades National Organization for Rare Disorders (NORD). Il apparaissait que la rareté des maladies pénalise la rentabilité des produits de santé, d'autant qu'aux États-Unis, au début des années 1960, les règles sur les essais étaient devenues plus strictes et que le coût de recherche et développement avait augmenté [5]. L'industrie pharmaceutique ne militait pas pour un traitement à part de ces médicaments, mais pour un assouplissement global des règles d'accès au marché [6].

**Hervé Nabarette**  
Direction des Affaires  
Publiques, AFM-Téléthon,  
Évry, France  
**Juliette Peterka**  
Direction Juridique des  
affaires scientifiques  
et médicales,  
AFM-Téléthon, Évry,  
France  
**J. Andoni Urtizberea**  
Centre de compétence  
neuromusculaire,  
Filnemos, Hôpital Marin,  
Hendaye, France  
**Tuy Nga Brignol**  
Département Myoinfo,  
Direction des Actions  
Médicales, AFM-Téléthon,  
Évry, France  
**Contact**  
hnabarette@afm-telethon.fr

Les autorités sanitaires américaines ont ainsi pris conscience de la nécessité d'une législation sur le médicament orphelin, et en 1983 a été signé le désormais célèbre *Orphan Drug Act*. Le Président Ronald Reagan était au début très réticent, inquiet du coût possible des incitations fiscales [5]. L'avancée la plus significative de ce texte de loi a été de définir un cadre destiné à fixer le champ du marché des médicaments orphelins. Dans la version initiale du texte, pour obtenir la désignation de médicament orphelin, le fabricant devait fournir des éléments de preuve permettant d'affirmer le caractère non rentable d'un médicament. La FDA a toutefois jugé impossible de déterminer si un médicament était éligible à ce statut en se basant sur le seul prix du produit et sur le coût de son développement. Une incidence plafond de 0,05 %, soit une prévalence de 100 000 patients aux États-Unis, a été proposée. Ce chiffre a été finalement porté à 200 000 car un seuil de 100 000 aurait exclu au moins trois maladies : le syndrome de Gilles de la Tourette, la sclérose en plaques et la narcolepsie [6].

L'obtention de la désignation de médicament orphelin avant la demande d'autorisation de mise sur le marché, permet au laboratoire pharmaceutique d'obtenir des avantages non négligeables à tous les stades de développement du médicament : assistance dans le processus de développement, crédit d'impôt égal à 50 % des frais engagés pour les investigations cliniques, assistance technique lors de la réalisation du dossier, allègement des procédures administratives (exemption de frais de dépôt de demande, réduction des délais et du montant des droits d'enregistrement), évaluation accélérée (*fast*

*track*), clause d'exclusivité (non concurrence) de commercialisation de sept ans une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue.

En amont, la législation américaine inclut aussi des financements de recherche, par la FDA.

## L'essaimage à travers le monde

### En Asie et en Australie

À Singapour, la politique des médicaments orphelins est basée sur une ordonnance datant de 1991 « *Organised supply of Orphan Drugs* ».

Au Japon, le gouvernement japonais a révisé, en 1993, la loi pharmaceutique afin de promouvoir la recherche et le développement des médicaments orphelins. Le statut de médicament orphelin peut être accordé à un médicament si la maladie est incurable et si le nombre de patients atteints par cette maladie sur le territoire japonais est inférieur à 50 000.

En Australie, le système dédié aux médicaments orphelins s'est mis en place en 1990 et de façon complète en 1997. Il est un des systèmes qui offre le moins d'avantages.

### En Europe et en France

L'Europe compte quelques 450 millions d'habitants, et parmi eux, 30 millions (UE) souffriraient d'une maladie rare.

Le retard de l'Europe pour se doter d'une législation sur les médicaments orphelins vient du fait que celle-ci était logiquement subordonnée aux avancées en matière d'unification du processus de mise sur le marché.

## Les grandes dates de la législation sur les médicaments orphelins dans le monde [8]

- 1983 : Première loi sur les médicaments orphelins adoptée aux États-Unis
- Années 90 : Adoption d'une législation similaire
  - 1991 : à Singapour
  - 1993 : au Japon
  - 1997 : en Australie
- 1999 : Adoption par le Parlement européen du Règlement concernant les médicaments orphelins
- 2000 : Création du Comité pour les médicaments orphelins (COMP) sous l'égide de l'Agence européenne du médicament (EMA), Londres.

Au milieu des années 1990, le débat sur les médicaments orphelins s'est inscrit dans le cadre plus général visant à intégrer le marché pharmaceutique européen et à harmoniser les différentes réglementations sur les médicaments en Europe.

L'exemple américain était observé, mais une démarche d'un autre type a eu lieu pendant un temps au Royaume-Uni. Elle constituait une alternative aux

mécanismes incitatifs de marché empruntés par la réforme américaine, en promouvant une évaluation « réaliste » (moins stricte) du rapport bénéfice-risque de médicaments, prenant en compte la gravité de la maladie et le nombre de patients, en reconnaissant la possibilité donnée aux médecins de prescrire hors AMM pour des patients identifiés, et en aménageant la possibilité pour l'État de récupérer des licences

d'utilisation lorsqu'aucun industriel ne désirait produire le médicament. Ce cadre de réflexion ne traitait toutefois pas du développement de produits condamnés à ne pas être viables économiquement. Ce dernier argument s'est imposé dans la réflexion européenne des années 1990, d'autant que la législation sur les médicaments orphelins apparaissait comme favorable à la croissance de l'industrie des biotechnologies aux États-Unis [6].

Le 16 décembre 1999, le Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil sur les médicaments orphelins a été adopté et est entré en vigueur en janvier 2000 [2]. L'Europe s'est ainsi dotée d'un cadre juridique pour les médicaments orphelins.

L'Agence européenne du médicament (EMA ou *European Medicines Agency*) établie à Londres est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation de mise sur le marché de tous les médicaments orphelins dans l'Espace économique européen (EEE) selon une procédure centralisée.

Un Comité pour les médicaments orphelins (COMP) est institué au sein de l'EMA, il examine les

demandes de désignation de médicament orphelin soumises par les laboratoires, à tout stade du développement du médicament avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché. La demande d'autorisation de mise sur le marché est adressée, comme pour tous les médicaments, au Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [7].

Comme aux États-Unis, un certain nombre de mesures incitatives ont été mises en place. De façon générale, ces mesures en faveur des médicaments orphelins adoptées par les autorités européennes visent à (i) inciter l'industrie pharmaceutique et biotechnologique à se lancer dans la Recherche et le Développement de médicaments orphelins ; (ii) faire participer à ce développement les PME compétentes dans des secteurs particuliers ; (iii) favoriser le développement des connaissances sur les maladies rares, leur environnement, améliorer la communication et les échanges entre les différents centres de recherche, les institutions, et les patients.

### Le rôle des malades dans l'émergence du médicament orphelin

L'AFM-Téléthon a toujours été en pointe pour faire émerger et reconnaître le concept de maladie rare en France. Elle a été à l'origine du mouvement qui s'est développé en Europe autour de ce thème et qui a abouti, entre autres, à la création d'Eurordis, une alliance fédérant les associations de patients atteints de maladies rares sur le continent européen (1997). Entre temps, et toujours sous la pression des associations de malades, les pouvoirs publics avaient petit à petit pris le relais. Ainsi, dès 1995, Simone Veil, ministre des Affaires Sociales, a missionné Annie Wolf pour réfléchir sur les maladies rares en général et les médicaments orphelins en particulier. Les maladies rares sont ainsi devenues une préoccupation de santé publique majeure, d'où ont découlé les Plans Nationaux Maladies Rares successifs.

Dès 1997, Eurordis, créée pour promouvoir le sujet d'une réglementation européenne spécifique aux médicaments orphelins, a été à la manœuvre pour faire porter la voix des représentants d'associations de patients atteints de ces maladies.

Ceci explique pourquoi Eurodis, et donc les malades, jouent un rôle important dans le processus d'approbation des médicaments orphelins, notamment à travers la participation au sein du COMP mis en place en 2000 à l'EMA (et premier comité à compter parmi ses membres des représentants de patients ayant les mêmes droits que les autres membres). Outre le COMP, les associations de malades sont régulièrement sollicitées par d'autres comités de l'EMA : le comité pédiatrique (le PDCO, depuis 2008), le comité des thérapies innovantes (le CAT, depuis 2009).

Les patients concernés par les maladies rares et leurs représentants sont également sollicités en qualité d'experts dans divers groupes de travail de l'EMA, par exemple pour les documents d'information sur les médicaments.

La réglementation européenne a ainsi des points communs avec son homologue américaine (aide scientifique pour le développement du médicament, exemptions de taxe...), mais elle en diverge sur quelques points. La période d'exclusivité en Europe est de 10 ans contre 7 aux États-Unis. Pendant cette période, les autres laboratoires pharmaceutiques ne peuvent obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament similaire dans la même

indication thérapeutique, sauf si ce médicament montre une supériorité clinique. Cette durée peut être réduite à six ans si le médicament est suffisamment rentable après cinq ans, ou prolongée à douze ans si les effets potentiels du produit sur les enfants ont été étudiés. Par ailleurs, si une demande de désignation de médicament orphelin peut être effectuée à tous les stades du développement du médicament (permettant par exemple d'attirer des investisseurs

en phase de recherche pour le développement à venir), en Europe, l'industriel doit se faire reconfirmer cette désignation par le COMP lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Des différences de gestion existent aussi, liées notam-

ment à la nature de l'UE, comme par exemple la gestion des incitations fiscales sur une base nationale et non fédérale. Les critères pour obtenir la désignation « médicament orphelin » sont résumés dans le *tableau I*.

Critères pour l'obtention de la désignation orpheline	États-Unis	Europe
Sévérité de la maladie	Non Applicable	Traitement, prévention ou diagnostic d'une maladie qui est potentiellement mortelle ou chroniquement invalidante
Prévalence de la maladie	La maladie touche moins de 200 000 patients (soit 6,4 pour 10 000)	Prévalence en Europe < 5/10 000
Non-retour sur investissement	Absence de viabilité économique quand prévalence > 200 000	Ou commercialisation improbable sans les incitations
Forte priorité en matière de besoins dans les soins médicaux	Non Applicable	Absence de méthode satisfaisante de diagnostic ou de traitement, ou si elle existe le médicament doit apporter un bénéfice significatif aux patients concernés
Faisabilité du programme de recherche sur le médicament	Critère non appliqué aux États-Unis et en Europe, mais appliqué au Japon	
Refus par les autorités compétentes	Critère non appliqué aux États-Unis et en Europe, mais appliqué en Australie qui exige une absence de refus aux États-Unis/Canada/Europe.	

Tableau I  
**Comparaison des critères pour obtenir la désignation « médicament orphelin » entre l'Europe et les États-Unis (d'après P. Franco, 2013 [8]).**

### Le succès d'une législation spécifique

#### L'augmentation du nombre de médicaments orphelins

Le succès de la législation appliquée dans chaque pays doit être mesuré par le nombre de médicaments orphelins ayant obtenu une AMM, plus que par le nombre de désignations de « médicaments orphelins », car la demande de désignation est faite au stade du développement ou avant, et ne garantit pas que le produit ira jusqu'à la mise sur le marché. Les désignations sont utiles pour promouvoir une recherche et attirer des investisseurs. L'EMA établit que 66 % des demandes de désignations orphelines sont acceptées, mais seulement 8 % des médicaments obtiennent effectivement l'AMM en tant que médicaments orphelins [7]. Le nombre de désignations « médicaments orphelins » est ainsi très supérieur à celui des AMM obtenues, dans toutes les zones géographiques. Et l'indication de l'AMM est souvent plus restreinte que le spectre des situations médicales énoncées dans la désignation orpheline [7].

Avant l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation, il y avait seulement 8 médicaments aux États-Unis correspondant à la définition d'un médicament orphelin. En 2012, il y en avait 403 [8]. En mars 2018, il y avait 105 médicaments disposant de

l'AMM avec la désignation orpheline en Europe. Par ailleurs, à cette date, 43 médicaments orphelins qui avaient été retirés du registre communautaire des médicaments orphelins étaient toujours bien indiqués dans des maladies rares [9].

Ainsi, de nombreux malades ont pu recevoir un traitement qui n'aurait pas existé sans ces législations. Ce sont le plus souvent des malades atteints de maladies génétiques ou de cancers rares. Toutefois, une revue de 2012 sur les États-Unis, le Japon et l'Europe montrait que celles des maladies rares qui sont les plus fréquentes avaient plus bénéficié de nouveaux médicaments que les plus rares [10], sans qu'on sache si cette tendance serait encore vérifiée aujourd'hui. Par ailleurs, certains soulignent une déception en cancérologie pédiatrique, peu de médicaments pour les cancers spécifiques de l'enfant ayant été développés, et les produits indiqués pour les enfants ne contenant pas toujours une information pour l'usage pédiatrique [11]. À cet égard, rappelons l'existence depuis 2006 d'un règlement européen pour les médicaments à usage pédiatrique, dont le but est de faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique et d'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant.



## Un encouragement pour les petites firmes de biotechnologie et les nouvelles pistes thérapeutiques

Dans les années qui suivent l'*Orphan Drug Act* aux États-Unis, l'industrie pharmaceutique manifeste peu d'intérêt pour le médicament orphelin. Mais les chercheurs sont enthousiastes, tandis que naissent de nouvelles entreprises comme Genentech, Genzyme ou Biomarin qui utilisent les incitations offertes par la réglementation. À la même époque, les produits issus des biotechnologies commencent à se développer. Les brevets sont difficiles à déposer car les principales caractéristiques de ces molécules ont déjà été publiées (erythropoïétine par exemple), et le rôle de l'exclusivité de marché est alors souvent important pour inciter à certains développements [5].

Aujourd'hui, le développement des médicaments pour les maladies rares n'est plus limité par l'absence de valeur commerciale, et ces médicaments peuvent représenter des opportunités économiques attractives, attirant de grands groupes pharmaceutiques, donnant lieu à des rachats de petits laboratoires spécialisés...

En rendant plus visibles les nouvelles pistes thérapeutiques empruntées par les biotechs, le règlement peut être vu comme un des éléments qui a contribué au virage de l'industrie vers les médicaments de biothérapie.

Des controverses se sont fait jour, portant par exemple sur le niveau de profitabilité de certains médicaments orphelins, comme aux États-Unis dans les années 1980 pour l'hormone de croissance recombinante, dont le prix était élevé et dont les promoteurs, qui auraient développé le produit même sans régime incitatif spécifique, avaient évité l'apparition d'une concurrence via le mécanisme d'exclusivité [6, 12]. Par ailleurs, certains demandent au régulateur (ici l'EMA) de mieux veiller à être rigoureux dans l'attribution du statut orphelin, et rappellent que les critères de la législation n'aboutissent pas à classer « orphane » tout médicament traitant une maladie rare [13]. De façon générale, la philosophie du règlement est bien de n'accorder les incitations que lorsqu'elles sont nécessaires. La Commission européenne a prévu de réaliser en 2018 une consultation à propos du Règlement (CE) n° 141/2000 sur le médicament orphelin.

### Les étapes après l'AMM

Au niveau européen, l'obtention de la désignation de médicament-orphelin et d'une AMM centralisée au niveau communautaire ne signifie toutefois pas que ce médicament sera disponible dans chaque pays.

Si la désignation des médicaments orphelins, l'assistance au protocole et l'autorisation de mise sur le

marché s'inscrivent dans une procédure centralisée au niveau européen, l'évaluation de la valeur thérapeutique, la fixation des prix et le remboursement de ces produits innovants relèvent de la responsabilité de chaque État.

L'évaluation de la valeur thérapeutique qui vise à décider du remboursement ne se fonde pas, à la différence de l'AMM, sur la seule balance bénéfice-risque : elle examine d'autres critères comme le degré d'efficacité du médicament, en le comparant si possible à d'autres technologies de santé, examen qui peut potentiellement aboutir à des décisions de non remboursement. L'accès au produit dépend donc des résultats de cette évaluation.

L'espoir suscité par les développements et l'octroi d'AMM pour les médicaments peut être déçu si le médicament n'est finalement pas accessible dans le cadre national.

À cet égard, les hausses de prix importantes observées ces dernières années pour un certain nombre de médicaments orphelins et au-delà pour les innovations de niches thérapeutiques compromettent l'accès aux traitements, que le prix soit un des critères de remboursement, ou qu'il rende de facto l'accès difficile une fois le principe du remboursement accepté dans un pays.

L'évaluation médico-économique, qui met en rapport le gain en valeur thérapeutique et le prix du médicament, peut être utilisée pour décider du remboursement (Royaume-Uni), ou comme aide dans la fixation du prix (France).

### Conclusion

Les objectifs de la politique publique doivent concilier un accès plus large aux traitements pour les malades atteints de maladies rares, ainsi que la durabilité des systèmes de santé, ce qui passe par des traitements plus nombreux, moins coûteux, et aussi plus rapidement disponibles [14].

Au regard des AMM obtenues, l'approche incitative choisie pour le médicament orphelin peut être vue comme un succès. Toutefois, aujourd'hui encore seule une faible part des malades atteints de maladies rares bénéficie d'un traitement, alors que ces malades ont le droit à la même qualité de traitement que les autres (selon un considérant du règlement européen sur les médicaments orphelins en Europe, lié au droit fondamental à la protection de la santé) [15].

Le statut du médicament orphelin, les processus d'évaluation de la valeur, de la tarification et du financement doivent être pensés au regard de cette situation. Par ailleurs, des mécanismes complémentaires doivent contribuer à l'accès au médicament, comme par exemple, pour les médicaments ayant déjà une AMM, la facilitation et l'encadrement

d'utilisations hors AMM lorsque la balance bénéfice risque dans une indication est présumée favorable.

**Orphan drugs: a new concept to the test of time**

**LIENS D'INTÉRÊT**

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

**RÉFÉRENCES**

1. <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProduct-Designation/UCM517741.pdf>
2. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:pdf>
3. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR)
4. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf)
5. Haffner ME. History of orphan drug regulation-United States and beyond. *Clin Pharmacol Ther* 2016 ; 100 : 342-3. [www.wileyonlinelibrary/cpt](http://www.wileyonlinelibrary/cpt)
6. Mikami K. Orphans in the market: the history of orphan drug policy, *Social History of Medicine* November 2017, published online. <https://doi.org/10.1093/shm/hkx098>

7. European medicines agency. 28 February 2018, EMA/551338/2017. Rare diseases, orphan medicines getting the facts straight. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2018/02/WC500244578.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2018/02/WC500244578.pdf)
8. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today* 2013 ; 18 : 163-72.
9. Eurordis 2018. *Eurordis therapeutic report*. March 2018, issue 3.
10. Kapur AK. The impact of orphan drug incentives on innovation and pricing in niche therapeutic markets: a systematic review of the littérature. *Value in Health* 2012 ; 15 : A277-575.
11. Vassal G, Kearns P, Blanc P, et al. Orphan drug regulation: a missed opportunity for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer* 2017 ; 84 : 149-58.
12. Wechsler J. Biotech innovation boosts orphan drug development. Economic incentives and regulatory flexibility can spur development of treatments for small patient populations. *BioPharm International* 2008 ; 21 (7).
13. European public health alliance (EPHA). The top 5 issues in medicines policy. *Analysis*, January 2018.
14. Tiennon Herment L. Le chemin du médicament dans les maladies neuromusculaires : une nouvelle aventure. *Cah Myol* 2017 ; 15 : 3. [https://www.cahiers-myologie.org/articles/myolog/full\\_html/2017/01/myolog201715p3/myolog201715p3.html](https://www.cahiers-myologie.org/articles/myolog/full_html/2017/01/myolog201715p3/myolog201715p3.html)
15. Rigal Loïc. *Le droit des médicaments orphelins en Europe*. Thèse de doctorat de droit public. Université Paris Descartes. École doctorale Sciences juridiques, politiques, économiques et de gestion. Institut Droit et Santé - Inserm UMR S 1145, 2017.

**Lexique**

- CAT : *Committee for Advanced Therapies*
- CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*
- COMP : *Committee for Orphan Medicinal Products*
- EEE : Espace économique européen
- EMA : *European Medicines Agency*
- FDA : *Food and Drug Administration*
- NORD : *National Organization for Rare Disorders*
- PDCO : *Paediatric Committee*

**Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :**

**la Société Française de Myologie**  
[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)

**la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS**  
[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)

# Cellules satellites et cellules souches musculaires

Bénédicté Chazaud

**Le muscle strié squelettique adulte normal est capable de régénérer après une lésion, recouvrant ainsi complètement sa fonctionnalité. On sait depuis plusieurs décennies que cette capacité est due aux cellules satellites logeant le long des myofibres. Au début des années 2000, la myologie fondamentale a bénéficié du développement de nouvelles technologies et de l'émergence de l'étude des cellules souches adultes, qui ont identifié les cellules satellites comme les cellules souches adultes du muscle strié squelettique. Ces techniques ont également permis d'identifier plusieurs types de cellules souches non-satellites résidant dans le muscle et capables de former du muscle. Cet article présente une chronologie rapide des connaissances sur le sujet et aborde des questions actuelles quant à la biologie des cellules souches du muscle.**

## Les cellules satellites, des cellules souches uniques

Les cellules satellites sont connues depuis les années 1960. Leur découvreur, Alexander Mauro, avait prédit qu'elles pourraient participer à la reconstruction du muscle après une lésion [1], les noyaux des myofibres étant post-mitotiques. Pendant environ 40 ans, la recherche sur les cellules satellites a permis de caractériser le programme myogénique adulte lequel permet à la cellule satellite, une fois activée lors d'une lésion, de former les nouvelles myofibres (Figure 1).

Les cellules satellites peuvent être aisément extraites du muscle et cultivées. *In vitro*, elles reproduisent les différentes étapes de la myogenèse adulte jusqu'à la fusion en myotubes plurinucléés contractiles, et sont dotées de capacité d'auto-renouvellement. À la fin des années 90, il a été montré *in vitro* que des cellules mononucléées exprimant Myf5 mais pas MyoD sont présentes à côté des myotubes bien différenciés. De plus, ces cellules sont capables de reformer une culture entière, incluant des myotubes et des cellules mononucléées, et ce pendant plusieurs passages, remplissant la définition des cellules souches à savoir des cellules capables de se différencier et de s'autorenouveler [2, 3].

La découverte du gène Pax7 par l'équipe de Michael Rudnicki (OHRI, Ottawa) a été une grande avancée dans la biologie des cellules satellites. Ce facteur de transcription est indispensable à la survie des cellules satellites [4]. Peter Zammit dans l'équipe de Terry Partridge (*King's College*, Londres) a montré en 2004, en utilisant le modèle de fibres musculaires isolées, que les cellules satellites activées entrent en

prolifération et expriment à la fois Pax7 et MyoD. Les cellules qui s'engagent dans la différenciation terminale surexpriment MyoD et répriment l'expression de Pax7 alors que les cellules qui s'auto-renouvellent répriment l'expression de MyoD et surexpriment Pax7 [5]. Le fait que MyoD puisse être réprimé après avoir été pleinement exprimé par les cellules myogéniques a représenté un changement conceptuel dans la façon d'appréhender la plasticité des cellules myogéniques au cours de la myogenèse adulte. L'année suivante, la même équipe londonienne a fait la démonstration *in vivo* chez la souris que les cellules satellites pouvaient à la fois participer à la régénération musculaire en se différenciant en myofibres, et s'auto-renouveler pour reformer le stock de cellules satellites disponibles pour une régénération ultérieure [6]. Les chercheurs du *King's College* ont greffé une seule myofibre provenant d'une souris dont les noyaux sont repérables par un gène rapporteur sous le contrôle de Myf5. Ils ont pu ainsi démontrer la participation des sept noyaux de la myofibre donneuse aux deux processus de formation de nouvelles fibres et de nouvelles cellules satellites, établissant ainsi que les cellules satellites sont les cellules souches adultes du muscle strié squelettique adulte. Ces travaux ont été récemment confirmés par trois laboratoires indépendants montrant que la déplétion (par la technologie Cre-Lox) des cellules exprimant Pax7 (donc les cellules satellites) empêche complètement la régénération musculaire après une lésion massive chez la souris [7-9]. Depuis ces travaux, les équipes de recherche s'attachent maintenant à comprendre plus en détail la biologie des cellules satellites, et en particulier s'il

**Bénédicté Chazaud**  
Institut NeuroMyoGène,  
UMR CNRS 5310, Inserm  
U1217  
Université Claude Bernard  
Lyon 1  
8, avenue Rockefeller,  
69008 Lyon, France

**Contact**  
benedicte.chazaud@  
inserm.fr

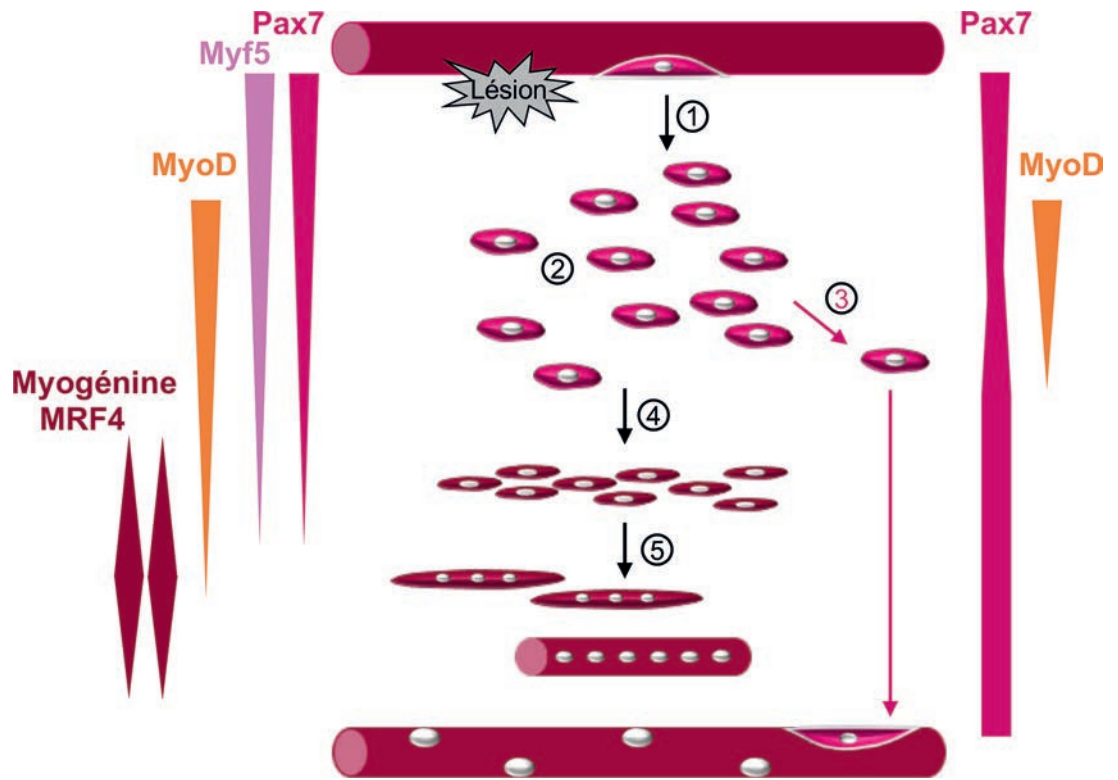


Figure 1  
**Myogénèse adulte post-lésionnelle.** Après une lésion, les cellules satellites sortent de quiescence et s'activent (1). Les précurseurs myogéniques (ou myoblastes) prolifèrent pendant la phase d'expansion (2). Une petite partie des cellules suit le programme d'auto-renouvellement en sortant du cycle cellulaire et en entrant en quiescence pour reformer le stock des cellules satellites (3). La grande majorité des cellules s'engage dans le programme de différenciation myogénique terminal (sortie du cycle cellulaire et expression du programme myogénique) (4). Ensuite, elles fusionnent pour former les nouvelles myofibres (5). Le niveau d'expression des facteurs de transcription myogéniques et de Pax7 est indiqué pour chaque étape.

existe une hiérarchie entre différentes populations de cellules satellites. L'équipe de Michael Rudnicki a montré à l'aide d'outils de traçage génétique que les cellules satellites exprimant Pax7 et n'exprimant pas Myf5 sont plus en amont dans la hiérarchie des cellules satellites, c'est-à-dire qu'elles sont capables de plus d'auto-renouvellement par rapport aux cellules exprimant les deux facteurs de transcription qui s'engagent davantage dans la différenciation myogénique et la régénération musculaire. L'auto-renouvellement des cellules souches a d'ailleurs été décrit comme asymétrique, produisant une cellule souche et une cellule fille, seule cette dernière s'engageant dans la progénie musculaire [10]. Ce concept, démontré à l'aide du modèle de la fibre isolée, reste à valider *in vivo*.

L'équipe de Shahrugim Tajbakhsh, à l'institut Pasteur, a également montré *in vivo* que les cellules satellites n'expriment pas Pax7 de façon homogène. Des expériences de greffes sérielles chez l'animal combinées à des marquages du cycle cellulaire ont

montré que les cellules satellites qui expriment fortement Pax7 sont en amont dans la hiérarchie des cellules souches et sont plus quiescentes. Elles donnent naissance aux cellules exprimant plus faiblement Pax7 qui sont plus engagées dans la régénération du muscle [11].

À ce jour, les cellules satellites peuvent être qualifiées de cellules souches adultes monopotentes car elles ne peuvent se différencier qu'en myocytes. Les équipes de recherche impliquées dans la biologie des cellules satellites s'intéressent désormais aux mécanismes moléculaires qui contrôlent les différentes étapes de la vie d'une cellule satellite (activation, prolifération, différenciation, fusion, auto-renouvellement) dans des conditions physiologiques et pathologiques variées. On peut citer par exemple les travaux récents de l'équipe de Pura Muñoz-Cánoves qui montrent des défauts dans la protéostasie (équilibre des protéines dans la cellule) des cellules souches du sujet très âgé aboutissant à un défaut de régénération [12].

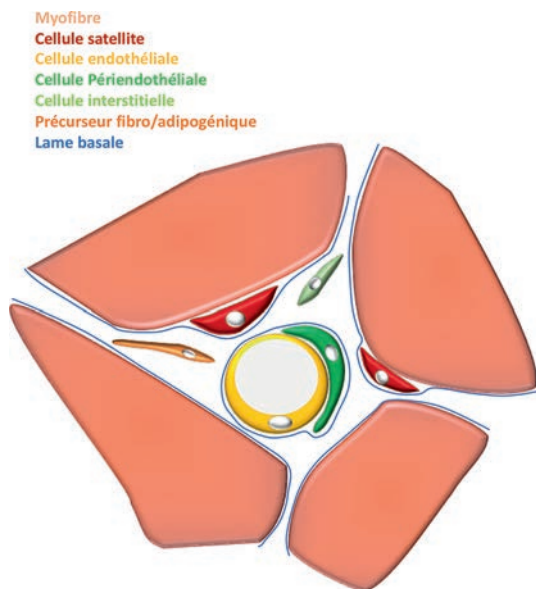


Figure 2

**Cellules satellites et cellules souches musculaires.** Les cellules satellites sont logées sous la lame basale qui entoure la myofibrille, et sont préférentiellement localisées à proximité des vaisseaux sanguins. Le tissu musculaire est très dense et l'espace interstitiel, c'est-à-dire entre les myofibrilles, est ténu. On y trouve cependant les capillaires sanguins, composés de cellules endothéliales et de cellules périendothéliales dont certaines présentent des propriétés de cellules souches myogéniques. Différentes populations de cellules interstitielles ont été identifiées comme ayant des propriétés de cellules souches myogéniques. Cependant, les relations entre cellules souches musculaires et cellules satellites sont encore mal comprises. Enfin, dans ce même espace confiné se trouvent les cellules précurseurs fibro-adipogéniques, dont l'ontogénie est parfaitement distincte de celle de la lignée myogénique : elles sont capables de se différencier uniquement en fibroblastes et en adipocytes dans le muscle strié squelettique.

### Les cellules souches adultes du muscle strié squelettique

Entre les myofibrilles se trouve un espace interstitiel ténu au sein duquel cohabitent de nombreux types cellulaires dont les cellules vasculaires et périvasculaires, les terminaisons nerveuses, des cellules interstitielles plus ou moins bien définies, et quelques cellules de l'immunité dans des conditions normales. Avant que les études de délétion des cellules exprimant Pax7 précitées montrent que l'absence des cellules satellites empêche toute régénération musculaire, de nombreuses équipes de recherche ont cherché à démontrer l'existence de cellules souches interstitielles capables de réaliser un programme myogénique, et ce en vue de les utiliser notamment dans des programmes de thérapie cellulaire dans les pathologies musculaires dégénératives. Un grand nombre de populations cellulaires a été décrit, notamment après isolement prospectif des cellules du muscle (c'est-à-dire selon des marqueurs que les cellules expriment à leur surface). Ces cellules sont

capables de former des myotubes *in vivo* et de participer à la régénération musculaire *in vivo* quand on les injecte dans le muscle. Peu d'études ont passé l'étape de l'efficacité préclinique du gros animal et de la voie d'injection systémique. Citons ici deux populations cellulaires, isolées selon des méthodes non prospectives mais par des techniques de culture cellulaire. Ces cellules sont capables de rejoindre le muscle lésé lorsqu'elles sont injectées par voie artérielle et de participer à la régénération musculaire dans des modèles de dystrophie. D'une part, les cellules MuStem, du laboratoire nantais Oniris, qui ont montré une efficacité thérapeutique avec amélioration de fonction chez le chien GRMD (modèle de la myopathie de Duchenne) en étant capables de faire exprimer la dystrophine dans des myofibrilles et de se trouver également en position satellite [13]. D'autre part, les mésangioblastes, identifiés par l'équipe de Giulio Cossu, à l'Institut San Raffaele de Milan, qui sont également capables de participer à la régénération musculaire et qui ont fait l'objet d'un essai clinique de phase I-IIa [14].

### Conclusion

La relation entre les cellules souches musculaires interstitielles et les cellules satellites (Figure 2) reste une énigme à ce jour. Les premières sont capables de former du muscle *in vitro* ou *in vivo* après une étape *in vitro*, et sont pourtant incapables de suppléer à la disparition des secondes après une blessure massive. Il faudra sans doute affiner les modèles d'étude, en particulier les modèles lésionnels chez la souris. De nouvelles technologies comme le CyTOF permettront d'affiner nos connaissances sur les populations cellulaires en présence dans le muscle adulte et d'en déduire des interactions et/ou des hiérarchies. Cette technique permet d'étudier individuellement les cellules selon une cinquantaine de marqueurs qu'elles expriment à leur surface, qualitativement et quantitativement. Nul doute que de nouvelles sous-populations satellites et non-satellites seront identifiées dans un futur proche. Leurs propriétés pourront être étudiées grâce aux outils toujours plus efficaces de délétion génique dans un type cellulaire donné, et à un moment donné (délétion spécifique et inducible). On pourra ainsi distinguer les populations ayant réellement des propriétés myogéniques intrinsèques des cellules qui offrent un environnement propice aux cellules myogéniques pour permettre la régénération musculaire. En effet, la recherche sur les cellules souches intéresse également les pathologies musculaires. Des travaux récents de l'équipe de Michael Rudnicki ont montré que les cellules satellites déficientes pour la dystrophine montrent une altération dans le processus d'auto-renouvellement [15]. Si

l'impact de ce phénomène n'a pas encore été évalué et si la myopathie de Duchenne reste en premier lieu une pathologie touchant la myofibre, des altérations de l'homéostasie des cellules satellites participent probablement à l'aggravation de la maladie.

### Satellite cells and muscle stem cells

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 1961 ; 9 : 493-5.
2. Yoshida N, Yoshida S, Koishi K, *et al.* Cell heterogeneity upon myogenic differentiation: down-regulation of MyoD and Myf-5 generates reserve cells. *J Cell Sci* 1998 ; 111 : 769-79.
3. Friday BB and Pavlath GK. A calcineurin- and NFAT-dependent pathway regulates Myf5 gene expression in skeletal muscle reserve cells. *J Cell Sci* 2001 ; 114 : 303-10.
4. Seale P, Sabourin LA, Giris-Gabardo A. *et al.* Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000 ; 102 : 777-86.
5. Zammit PS, Golding JP, Nagata Y, *et al.* Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? *J Cell Biol* 2004 ; 166 : 347-57.
6. Collins CA, Olsen I, Zammit PS, *et al.* Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 2005 ; 122 : 289-301.
7. Lepper C, Partridge TA, Fan CM. An absolute requirement for Pax7-positive satellite cells in acute injury-induced skeletal muscle regeneration. *Development* 2011 ; 138 : 3639-46.
8. Murphy MM, Lawson JA, Mathew SJ, *et al.* Satellite cells, connective tissue fibroblasts and their interactions are crucial for muscle regeneration. *Development* 2011 ; 138 : 3625-37.
9. Sambasivan R, Yao R, Kissenpfennig A, *et al.* Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration. *Development* 2011 ; 138 : 3647-56.
10. Kuang S, Kuroda K, Le Grand F, Rudnicki MA. Asymmetric self-renewal and commitment of satellite stem cells in muscle. *Cell* 2007 ; 129 : 999-1010.
11. Rocheteau P, Gayraud-Morel B, Siegl-Cachedenier I, *et al.* A subpopulation of adult skeletal muscle stem cells retains all template DNA strands after cell division. *Cell* 2012 ; 148 : 112-25.
12. Garcia-Prat L, Martinez-Vicente M, Perdiguero E, *et al.* Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature* 2016 ; 529 : 37-42.
13. Rouger K, Larcher T, Dubreil L, *et al.* Systemic delivery of allogenic muscle stem cells induces long-term muscle repair and clinical efficacy in Duchenne muscular dystrophy dogs. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 2501-18.
14. Cossu G, Previtali SC, Napolitano S, *et al.* Intra-arterial transplantation of HLA-matched donor mesoangioblasts in Duchenne muscular dystrophy. *EMBO Mol Med* 2015 ; 7 : 1513-28.
15. Dumont NA, Wang YX, von Maltzahn J, *et al.* Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1455-63.



## Bulletin d'adhésion 2018

NOM/Prénom : .....

Clinique                       Fondamentale                       Autre fonction

Adresse : .....

Code Postal : ..... Ville : .....

E-mail : .....

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

Membre titulaire : 40 €

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

#### RÈGLEMENT

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

J'effectue un virement bancaire de 40 € (RIB de la SFM à demander à Rémi Mounier)

#### A RETOURNER A :

[remi.mounier@univ-lyon1.fr](mailto:remi.mounier@univ-lyon1.fr)

ou

Rémi MOUNIER – Trésorier de la SFM

CR HDR CNRS – UMR CNRS 5534

Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire

Université Claude Bernard Lyon 1

Bâtiment Gregor Mendel – 2<sup>e</sup> étage

16 Rue Raphaël Dubois

F-69622 Villeurbanne Cedex

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

# Un cas de myopathie myofibrillaire infantile dû à une mutation dans le gène *FLNC*

Alexandre Janin, Véronique Manel, Gilles Millat, Nathalie Streichenberger

**Les myopathies myofibrillaires sont un groupe de pathologies cliniquement et génétiquement hétérogènes mais partageant des caractéristiques histologiques communes. On retrouve au niveau du muscle des modifications de la structure des myofibrilles associées à une accumulation intracellulaire de protéines. Les manifestations cliniques sont variables d'un individu à l'autre mais marquées par une faiblesse musculaire généralement lentement progressive. À l'heure actuelle, neuf gènes codant des protéines faisant partie de la strie Z ont été identifiés à ce jour comme responsables de myopathie fibrillaire.**

## Observation

L'enfant F, née en 2010, est la cadette d'une fratrie de quatre enfants issus de parents cousins germains. Elle est née à 37 semaines d'aménorrhée d'une grossesse de déroulement normal.

À la naissance, la jeune F a présenté une hypotonie congénitale. Au cours du premier mois de vie, des troubles de la succion et de la déglutition ont été mis en évidence.

Elle a développé, à 10 mois, une déformation du rachis cervical. Elle acquiert la marche à l'âge de 18 mois avec un pied droit en rotation interne. Progressivement, sont apparues des malformations des articulations associées à un cou court et raide. Une scoliose thoraco-lombaire maligne s'installe progressivement combinée à une rigidité des ceintures pelvienne et scapulaire. Elle présente également une déformation asymétrique des pieds avec un *varus adductus* de l'avant pied droit. Une atrophie musculaire au niveau du membre inférieur (cuisse et mollet) associée à une hyporéflexie ont été mises en évidence. Elle peut lever les bras à l'horizontale mais pour une durée limitée, témoin d'une faiblesse musculaire proximale. La petite F se plaint également de difficultés à écrire. Le passage de la position assise à la position debout nécessite l'aide de ses mains avec un signe de Gowers positif. Son temps de marche est réduit et inférieur à dix minutes. L'atteinte faciale se limite à une asymétrie palpébrale associée à une légère inclinaison de sa tête sur la gauche. Elle présente également des apnées du sommeil nécessitant une ventilation nocturne non invasive. Une cardiomyopathie hypertrophique peu symptomatique, associée à une communication

interventriculaire trabéculée apicale de type I, ont été détectées. L'absence de troubles du rythme associé est objectivée par un holter ECG à l'occasion d'un épisode de palpitations (*Figure 1*).

L'exploration paraclinique a mis en évidence une activité sérique de la créatine kinase élevée à 473 UI/L (valeurs usuelles < 170 UI/L). Les IRM médullaire et cérébrale sont normales. L'IRM musculaire montre une infiltration adipeuse prédominante au niveau des membres inférieurs avec un aspect laminé, surtout au niveau des mollets.

Une biopsie musculaire a été effectuée dans le quadriceps gauche. Elle montrait des fibres de type I et II hypertrophiées avec des corps intra-myofibrillaires et une prédominance de fibres de type I associée à de nombreuses fibres de type II atrophiques révélées par la réaction ATPase 4.63. La coloration PAS confirmait la composition non glycogénique de ces agrégats et la coloration à la phosphatase acide montrait une augmentation de l'activité lysosomale autour de ces corps. Aucune spécificité de fibres de ces agrégats n'était retrouvée (*Figure 2*). Les immunohistochimies standard et l'étude en *Western-blot* des protéines habituellement impliquées dans les dystrophies musculaires sont normales. L'étude en microscopie électronique n'a pas permis de mettre en évidence de dépôt caractéristique. L'expression du collagène 6 dans le muscle et dans les fibroblastes cutanés est normale. L'étude de la glycogénolyse et de la glycolyse ne montrent pas d'anomalies. Enfin, l'aspect réducteur des agrégats au trichrome de Gomori a d'abord orienté le diagnostic vers une myopathie à corps réducteurs. Dans le but de mettre

**Alexandre Janin**  
**Gilles Millat**  
Laboratoire  
de Cardiogénétique  
Moléculaire, Centre  
de Biologie et Pathologie  
Est, Bron, France  
Institut NeuroMyoGène,  
CNRS UMR 5310, Inserm  
U1217, Université  
Lyon 1, Lyon, France  
**Véronique Manel**  
Service d'Épileptologie  
Clinique, des Troubles  
du Sommeil  
et de Neurologie  
Fonctionnelle de l'Enfant,  
Hôpital Femme Mère  
Enfant, Hospices Civils  
de Lyon, France  
**Nathalie**  
**Streichenberger**  
Institut NeuroMyoGène,  
CNRS UMR 5310, Inserm  
U1217, Université  
Lyon 1, Lyon, France  
Service de  
Neuropathologie, Centre  
de Biologie et Pathologie  
Est, Hospices Civils  
de Lyon, France  
**Contact**  
alexandre.janin01@  
chu-lyon.fr

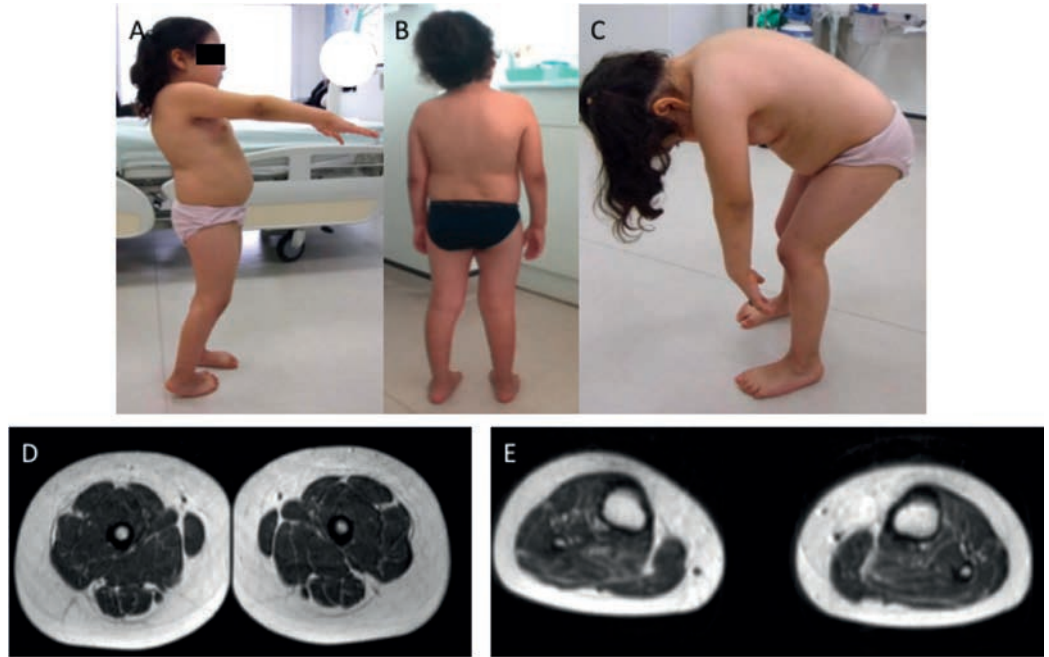


Figure 1 Photographies (A-C) et IRM des cuisses (D) et des mollets (E) de la jeune F témoignant de l'atteinte musculaire.

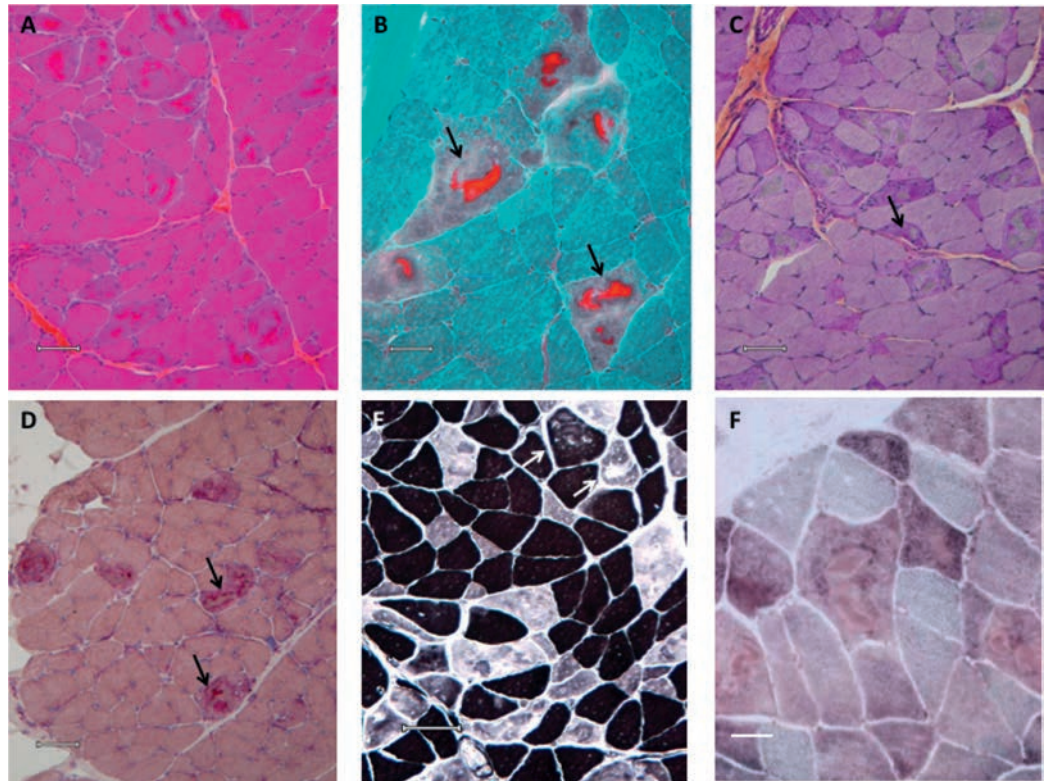


Figure 2 Examen histologique de la biopsie musculaire. La coloration HES (A) et le trichrome de Gomori (B) montrent d'importants agrégats réducteurs dans les fibres. (C) La coloration PAS témoigne de leur composition non glycogénique. (D) La coloration par la phosphatase acide montre une activité lysosomale augmentée autour des agrégats. (E) L'ATPase 4.63 montre que les agrégats sont présents autant dans les deux types de fibres. (F) Le marquage à la ménadione montre que ces agrégats ne sont pas réducteurs, ce qui est en faveur du diagnostic de myopathie myofibrillaire.



en évidence une cause moléculaire à ce premier diagnostic de myopathie à corps réducteurs, un séquençage ciblé par la méthode de Sanger des gènes *FHL1*, *RYR1* et *LMNA* a été effectué. Cependant, aucune variation pathogène ou probablement pathogène n'a pu être mise en évidence. Le marquage à la ménadione effectué afin d'objectiver le caractère réducteur des corps identifiés s'est révélé négatif. Le diagnostic de « myopathie à corps réducteurs » a alors été remis en cause et celui de « myopathie myofibrillaire » a été retenu (Figure 2).

Ainsi, afin de compléter le bilan génétique et parce que la jeune F souffre désormais d'une cardiomyopathie hypertrophique, une exploration moléculaire basée sur l'étude de 48 gènes impliqués dans les cardiomyopathies par séquençage à haut débit a été effectuée [1]. Parmi les variants génomiques identifiés, seule une variation faux-sens présente à l'état hétérozygote dans le gène *FLNC*, codant la filamine C, pouvait être considérée comme variant probablement pathogène. Selon les recommandations de l'*American College of Medical Genetics* [2], aucun autre variant pathogène ou probablement pathogène n'a été identifié, bien que la consanguinité parentale nous orientait au départ plutôt vers une pathologie autosomique récessive. Ce variant (p.Gly1168Asp, NM\_001458.4:c.3503G>A), confirmé par séquençage selon la méthode de Sanger, aboutit à un changement d'acide aminé dans le dixième domaine *immunoglobulin-like* de la protéine. Il n'a pas été rapporté (mars 2018) dans la base de données « contrôles » telles que GnomAD. Il n'a également pas

été identifié au sein de notre cohorte de 721 patients souffrant de cardiomyopathies hypertrophiques et étudiés avec le même panel de gènes. L'acide aminé concerné est très conservé à travers les espèces. Les différents algorithmes *in silico* utilisés (AlignGVGD, PolyPhen-2, Mutation Taster, SIFT et UMD-predictor) pour mieux évaluer le caractère pathogène de cette nouvelle variation concluent tous à un effet délétère sur la fonction de la protéine. Dans le but de mieux appréhender son éventuel caractère pathogène, une étude de ségrégation dans la famille a été effectuée. La présence de la variation a été testée chez tous les membres de la famille ayant accepté l'exploration. Aucun des parents du cas index, qui sont tous les deux sains, ne porte la variation. Ceci suggère que la variation identifiée chez la jeune F est une variation *de novo*.

Un immunomarquage de la filamine C a été effectué sur des coupes transversales de quadriceps pour conclure sur la nature des agrégats observés dans les fibres musculaires. Cette expérience a permis de mettre en évidence des agrégats de filamine C dans les fibres musculaires du cas index, agrégats absents de coupes transversales effectuées chez un témoin sain (Figure 3).

### Commentaire

Le concept de « myopathie myofibrillaire » (MFM) a été proposé en 1996 par A. Engel comme un groupe de pathologies partageant des caractéristiques histologiques communes telles que l'accumulation intra-sarcoplasmique de protéines, l'expression

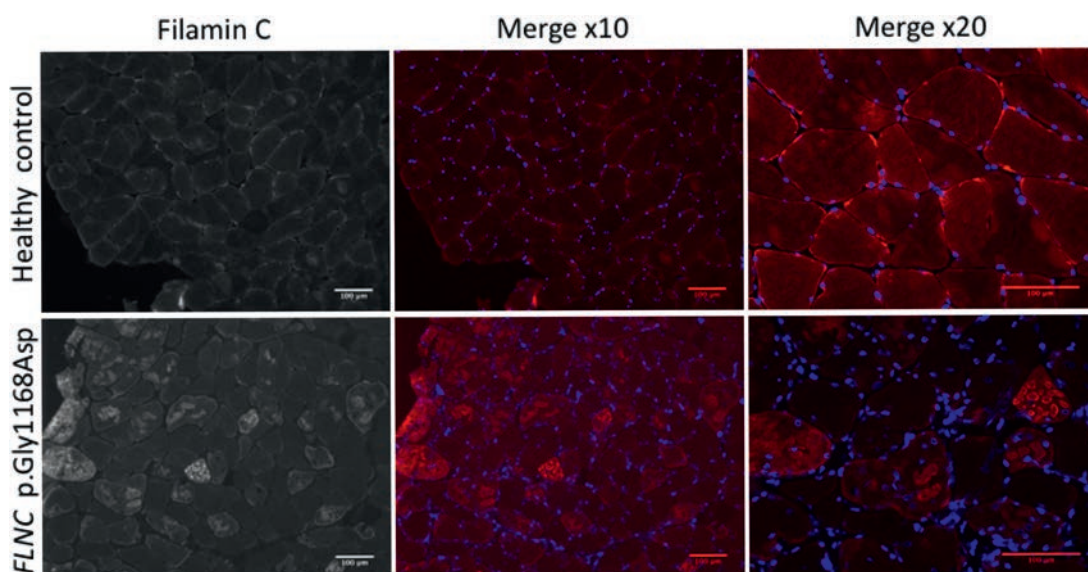


Figure 3

L'immunofluorescence montre de larges agrégats de filamine C dans les fibres musculaires.

ectopique de protéines (dont la plupart sont des constituants de la strie Z), la présence de vacuoles ou encore la désorganisation du réseau entre les myofibrilles [3]. Jusqu'à présent, neuf gènes principaux sont classiquement responsables de MFM : *DES*, *CRYAB*, *LDB3/ZASP*, *MYOT*, *BAG3*, *FHL1*, *TTN*, *ACTA1* et *FLNC*.

Comme le montre cette observation, et conformément à la littérature, le diagnostic repose sur la biopsie musculaire. Les caractéristiques histologiques, quelle que soit la cause moléculaire, regroupent la présence de dépôts granuleux ou amorphes de taille et contour variables au trichrome, des foyers avec une réduction voire une perte d'activité enzymatique oxydante, la présence de vacuoles, des anomalies compatibles avec une origine neurogène telles que des groupes de fibres atrophiques et enfin l'expression ectopique de protéines dont la plupart sont normalement associées aux stries Z (desmine,  $\alpha$ B-cristalline, myotiline ou filamine C). La microscopie électronique est également une aide précieuse pour le diagnostic car elle permet de mettre en évidence la désorganisation myofibrillaire et l'accumulation focale de protéines dégradées. L'ensemble de ces anomalies histologiques, bien que non spécifiques, permet de poser le diagnostic de MFM [4]. Cependant, les anomalies associées aux MFM étant focales, une première biopsie peut s'avérer négative ou peu contributive, et une seconde peut alors être nécessaire.

Comme le montre ce cas, des études immunohistochimiques sont des outils sensibles permettant de mettre en évidence l'agrégation protéique sur la biopsie musculaire [4].

Le premier cas de MFM due à une mutation faux-sens dans le gène *FLNC* a été rapporté en 2005 [5]. Habituellement, les MFM par mutation dans le gène codant la filamine C sont associées au départ à une faiblesse musculaire touchant surtout les muscles proximaux et débutant entre la quatrième et la cinquième décennie [6, 7]. Ensuite, la plupart des patients développent une faiblesse musculaire des muscles distaux et proximaux des membres supérieurs et inférieurs pouvant conduire à la perte de la marche. Une atteinte des muscles respiratoires, nécessitant une ventilation nocturne, est également retrouvée dans l'évolution de la pathologie. Une atteinte cardiaque, de type troubles de la

conduction, hypertrophie du ventricule gauche ou troubles diastoliques, est associée chez environ 30 % des patients [7]. Sur le plan paraclinique, une augmentation de l'activité créatinine kinase jusqu'à 10 fois la valeur usuelle supérieure peut être retrouvée.

Nous rapportons ici, à notre connaissance, le premier cas de myopathie myofibrillaire débutant dès la petite enfance et associée à une mutation dans le gène *FLNC*. Ce cas illustre d'abord l'intérêt d'une collaboration étroite entre les équipes du service clinique, du laboratoire d'anatomopathologie et du laboratoire de biologie moléculaire pour le diagnostic des pathologies musculaires. Il montre également une nouvelle fois l'utilité du séquençage à haut débit pour explorer rapidement un nombre important de gènes de manière rapide et augmenter ainsi le nombre de patients avec un diagnostic moléculaire positif.

### Infantile onset myofibrillar myopathy as a new phenotype of Filamin C mutation

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier le Dr Carole Chevenet (CHU Clermont-Ferrand) pour son aide pour la réalisation du marquage à la ménadione ainsi que Tissu Tumorotech Est.

#### RÉFÉRENCES

1. Chanavat V, Janin A, Millat G. A fast and cost-effective molecular diagnostic tool for genetic diseases involved in sudden cardiac death. *Clin Chim Acta* 2016 ; 453 : 80-5.
2. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory quality assurance committee, standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015 ; 17 : 405-24.
3. Nakano S, Engel AG, Waclawik AJ, et al. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996 ; 55 : 549-62.
4. Schröder R, Schoser B. Myofibrillar myopathies: a clinical and myopathological guide. *Brain Pathol* 2009 ; 19 : 483-92.
5. Vorgerd M, van der Ven PFM, Bruchertseifer V, et al. A Mutation in the dimerization domain of filamin C causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet* 2005 ; 77 : 297-304.
6. Kley RA, Hellenbroich Y, van der Ven PFM, et al. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. *Brain J Neurol* 2007 ; 130 : 3250-64.
7. Fürst DO, Goldfarb LG, Kley RA, et al. Filamin C-related myopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013 ; 125 : 33-46.

# Les enjeux actuels de l'ETP pour les maladies neuromusculaires

Jean-Philippe Plançon

Les deux premiers plans nationaux maladies rares et la loi HPST, aidés dans leur mise en œuvre par les associations de patients, offrent une place singulière à l'éducation thérapeutique, un sujet dont les filières de santé se saisissent aujourd'hui pleinement. Répondant à la nécessité de mener une réflexion commune dans le domaine des maladies neuromusculaires (MNM), plus de 60 professionnels de santé, médecins, paramédicaux et représentants associatifs s'étaient donnés rendez-vous le 6 novembre 2017 à l'Institut de Myologie pour la première réunion organisée par la Filière maladies neuromusculaires rares FILNEMUS sur le thème de l'éducation thérapeutique du patient (ETP).



Atelier-ETP collectif mené à destination de personnes atteintes de neuropathies périphériques rares (© photo AFNP).

## Jean-Philippe Plançon

ERN-Euro-NMD  
Education Board co-chair ;  
Président de l'Alliance Française des Associations de patients atteints de Neuropathies Périphériques rares (AFANP) ; Membre du comité de coordination FILNEMUS.  
Patient-expert formé à l'ETP et à la coordination de programme, Paris, France

**Contact**  
jean-philippe.plancon@neuropathies-peripheriques.org

Rattachée à la filière maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI<sup>2</sup>R, Sandrine Morel-Dubois, médecin spécialisée en médecine interne au CHRU de Lille a présenté les résultats d'une enquête destinée à faire un état des lieux sur la question de l'ETP et diffusée *via* la filière et ses associations de patients. Sur les 296 malades ayant répondu, 35 % ne connaissaient pas le terme ETP et parmi ceux déjà éclairés sur le sujet, seuls 7 % indiquaient avoir intégré un programme dédié à leur pathologie, l'éloignement géographique du lieu de formation étant le principal motif de non intégration. Plus de 72 % des malades interrogés ayant indiqué leur intérêt à participer à un programme « à distance », utilisant les nouvelles technologies de l'information

et de la communication (visioconférences, téléconférences...).

Pour agir de manière pertinente, un programme d'ETP doit être centré sur le malade et reposer sur ses attentes.

Alain Créange PU-PH, neurologue à l'hôpital Henri Mondor de Créteil et président du réseau de santé Ile-de-France SINDEFI, a présenté les résultats d'un questionnaire destiné à identifier les besoins d'ETP pour les patients atteints de neuropathies périphériques inflammatoires chroniques. Réalisé par SINDEFI, en partenariat avec l'Association Française contre les Neuropathies Périphériques, l'enquête (n = 78 ; 74 malades et 4 aidants) a mis en évidence des résultats très comparables à ceux présentés par FAI<sup>2</sup>R.

Les malades attendent d'un programme ETP qu'il leur permette de mieux connaître leur maladie, de mieux gérer leurs symptômes, de pouvoir faire face à un problème inattendu, de mieux comprendre leurs traitements, ou encore de mieux appréhender les retentissements socio-professionnels et familiaux. Ces éléments ont justifié la mise en œuvre d'ateliers spécifiques proposés au sein d'un projet pilote qui va se prolonger au sein d'un programme déposé auprès de l'ARS.

De nombreux malades ou aidants ont acquis avec le temps une expérience unique, de solides connaissances, compétences et habiletés qui peuvent être très utiles à d'autres patients et aux équipes soignantes. Jean-Philippe Plançon, responsable associatif (AFANP) est venu évoquer le « profil-type » et la place privilégiée du patient-expert au sein de l'équipe pluridisciplinaire en charge d'un projet ETP, gage de richesse et de pertinence dans l'élaboration et la mise en œuvre d'un programme spécifique.

Marie-Christine Jean, Directrice de l'inter-région Nord de l'AFM-Téléthon a évoqué l'existence d'ateliers qui fonctionnent en « mode ETP » (*i.e.* qui utilisent les mêmes outils de communication et d'évaluation). Ces ateliers sont proposés sur mesure, en fonction de thématiques qui intéressent le malade (*e.g.* choisir son aide humaine, se projeter dans l'avenir, se préparer à l'urgence...). Chaque intervenant « référent parcours santé » de l'association disposant de la formation (40 heures) obligatoire.

Certains programmes ETP dans le champ des maladies neuromusculaires sont déjà rodés. C'est le cas d'édAMYL, élaboré par le centre de référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF) de l'hôpital Bicêtre. Depuis 2013 sont mis en place de manière régulière des ateliers individuels et collectifs. Cécile Cauquil, neurologue impliquée dans le projet, a évoqué les freins et les leviers à la mise en œuvre de ce programme et notamment, la difficulté à garder le rythme dans la mise en œuvre des ateliers, le problème du recrutement des patients, l'intérêt de dupliquer des programmes qui fonctionnent ou encore la nécessaire reconnaissance des intervenants.

Au regard des difficultés de mise en œuvre dans les MNM, plusieurs pistes de réflexions ont été

évoquées : la rémunération des paramédicaux, la gestion de la ressource humaine et l'implication des associations de patients, la priorisation des *programmes maladies rares* auprès des ARS et d'aides humaines pour la rédaction des dossiers, le rôle des filières et d'une coordination interfilières disposant de représentants ETP identifiés. Enfin, la télé-éducation (plébiscitée rappelons-le par près de 3/4 des malades interrogés dans l'enquête FAI<sup>2</sup>R) reste une voie à développer.

L'intérêt de l'ETP pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies neuromusculaires ne fait aucun doute. En revanche, sa mise en œuvre effective, durable et généralisée tiendra probablement à la fois aux capacités qu'auront les professionnels à intégrer ce soin dans leurs pratiques et aux moyens que les autorités de santé consentiront à donner vraiment. Là encore, il ne pourra s'agir que d'un travail d'équipe...

### The current stakes of PTE for neuromuscular diseases

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### Glossaire

AFANP : Alliance française des associations de patients atteints de neuropathies périphériques rares

AFM : Association française contre les myopathies

ARS : Agence régionale de santé

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

édAMYL : Programme d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'amyloses

ERN-EURO-NMD : Réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires

ETP : Éducation thérapeutique du patient

FAI<sup>2</sup>R : Filière maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares

FILNEMUS : Filière maladies neuromusculaires rares

MNM : Maladies neuromusculaires

HPST : Hôpital, patients, santé, territoires (loi de santé - 2009)

SINDEFI : Réseau sclérose en plaques et maladies inflammatoires du système nerveux Île-de-France

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie  
sur les sites de :

la Société Française de Myologie

[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)



# Compensation du membre supérieur : des besoins non satisfaits dans les maladies neuromusculaires

Karima Ahnache

Une journée consacrée à la perte de fonction motrice du membre supérieur dans les maladies neuromusculaires a été organisée le 14 novembre 2017 par l'AFM-Téléthon, en collaboration avec Filnemus, la filière de santé des maladies neuromusculaires. Cliniciens, industriels, scientifiques et personnes concernées ont pu témoigner de l'importance d'une reconnaissance et d'une prise en charge adaptée dans l'objectif d'une amélioration de la qualité de vie de la personne.

## Le contexte

Les membres supérieurs (épaules, bras, avant-bras et mains) permettent la réalisation de nombreux actes de la vie quotidienne tels que les gestes courants destinés à satisfaire les besoins fondamentaux, physiologiques et relationnels.

Dans les maladies neuromusculaires, la perte de motricité des épaules, des bras ou des mains va compliquer la réalisation de ces gestes quotidiens.

De ce fait, ces difficultés motrices des membres supérieurs vont avoir un impact important sur la préservation de l'autonomie de la personne et sur sa qualité de vie. Plusieurs activités peuvent être impactées : nutrition, soins, hygiène, communication, déplacements, vie relationnelle et sociale, vie professionnelle.

## De la manifestation des premiers signes à l'identification des besoins

Les atteintes du membre supérieur se manifestent de différentes manières, selon la nature et l'importance des déficiences, la compensation n'est donc pas la même. Elle peut être : figée ou évolutive, distale vers proximale, proximale vers distale, d'évolution lente ou rapide, grave et/ou invalidante...

Elle se manifeste par une hypotonie, une dystrophie, des douleurs, une atrophie musculaire, une intolérance à l'effort ou une fatigabilité... Le plus souvent, le déficit part de la racine du membre vers



**Karima Ahnache**  
Pôle Aides Techniques  
Innovation  
Direction Actions Auprès  
des Familles  
AFM-Téléthon, Évry,  
France

**Contact**  
kahnache@  
afm-telethon.fr

son extrémité. Il ne faut cependant pas négliger le déficit à point de départ distal.

Pour compenser les situations de handicap liées aux déficits du membre supérieur, plusieurs options sont envisageables : la chirurgie et la rééducation, le concours d'une aide humaine, une aide technique. Les situations de handicap peuvent être innées, acquises et/ou acquises par le vieillissement. Ces situations introduisent la notion de technologie de prévention (pour limiter le vieillissement précoce par exemple).

De ces situations de handicap découlent trois sortes de besoins spécifiques au membre supérieur :

- besoin de manipuler les objets (bras embarqués, neuro-prothèses de stimulation),
- besoin d'accéder à l'objet : hauteur, volume, poids (bases mobiles à un ou deux bras),
- besoin d'accéder à l'objet et à l'information (les robots humanoïdes).

### Des dispositifs d'assistance multiples et variés

Une grande diversité d'aides techniques existent et sont disponibles sur le marché pour répondre aux besoins des malades [1].

On en distingue deux grandes catégories :

- *les dispositifs de compensation et d'assistance* : ce sont des aides techniques qui vont permettre à la personne ayant des capacités motrices résiduelles de pouvoir assister/compléter son mouvement en luttant contre la pesanteur. Les supports de bras mécaniques ou électriques sont conçus pour les personnes atteintes de déficiences musculaires : Top Help®, Darwing®, Sling® (Focal), Ayura®, Edero®, Neater Eater® (Ergodiffusion), iFloat® (Domodep) par exemple ;

- *les dispositifs de suppléance et de robotique* : ce sont des aides techniques qui vont effectuer le mouvement à la place de la personne et suppléer la fonction pour la personne ayant un déficit moteur acquis. Les aides techniques robotisées telles que le Jaco® (Kinova), iArm® (Domodep) ou les aides au repas telles que le Bestic® (Ergodiffusion), le Obi® (Ergodiffusion) vont permettre à la personne de retrouver son autonomie en reproduisant totalement le mouvement à sa place.

### Un constat

Une réflexion collective a été menée au sein de l'AFM-Téléthon entre différents intervenants : Pôle Aides Techniques Innovation, Direction des Actions Médicales, Direction des Affaires Publiques, et Services Régionaux, sur la base d'un constat opéré sur le terrain : bien que les produits existent et soient commercialisés, ils ne sont pas, peu ou mal connus

des utilisateurs, des professionnels de terrain, voire même des prescripteurs.

C'est un véritable cercle vicieux qui se dessine avec pour impact : un manque d'information et de connaissance des dispositifs de compensation et de suppléance du membre supérieur qui entraîne une absence de conseils et donc d'évaluations, de préconisation en vue d'obtenir une prescription et, pour finir, une complexité dans l'obtention des financements et donc d'achats de ces dispositifs par les personnes concernées.

### Objectifs du colloque

La réflexion et les travaux menés par l'AFM-Téléthon ces dernières années nous ont amené à proposer l'organisation du colloque « Compensation de la perte de fonctions du membre supérieur dans les maladies neuromusculaires », dont les objectifs principaux sont la sensibilisation et l'information aux professionnels de santé (médical, paramédical, social) intervenant auprès de nos malades :

- de la nécessité de la bonne prise en charge de ces atteintes fonctionnelles (par une identification des signes précurseurs le plus tôt possible),
- de l'importance de la prise en compte des répercussions fonctionnelles, psychologiques et sociales,
- de l'existence de dispositifs d'assistance et de suppléance commercialisés en France afin qu'ils soient prescrits (et remboursés à terme).

La première session a été consacrée au contexte dans lequel s'inscrit ce colloque avec les interventions de médecins et d'ergothérapeutes [2]. La deuxième session a été représentée par les personnes concernées elles-mêmes avec des témoignages, des réalisations, des histoires [3]. Enfin, la troisième session, très internationale, fait l'objet d'une présentation de deux études cliniques sur des dispositifs d'assistance, l'une menée en Italie, l'autre en Hollande, et un projet français de développement d'exosquelette du membre supérieur par les laboratoires d'ingénierie de Saint-Quentin-Versailles.

### Une priorité politique et stratégique de l'AFM-Téléthon

L'Association se soucie plus que jamais de la problématique de la compensation de la perte de fonction motrice des membres supérieurs dans les maladies neuromusculaires. Elle souhaite prioriser ses actions autour de l'accompagnement des personnes dans l'information, le conseil, l'évaluation, la préconisation et enfin la prescription des dispositifs d'assistance non connus ou mal connus des personnes concernées et des professionnels de santé (médecins MPR, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, autres).

Plusieurs objectifs opérationnels sont déjà identifiés :

- L'importance pour nos malades de pouvoir accéder à un large panel d'outils à la compensation ou à la suppléance (de l'aide technique la plus simple à l'aide technique la plus sophistiquée tels que les robots mono-tâches aux bras robotisés en passant par les divers supports de bras mécaniques et électriques) qui soient adaptés à leurs besoins et à un coût juste et maîtrisé, pour pouvoir être accessibles à tous.
- L'importance de promouvoir nos besoins en aides techniques auprès des industriels pour aller plus loin dans l'innovation/le développement de dispositifs d'assistance qui évoluent avec l'évolution de nos pathologies (= aides techniques adaptées aux difficultés rencontrées par les malades).
- L'importance de développer en France des études cliniques sur le sujet en complémentarité avec celles déjà menées en Europe et ailleurs dans le monde.
- La volonté de développer un cercle vertueux : information, prescription, financement et, si refus des organismes payeurs, recours nécessaire, afin que la mise à disposition des outils de compensation de la perte de fonction du membre supérieur deviennent aussi systématique que celle des fauteuils roulants électriques pour la compensation de la perte de la marche.

### Conclusion

Ce colloque qui a permis de réunir tous les acteurs impliqués dans la démarche d'acquisition d'une aide technique de compensation, est aujourd'hui suivi d'un plan d'action, mobilisant toutes les compétences : industriels, distributeurs, prescripteurs, financeurs, associations de patients et les personnes concernées elles-mêmes.

Comme le soulignait Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM-Téléthon lors de son discours

de bienvenue : « je suis sûre que ce colloque nous permettra de conclure sur une feuille de route nous permettant, avec des partenaires associatifs confrontés aux mêmes besoins, de sensibiliser et de faire agir dans une même dynamique tous les acteurs concernés par ce sujet hautement prioritaire pour nos malades et nos familles ».

L'enjeu majeur de cette feuille de route sera de permettre à chaque malade neuromusculaire, et plus largement à tout malade concerné par une maladie chronique évolutive invalidante, de disposer d'une solution de compensation des membres supérieurs adaptée à ses besoins, sans reste à charge.

### Upper limb function loss: the importance of meeting patients with neuromuscular disease's needs

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### REMERCIEMENTS

- À toutes les équipes AFM des différentes directions et Dr J. Andoni Urtizberea pour avoir contribué à l'organisation et à la préparation du colloque.
- Aux différents intervenants : Professeur Samer Al Fayad, Dr Alberto Antonietti, Dr Véronique Bombart, Professeur François Boyer, Mme Corinne Collignon, Dr Charles Fattal, Violaine Guy, Dr Mariska Janssen, Dr Guy Letellier, Samuel Pouplin.
- À Aurélie Martin, Benjamin Cornu, Sophie Tricoire et Capucine, sa petite fille.

#### RÉFÉRENCES

1. Mise à jour de 21 fiches « techniques produits » distribuées le jour de l'événement à l'ensemble des participants. Disponible en version numérique via le lien suivant : <https://www.afm-telathon.fr/aides-techniques-compensation-membre-superieur-101326>
2. Le parcours d'acquisition d'une aide technique : l'expertise des professionnels de santé (film diffusé lors de ce colloque) <https://www.afm-telathon.fr/actualites/compensation-membres-superieurs-urgence-priorite-pour-malades-105959>
3. Le Jaco de Benjamin (film diffusé lors de ce colloque) <https://www.afm-telathon.fr/actualites/compensation-membres-superieurs-urgence-priorite-pour-malades-105959>

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie  
sur les sites de :

la Société Française de Myologie  
[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS  
[www.filmemus.fr](http://www.filmemus.fr)



# E-santé : gadget ou réel espoir ?

Sylvie Marion, Sandrine Segovia-Kueny

**Les technologies numériques ont commencé d'étendre le champ des possibles pour les patients atteints d'une maladie neuromusculaire et leurs soignants. Du diagnostic à la prise en charge au long cours, la e-santé porte en elle le potentiel d'un puissant moteur d'amélioration du parcours de soins, mais aussi des pratiques et de l'organisation même du système de santé.**

Lancée en février dernier, la Stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022 fait du « virage numérique » un objectif prioritaire en France. Cette formulation laisse supposer que la route ne sera pas si rectiligne avant que patients et soignants puissent bénéficier pleinement des atouts de la e-santé, définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme l'utilisation des outils du numérique « au service du bien-être de la personne ». Ce bien-être est aujourd'hui mis à mal tout au long d'un parcours de soins qui, dans le champ des maladies neuromusculaires, s'apparente encore trop souvent à un parcours du combattant pour le patient et ses proches, mais aussi pour ses professionnels de santé. Les obstacles rencontrés tiennent aux spécificités de ces maladies rares, encore souvent mal connues, chroniques et nécessitant pour la plupart des soins lourds. Leur prise en charge optimale se veut multidisciplinaire et spécialisée, considérée à juste titre comme un « *gold standard* » [1, 2]. Elle repose sur un petit nombre d'experts hospitaliers,

bien souvent surchargés. Venir les consulter peut s'apparenter à un véritable périple pour des patients dont les difficultés de mobilité compliquent les déplacements. Et le parcours de soins de se transformer en ligne pointillée, semée de contacts ponctuels avec différents professionnels

de santé qui, aujourd'hui, n'ont pas toujours les moyens de coordonner leur action de façon simple et rapide.

## Un diagnostic pour chacun

Toutes ces caractéristiques sont autant d'obstacles que la transformation numérique pourrait contribuer à aplanir. Et cette (r)évolution commence dès l'étape diagnostique, bien souvent retardée de plusieurs

années voire de plusieurs décennies dans les maladies neuromusculaires. Cette errance représente une perte de chances pour le patient, tant en termes de conseil génétique que de soins. Il est encore plus préjudiciable lorsqu'un traitement médicamenteux précoce peut modifier le pronostic fonctionnel ou vital, à l'exemple de la corticothérapie dans la dystrophie musculaire de Duchenne, du nusinersen dans l'amyotrophie spinale, des traitements immunosuppresseurs pour les myopathies inflammatoires idiopathiques ou encore de l'enzymothérapie de substitution dans la maladie de Pompe. En quoi le virage numérique pourrait-il améliorer la situation et permettre d'atteindre l'objectif d'un « diagnostic pour tous » que s'est fixé l'AFM-Téléthon ? En premier lieu par une réduction des difficultés d'accès aux experts grâce au large déploiement de la télé-expertise, qui permet à un médecin de solliciter, à distance, l'avis d'un ou de plusieurs autres médecins « en raison de leurs formations ou de leurs compétences particulières » précise le Code de la santé publique (article R6316-1). Son utilité a été démontrée au travers de quelques initiatives, ponctuelles ou pérennes, nationales ou internationales [3]. La réduction (numérique) de l'errance diagnostique passe également par la possibilité pour les médecins spécialistes de se former à distance (*e-learning*), et pour les médecins généralistes d'accéder facilement sur le web à des informations utiles et de qualité. De telles informations existent aujourd'hui, mises en ligne sur les sites d'associations de patients, d'Orphanet et de centres de référence des maladies neuromusculaires, mais elles restent mal connues des généralistes et de ce fait peu consultées [4]. Hors les progrès attendus dans le champ du diagnostic moléculaire, la transformation numérique porte enfin des espoirs d'innovation en matière d'outils d'aide au diagnostic. Dans les maladies neuromusculaires, des études préliminaires ont par exemple été menées en Suisse sur l'analyse des mouvements de la marche, numérisés, pour réaliser un premier tri entre sujets sains, atteints d'une arthrite

### Un colloque dédié

Le 19 janvier 2018, le centre de référence des maladies neuromusculaires de Nice, l'*European Reference Networks*, la filière de santé maladies rares neuromusculaires Filmemus, la filière de santé sclérose latérale amyotrophique et maladies du neurone moteur Filslan, le CHU de Nice et l'AFM-Téléthon ont organisé à Nice la première Journée d'information sur la e-santé au service des maladies chroniques neuromusculaires et neurogénétiques.

#### Sylvie Marion

Département Myoinfo,  
Direction des Actions  
médicales, AFM-Téléthon,  
Évry, France

#### Sandrine Segovia-Kueny

Direction des Actions  
médicales, AFM-Téléthon,  
Évry, France

#### Contact

smarion@afm-telethon.fr



chronique juvénile et atteints d'une maladie neuromusculaire ou neurologique [5]. L'enjeu à terme, c'est de faire gagner du temps au médecin, et donc au patient. De même, une équipe espagnole a développé un outil numérique (*Rare disease discovery*) d'aide au diagnostic des maladies rares à partir des symptômes ressentis par le patient. Dédié aux médecins non experts, cet outil d'un diagnostic assisté par ordinateur a été appliqué à une cohorte de patients au diagnostic confirmé. Il s'est avéré avoir une précision diagnostique  $\geq 80\%$ , et une sensibilité  $\geq 99\%$  [6].

### Du patient passif à l'expert actif

Il a été développé à partir des données du portail Orphanet (<http://www.orpha.net>) qui est, comme de nombreuses ressources du web, librement accessible. Grâce aux technologies de l'information et de la communication, le patient et ses proches peuvent tout à la fois accéder à une forêt dense d'informations, contribuer à les produire et les partager. Il s'agit d'une avancée essentielle dans les pathologies neuromusculaires, dont l'extrême rareté isole. La grande dispersion géographique des patients rend difficile les interactions directes entre les personnes concernées. Les réseaux sociaux ont déjà contribué à réduire cet isolement en favorisant les échanges et le partage d'expérience, une forme d'interaction sociale à même d'améliorer la qualité de vie [7]. L'accès large à l'information, ainsi qu'à la formation *via* des MOOC (*massive open online course*) consacrés à la santé (sur l'histologie, la génétique...) donne au patient la possibilité de mieux comprendre sa maladie et ses traitements. Il peut ainsi devenir davantage acteur de sa prise en charge... quitte à faire le diagnostic lui-même, à l'exemple de l'Américaine Kim Goodsell. Elle se définit comme une « *DIY health hacker* » (*DIY pour do it yourself*)<sup>1</sup>. Ses médecins la disaient atteinte de deux maladies rares et indépendantes, l'une cardiaque, l'autre neuromusculaire (Charcot-Marie-Tooth). Kim Goodsell a trouvé elle-même l'origine génétique de cette association finalement non fortuite (gène *LMNA*). Elle se qualifie de « e-patient », avec un « e » comme *empower, equipped, engaged* et *enable*. Son exemple illustre un changement profond, impulsé par la transformation numérique et qui conduit au rééquilibrage des relations médecin-patient à l'aune d'une nouvelle ère : celle de la démocratie sanitaire, où le patient noue des relations vraiment collaboratives et plus égalitaires avec ses soignants. Grâce à l'accès à l'information, il gagne en autonomie et s'émancipe, avec l'envie de contrôler davantage les décisions et les actions qui concernent sa santé (*empowerment*) [8].

### Un suivi continu et coordonné

Qu'il soit devenu déjà expert ou pas encore, le patient doit pouvoir bénéficier d'un parcours de soins plus simple et sans rupture. Dans les maladies neuromusculaires peut-être plus qu'ailleurs, ce parcours implique un grand nombre de professionnels de la sphère médicale, paramédicale et sociale. Cette multiplicité d'acteurs devrait pouvoir échanger de façon rapide et sécurisée en toutes circonstances, urgences comprises. Qu'en est-il aujourd'hui ? Près de la moitié des patients atteints d'une maladie rare jugent le relais entre l'hôpital et leur médecin non satisfaisant, et 90 % estiment que les professionnels médicaux et paramédicaux de ville ont une connaissance insuffisante de leur pathologie [9]. Combien sont-ils à pouvoir prendre leur rendez-vous en ligne, ce qui leur ferait gagner du temps, ainsi qu'à leurs soignants ? Combien sont-ils à pouvoir échanger, ne serait-ce que par mail, avec chacun de leurs professionnels de santé, si ce n'est pour faire renouveler une ordonnance, du moins pour obtenir un conseil ou transmettre des résultats ? Combien ont un dossier médical électronique vraiment partagé ? Seuls 59 % des États européens membres de l'OMS indiquent avoir créé un système national de dossier médical électronique [10], mais rien ne dit qu'il s'avèrera interopérable d'un pays à l'autre. En France, et en dépit du projet de dossier médical partagé (DMP) engagé dès 2004, le dossier patient se conjugue encore au pluriel, constitué d'un ou plusieurs dossiers numérisés, propre(s) à un médecin, à un hôpital ou à un groupe hospitalier dans le meilleur des cas, et de plusieurs dossiers papier surchargés au fil des consultations et des examens, nombreux dans les maladies neuromusculaires.

### La cible du zéro papier

Il pourrait s'y substituer un carnet de santé numérique unique, porteur des données médicales et paramédicales, mais aussi de données informatives sur la pathologie du patient et sur la conduite à tenir en cas d'urgence, partagé entre le malade et les différents acteurs qui participent à sa prise en charge, à l'hôpital comme en ville. Il pourrait s'y ajouter une messagerie sécurisée qui permette des échanges en temps réel entre professionnels de santé et avec le patient. Ces évolutions seraient synonymes de temps gagné avec, pour les professionnels de santé, la fin des heures passées à téléphoner, envoyer de mails ou rédiger des courriers pour envoyer leurs comptes-rendus ou demander des informations et des avis. Le temps ainsi libéré pourrait être consacré à des activités à plus forte valeur ajoutée, cliniques et/ou de recherche. Ces évolutions seraient également synonymes de gains en termes de qualité et

#### NOTES

<sup>1</sup> À voir sur <https://www.facebook.com/people/Kim-Goodsell/10001035952>

de sécurité des soins, grâce à une coordination optimale. La dématérialisation du dossier pourrait s'accompagner de celle des prescriptions, pour plus de simplicité et de sécurité. À ce jour, la France fait partie des cinq derniers pays de l'Union Européenne où la prescription médicale électronique sécurisée des médicaments et des dispositifs médicaux n'est pas déployée. En Espagne, 84 % des ordonnances sont déjà sous format électronique [11].

### À distance, mais plus rapproché

Combiner la dématérialisation des prescriptions et des dossiers, à la « dématérialisation » des soignants et des patients, *via* la télé-médecine, c'est réunir les conditions d'une organisation des soins revisitée. Mieux coordonnée, plus efficiente et moins hospitalo-centrée, elle pourra s'appuyer sur un réseau d'acteurs connectés organisé autour du patient. Nombre de patients atteints d'une maladie neuromusculaire vivent loin des consultations pluridisciplinaires. Souvent dépendants de leur(s) aidant(s) pour les transports, ils consacrent fréquemment aujourd'hui une journée entière, voire plusieurs jours à leurs consultations de suivi et à leurs bilans dans leur centre expert, au risque d'être « perdu de vue » à terme [2]. La télé-médecine permet au contraire de prendre soin du patient au plus près de son lieu de vie (domicile, cabinets médicaux et établissements de santé de proximité). Cette évolution est au diapason d'une autre priorité nationale en France : la poursuite du « virage ambulatoire » avec le développement d'alternatives à l'hospitalisation conventionnelle. Définie par le Code de la santé publique comme « une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication », la télé-médecine présente des atouts indéniables pour les patients : améliorer en tout point du territoire l'accès aux soins, en particulier à des compétences spécialisées, faciliter le maintien à domicile, supprimer les transports superflus, éviter les hospitalisations inutiles et *in fine* améliorer la qualité de vie. Du côté des médecins, la télé-médecine favorise les transferts de connaissances et de savoir-faire des experts vers les spécialistes et les généralistes, ainsi que la délégation d'actes ou de procédures vers, notamment, les infirmiers [11, 12].

### Des pratiques et des preuves

Concrètement, la prise en charge des patients atteints d'une maladie neuromusculaire pourrait bénéficier de trois types de pratiques : la télé-expertise encore une fois, la téléconsultation et la

télesurveillance. Les télé-réunions de consultations pluridisciplinaires (RCP) s'inscrivent dans l'objectif de la télé-expertise. Depuis octobre 2017, la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R) organise des RCP hebdomadaires, et nationales, sous forme de web-conférences grâce à un outil développé pour la cancérologie et adapté aux maladies rares. Toutes les six semaines, ces web-RCP sont dédiées aux myopathies inflammatoires et copilotées par la filière de santé maladies rares neuromusculaires (Filnemus). Quant aux téléconsultations, elles pourraient être organisées entre centres de référence des maladies neuromusculaires et structures locales (établissement de santé, cabinet médical), voire entre centre de référence et domicile du patient. Enfin, la télé-surveillance (ou télésuivi) du patient à domicile s'appuie sur l'utilisation de capteurs connectés, qui transmettent de façon sécurisée les données collectées (ventilation, dispositifs cardiaques implantables...) aux soignants localisés à distance. Les études d'impacts de la télé-médecine sont encore rares dans le champ des maladies neuromusculaires, et elles portent souvent sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA) où le télésuivi, couplé ou non à des téléconsultations, a démontré son efficacité [12-14]. Dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD), une étude a été menée en Italie chez quatre frères et sœurs touchés par une forme sévère de la maladie, sous ventilation non invasive (VNI) et vivant en zone rurale. Ils ont bénéficié six mois durant de vidéo-consultations quotidiennes (kinésithérapie respiratoire, soutien psychologique, évaluation neurologique et pneumologique, *coaching* infirmier) et de la télé-surveillance de trois paramètres : saturation en oxygène, pression artérielle et fréquence cardiaque. Ce dispositif s'est avéré efficace, avec une réduction des hospitalisations pour bilan, mais aussi des hospitalisations pour décompensation respiratoire car il a permis de détecter des altérations subcliniques [15]. En Espagne, un programme associant télésuivi (saturation en oxygène, pression artérielle, électrocardiogramme) et téléconsultations a été proposé à trois patients insuffisants respiratoires chroniques sous ventilation au long cours, atteints pour l'un d'une SLA, pour l'autre d'une myopathie de Duchenne et pour le troisième d'une FSHD, avec là encore une baisse du nombre d'admissions et de consultations hospitalières, et de bons scores de satisfaction des patients [16].

## Vues d'Europe

Le développement de la télémédecine sur le continent européen demeure très inégal, et concentré sur les maladies les plus fréquentes (diabète, BPCO, insuffisance cardiaque...) [17]. Près de quatre pays européens membres de l'OMS sur 10 n'ont pas encore élaboré de politique ou de stratégie dédiée [10]. En France, la pratique demeure marginale. Les actes de télémédecine, menés jusqu'ici dans le cadre d'expérimentations, représentent 0,3 % seulement des actes et consultations externes annuels des établissements de santé [11]. Les choses pourraient changer. Dix ans après sa reconnaissance officielle dans le droit français, la télémédecine fait en effet son retour dans la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2018, qui ouvre la voie au financement des actes de téléconsultation et de téléexpertise, les actes de télésurveillance restant en revanche dans un cadre expérimental. Des négociations tarifaires ont débuté en février dernier entre l'Assurance maladie et les médecins libéraux.

## C'est déjà demain

Dans la perspective d'une utilisation plus large, les patients atteints d'une maladie neuromusculaire pourraient bénéficier de dispositifs ou d'applications mobiles déjà présents sur le marché pour le suivi de pathologies plus fréquentes. La startup lyonnaise Linkeos propose par exemple une solution mobile pour le suivi à domicile après une intervention chirurgicale. Il se compose d'une tablette communicante sur laquelle le patient répond quotidiennement à des questionnaires personnalisés, et d'objets connectés (dont un module photo pour prendre des clichés de la cicatrice) qui transmettent leurs données sur le smartphone du chirurgien. La société normande BodyCAP a pour sa part développé un patch externe permettant une mesure du nombre de mouvements, de la température cutanée et de l'inclinaison du corps, mais aussi une capsule ingérable qui mesure en continu la température interne et communique cette donnée par télémétrie. Un autre type de capteur interne, conçu par Endotronix et dédié au télé-suivi des patients atteints d'insuffisance cardiaque, mesure la pression artérielle pulmonaire. Il fait l'objet depuis janvier dernier d'un essai clinique (NCT03375710). La plateforme *Digital Medical Hub*, créée par l'Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) en janvier 2018, s'apprête également

à lancer une étude sur un trio d'objets connectés (thermomètre, spiromètre, montre d'oxymétrie de poils) confié pendant deux ans à des patients transplantés pulmonaires. Fin 2017, un premier médicament connecté (Abilify MyCite®) a reçu de la *Food and drug administration* (FDA) une autorisation de commercialisation outre-Atlantique. Il intègre un capteur qui signale son ingestion *via* une application mobile. Le patient peut autoriser (ou non) ses soignants à accéder à cette information *via* un portail web. Ce même capteur a déjà fait l'objet d'essais cliniques pour évaluer l'observance dans l'hypertension artérielle et le diabète de type 2. Dans les maladies neuromusculaires, des capteurs d'activité, qui se sont montrés prometteurs dans le cadre d'essais cliniques [18], pourraient être utilisés pour mieux évaluer l'évolution de la pathologie, et contribuer à guider les décisions thérapeutiques en s'appuyant sur des données en vie réelle. En février 2018, le *Duchenne research fund* britannique a ainsi alloué près de 360 000 euros à une équipe de l'*Imperial college London* pour développer, et tester dans la dystrophie musculaire de Duchenne, un vêtement qui mesure les mouvements au cours de la vie quotidienne. L'objectif est d'aider les décisions, mais aussi de réduire le temps nécessaire pour tester de nouveaux traitements et le coût des essais cliniques.

## Des pépites venues d'ailleurs

- Le projet d'application mobile OVNI, pour Optimisation de la Ventilation Non Invasive, cible les jeunes patients insuffisants respiratoires chroniques. Primé lors du RespirH@ktion 2016, un hackathon dédié aux maladies respiratoires, il est porté par la filière nationale des maladies respiratoires rares (RespiFIL).
- Primé l'année suivante, le projet RESPIRABO<sub>2</sub>RD s'attache à développer une plateforme d'assistance juridique et technique des patients oxygénodépendants dans leurs déplacements en avion.
- Déjà sur le marché, l'application mobile collaborative KobusApp est dédiée aux bilans de kinésithérapie, avec envoi en pdf des résultats au prescripteur. Elle a été primée lors des Trophées de la santé mobile 2018.
- Ces mêmes Trophées ont distingué l'appli Pandalab, développée par un oncologue pour créer un réseau social de professionnels travaillant ensemble. Elle permet l'échange sécurisé de données de santé (comptes-rendus, photos...). Elle intègre également un lecteur de radio et peut accueillir des formulaires de prescription pré-remplis, par exemple pour les médicaments d'exception.

### Toujours plus de données... à valoriser

À l'image du passage d'un web 2.0 (social et collaboratif) au web 3.0 (nourri par les objets connectés et leurs masses de données), tous ces développements dans le champ de la santé mobile (m-santé) et de la télémédecine contribuent à produire un nombre croissant de données numériques (Figure 1).

Ces *big data* sont à même d'accélérer les progrès scientifiques. La démarche du *data mining*, qui consiste à extraire des connaissances à partir de données, est déjà une réalité en génomique depuis l'arrivée du séquençage à haut débit (*next-generation-sequencing* ou NGS). Au-delà, les masses de données générées grâce à la transformation numérique pourraient devenir l'un des carburants d'une médecine (davantage) prédictive et (encore plus) personnalisée, leur analyse permettant de modéliser les risques et d'en déduire des stratégies préventives individuelles adaptées [19]. Certaines de ses données pourraient être renseignées par les patients eux-mêmes, comme ils peuvent déjà le faire dans le

cadre du projet d'entrepôt collaboratif de données ComPaRe<sup>2</sup> de l'AP-HP. Il prévoit de suivre une cohorte de 100 000 patients adultes atteints d'une ou de plusieurs maladies chroniques, au rang desquelles la dystrophie musculaire de Duchenne, les myosites inflammatoires ou encore la myasthénie auto-immune. En France, les bases de données dédiées aux maladies neuromusculaires sont déjà utilisées pour faciliter l'accès aux essais cliniques, faire progresser les connaissances (épidémiologie, histoire naturelle, génotypes, phénotypes...) et optimiser les prises en charge. Une équipe néerlandaise a récemment expérimenté une approche d'apprentissage automatique (*machine learning*) pour prédire la survie de patients atteints de SLA à partir de données cliniques associées à des données d'imagerie (IRM), avec une précision prédictive de 84,4 % [20]. En Belgique, un outil d'interprétation automatisé des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) a été développé, également grâce à un procédé de *machine learning*, à partir des résultats des

#### NOTES

<sup>2</sup> À voir sur <https://compare.aphp.fr/>

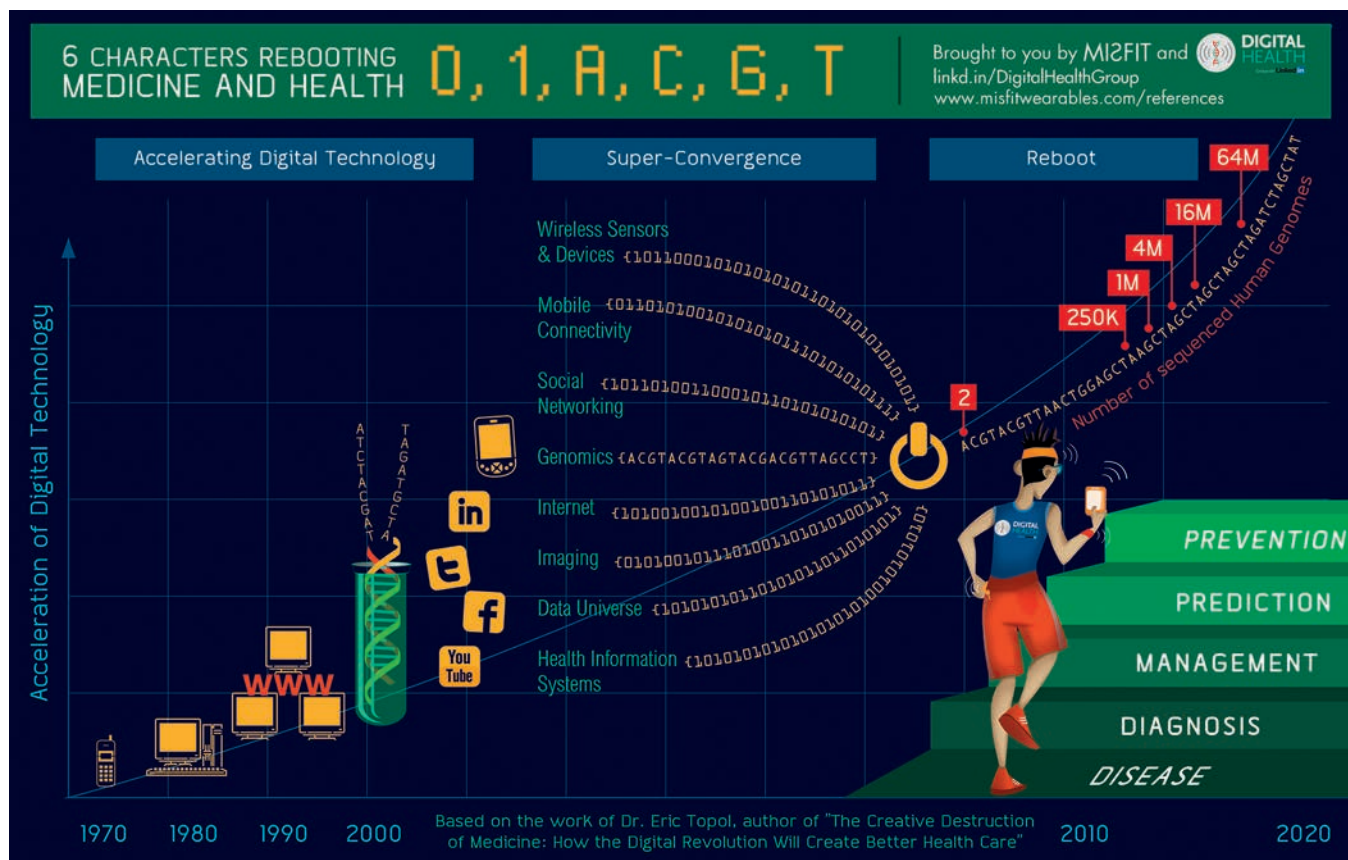


Figure 1

#### Éléments de santé numérique.

Basé sur le travail du Dr Eric Topol, auteur de « The Creative Destruction of Medicine : How the Digital Revolution Will Create Better Health Care » (La destruction créatrice de la médecine : comment la révolution numérique va créer de meilleurs soins de santé).

© Paul Sonnier [CC BY 1.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/1.0/>), via Wikimedia Commons.

EFR et de données cliniques d'un groupe de près de 1 000 patients, dont 26 atteints d'une maladie neuromusculaire. Récompensé par le prix Big data/data de Trophées de l'e-santé 2017, il a permis de produire des arbres décisionnels diagnostiques, dont l'un spécifique aux maladies neuromusculaires. Leur précision serait près de deux fois supérieure (74 % versus 38 %) à celle de l'algorithme décisionnel élaboré en 2005 par l'*American thoracic society* et l'*European respiratory society* [21].

### Vers un #medecine5P

La transformation numérique pourrait enfin venir enrichir l'arsenal thérapeutique. Imprimante 3D pour concevoir des tissus biologiques, ou des orthèses à bas coût, modélisation pour optimiser le positionnement au fauteuil roulant, *serious game* pour apprendre à soigner ou à se soigner (éducation thérapeutique), voire « thérapie numérique » pour rééduquer sur le plan moteur ou encore traiter la douleur grâce à la réalité virtuelle, toutes ces pistes sont déjà en cours d'exploration. Il ne s'agira pas de les adopter les yeux fermés, mais de ne retenir que les e-solutions qui amélioreront vraiment le bien-être (au sens large) du patient comme de ses soignants. Elles devront avoir apporté la preuve d'un service médical rendu. Cette preuve de pertinence est l'un des composants de la médecine 5P, les quatre autres « P » étant issus des mots personnalisée, préventive, prédictive et participative. La e-santé est un élément nécessaire à son avènement. Plus que de nouvelles technologies ou de nouveaux outils, cette évolution nécessite des changements d'organisation, de pratiques et peut-être surtout culturels.

### Summary

#### E-Health: hype or hope?

Digital technologies are expanding the range of possibilities for patients with neuromuscular disease and their caregivers. From diagnosis to long-term care, e-health holds a powerful potential for improving the care pathway, as well as practices and organizations of the healthcare system.

Since February 2018, and within the framework of the National Health Strategic Plan, the “digital revolution” has become a priority in France for the 5 years to come (2018-2022). This statement nonetheless suggests that the road will not be so straight before patients and caregivers can take full advantage from the benefits of e-health, a concept defined by the World Health Organization (WHO) as the use of digital tools in order to “serve the person’s well-being”. In the field of neuromuscular diseases, this well-being is currently being undermined throughout the care pathway, which often resembles an obstacle

course for both patients, families, and healthcare professionals.

### LIENS D'INTÉRÊT

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

### RÉFÉRENCES

1. Augustine EF, Dorsey ER, Saltonstall PL. The care continuum: an evolving model for care and research in rare Diseases. *Pediatrics* 2017 ; 140. pii : e20170108.
2. Paganoni S, Nicholson K, Leigh F, et al. Developing multidisciplinary clinics for neuromuscular care and research. *Muscle Nerve* 2017 ; 56 : 848-58.
3. Pearl PL, Sable C, Evans S, et al. International telemedicine consultations for neurodevelopmental disabilities. *Telemed JE Health* 2014 ; 20 : 559-62.
4. Huze-Jacquesson C. *Difficultés rencontrées par les médecins généralistes de la région Rhône-Alpes dans la prise en charge des maladies neuromusculaires, perspectives*. Thèse de doctorat en médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, mai 2016.
5. Joyseere R, Abou Sabha R, Mueller H. Applying machine learning to gait analysis data for disease identification. *Stud Health Technol Inform* 2015 ; 210 : 850-4.
6. Alves R, Piñol M, Vilaplana J, et al. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. *PeerJ* 2016 ; 4 : e2211.
7. Martínez O, Jometón A, Pérez M, et al. Effectiveness of tele-assistance at improving quality of life in people with neuromuscular diseases. *Span J Psychol* 2014 ; 17 : E86.
8. Minvielle E. Santé numérique, enquête sur une révolution annoncée. *Le Libellio d'Aegis* 2015 ; 11 : 13-30.
9. Heuyer T, Pavan S, Vicard S. The health and life path of rare disease patients: results of the 2015 French barometer. *Patient Related Outcome Measures* 2017 ; 8 : 97-110.
10. World health organization. *From innovation to implementation - eHealth in the WHO European Region, 2016* (sur <http://www.euro.who.int>).
11. Cour des comptes. Rapport Sécurité sociale 2017, chapitre VII - *La télémédecine : une stratégie cohérente à mettre en œuvre*, septembre 2017 (sur <https://www.ccomptes.fr/>).
12. Vitacca M, Comini L, Tentorio M, et al. A pilot trial of telemedicine-assisted, integrated care for patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *J Telemed Telecare* 2010 ; 16 : 83-8.
13. Pinto A, Almeida JP, Pinto S, et al. Home telemonitoring of non-invasive ventilation decreases healthcare utilisation in a prospective controlled trial of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 1238-42.
14. Vitacca M, Comini L, Assoni G, et al. Tele-assistance in patients with amyotrophic lateral sclerosis: long term activity and costs. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2012 ; 7 : 494-500.
15. Portaro S, Calabrò RS, Bramanti P, et al. Telemedicine for facio-scapulo-humeral muscular dystrophy: a multidisciplinary approach to improve quality of life and reduce hospitalization rate? *Disabil Health J* 2017 Sep 21. pii : S1936-6574(17)30168-1.
16. Zamarrón C, Morete E, González F. Telemedicine system for the care of patients with neuromuscular disease and chronic respiratory failure. *Arch Med Sci* 2014 ; 10 : 1047-51.
17. Rohahn K, Laplante S, Sloand J, et al. Remote monitoring of chronic diseases: a landscape assessment of policies in four european countries. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0155738.
18. Bachasson D, Landon-Cardinal O, Benveniste O, et al. Physical activity monitoring: a promising outcome measure in idiopathic inflammatory myopathies. *Neurology* 2017 ; 89 : 101-3.
19. Conseil national de l'Ordre des médecins. *Médecine et médecins à l'ère du numérique*. Webzine n° 5, juillet 2016 (sur <https://www.conseil-national.medecin.fr>).
20. Van der Burgh HK, Schmidt R, Westeneng HJ, et al. Deep learning predictions of survival based on MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2016 ; 13 : 361-9.
21. Topalovic M, Laval S, Aerts JM, et al. Automated interpretation of pulmonary function tests in adults with respiratory complaints. *Respiration* 2017 ; 93 : 170-8.

## De l'importance de la biopsie musculaire chez les patients atteints de dystrophinopathie

Dominique Mornet

## Résumé

Lorsqu'une dystrophinopathie est suspectée, la démarche diagnostique actuelle repose en général sur deux tests génétiques complétés par une biopsie musculaire si ces tests génétiques s'avèrent normaux. Ils comportent un dépistage de délétion/duplication (par MLPA le plus souvent) et, le cas échéant, un séquençage du gène *DMD*, mais ces tests ne peuvent détecter que 95-98 % des cas de dystrophinopathie. Dans l'article en référence [1], un bilan est fait sur la pratique et l'intérêt de la biopsie musculaire à visée diagnostique dans le centre de référence pour les dystrophinopathies de l'Université de l'Iowa (USA). Depuis 1997, la biopsie musculaire y reste encore un examen incontournable.

Le pourcentage de biopsies musculaires pratiquées et reflétant une dystrophinopathie demeure particulièrement stable dans ce centre si on se réfère aux données sur plus de 20 ans. Ainsi, le recours à une biopsie musculaire continue à jouer un rôle important dans le diagnostic d'une dystrophinopathie, en particulier chez les patients présentant des symptômes tardifs, des comorbidités, ou des tests génétiques négatifs au niveau du gène *DMD*. Depuis 2005, la mise à disposition de nouveaux anticorps anti-dystrophine améliore l'étude de l'expression de la dystrophine sur toute sa longueur. Ceci renforce la valeur informative de l'analyse du tissu musculaire. D'après cette étude, 2 à 5 % des personnes atteintes de dystrophinopathie ont des mutations du gène *DMD* indétectables par analyse classique. Le recours à des biopsies musculaires est donc encore nécessaire pour dépister une dystrophinopathie, à la fois pour déterminer l'expression de la dystrophine, mais aussi pour permettre l'identification de nouvelles mutations que l'on découvre encore de nos jours.

## Commentaires

Depuis la découverte de la dystrophine (1988), et du gène codant cette large protéine, le diagnostic reposait sur la biopsie musculaire. Même si le diagnostic moléculaire d'une dystrophinopathie est plus aisé que par le passé, le gène *DMD* présente, du fait de sa taille,

une haute instabilité mutationnelle avec une multitude de sites potentiels de mutation dont seule une partie est, 30 ans après, répertoriée avec précision.

La biopsie musculaire est donc bien souvent utilisée pour confirmer un diagnostic génétique positif ou en cas de négativité des tests. L'utilisation d'anticorps spécifiques permet d'étudier la distribution, l'abondance et la taille de la dystrophine lorsqu'elle est présente, et une détection négative signe le profil d'une dystrophinopathie. Depuis 2014, pour dépister une mutation déjà connue, des anticorps performants furent produits ciblant la dystrophine tout au long de ses 79 exons.

La biopsie musculaire représente donc un matériel de choix et demeure toujours un acte essentiel dans le diagnostic étiologique des myopathies, au moins dans l'Iowa. Déjà dans les années 2012, pour établir un diagnostic de certitude d'une myopathie chez l'enfant, il apparaît qu'une approche incontournable était celle de la biopsie musculaire [2], permettant ainsi de caractériser avec précision une dystrophinopathie. Des informations non négligeables sont également extrapolables à partir de son utilisation [3]. Les biopsies musculaires de patients atteints de dystrophie musculaire permettent, par exemple, de visualiser le nombre de fibres en régénération (fibres révertantes). L'analyse détaillée montre enfin que le pourcentage de régénération des fibres musculaires est corrélé avec la sévérité clinique. Par ailleurs il est également possible de quantifier l'expression de l'utrophine et de visualiser sa localisation au sein des muscles.

À l'ère des thérapies génétiques émergentes pour traiter les dystrophinopathies, le recours à la biopsie musculaire permet non seulement de confirmer ou de démontrer l'absence de dystrophine, mais également de quantifier l'utrophine sarcolemmale et la régénération musculaire en utilisant les anticorps spécifiques appropriés.

## The importance of muscle biopsy in patients with dystrophinopathy

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCES

1. Carlson CR, Moore SA, Mathews KD. Dystrophinopathy muscle biopsies in the genetic testing ERA: one center's data. *Muscle Nerve* 2018 Jan 24. doi : 10.1002/mus.26083.
2. Cuisset JM, Maurage CA, Carpentier A, et al. Muscle biopsy in children: usefulness in 2012. *Rev Neurol (Paris)* 2013 ; 169 : 632-9.
3. Janghra N, Morgan JE, Sewry CA, et al. Correlation of utrophin levels with the dystrophin protein complex and muscle fibre regeneration in Duchenne and Becker muscular dystrophy muscle biopsies. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0150818.

**Dominique Mornet**  
Ancien DR2CNRS,  
PhyMedExp,  
Université de Montpellier,  
Inserm, CNRS,  
Montpellier 34295  
Cedex 5, France  
**Contact**  
domimornet@gmail.com

## Une myopathie à némaline liée au récepteur de la Ryanodine de type 3 (RYR3)

Valérie Allamand

### Résumé

La myopathie à némaline (MN) est associée à des mutations dans douze gènes différents. Chez certains patients avec un diagnostic de MN, aucune mutation causale n'a été identifiée dans ces gènes suggérant ainsi l'implication d'autres gènes. L'étude présentée ici [1] décrit chez un patient unique un cas d'hétérozygotie composite pour des variants rares dans le gène *RYR3*.

L'examen clinique de la patiente, âgée de 22 ans, a révélé un visage allongé et étroit, un palais ogival et une amimie faciale bilatérale. Elle présentait une faiblesse proximale des quatre membres, un léger décollement des omoplates mais pas de scoliose. La biopsie musculaire a permis de mettre en évidence une variation de la taille des fibres avec une prédominance des fibres de type 1 et une atrophie. De nombreux bâtonnets étaient localisés en zone péri-nucléaire, sous le sarcolemme et dans le cytoplasme. Aucune mutation clairement pathogénique n'avait été identifiée dans les gènes connus de MN. Des polymorphismes de type CNV (*copy number variation*) dans ces mêmes gènes avaient été exclus grâce à une puce d'hybridation génomique comparative dédiée (ou CGH pour *Comparative Genomic Hybridization*). Le séquençage à haut débit a finalement révélé la présence de variants faux-sens à l'état hétérozygote composite dans le gène codant le récepteur à la ryanodine de type 3 (*RYR3*). Les transcrits *RYR3* sont exprimés dans le muscle squelettique humain fœtal et adulte, ainsi que dans le cerveau et dans la moelle épinière au niveau de la queue de cheval (*cauda equina*). Des immunomarquages de muscle squelettique humain ont détecté la protéine *RYR3* en « ligne simple », intercalée entre les « doublets » de *RYR1* à la jonction des bandes A-I.

En conclusion, ces résultats suggèrent que des variants du gène *RYR3* pourraient causer une maladie musculaire récessive avec des éléments pathologiques de type corps à némaline. Les auteurs ont caractérisé le patron d'expression de la protéine *RYR3* dans le muscle squelettique et le cerveau humain, ainsi que la localisation cellulaire de *RYR1* et *RYR3* dans le muscle squelettique humain.

### Commentaire

En 1963, Shy et collaborateurs décrivaient la clinique d'une nouvelle forme de myopathie congénitale, accompagnée de lames histologiques et de microscopie électronique de différents groupes musculaires, faisant ainsi apparaître pour la première fois le terme de myopathie à némaline ou myopathie à bâtonnets. Depuis, l'hétérogénéité clinique et génétique de cette maladie a été largement confirmée, avec au moins douze gènes impliqués. On notera avec intérêt que les gènes concernés codent soit des protéines composantes des filaments fins d'actine ( $\alpha$ -actine, nébuline, cofiline-2, tropomyosine T, tropomyosines 2 et 3), soit des protéines nécessaires à la formation ou à la stabilité de ces filaments (eiomodine 3, protéines Kelch-like 40 et 41, protéine à répétition Kelch et contenant un domaine BTB de type 13, myopalladine, myosine XVIIIIB).

L'étude présentée ici élargit donc le spectre génétique des MN en associant des mutations faux-sens du gène *RYR3* grâce au séquençage d'exome.

On se souviendra avec intérêt que le gène *RYR1* avait déjà été impliqué de manière anecdotique dans une forme sévère et très précoce de MN [2]. Le récepteur à la ryanodine de type 1 (*RYR1*) est le canal calcique majeur du muscle squelettique, tandis que *RYR3* n'avait initialement été identifié que dans le cerveau. Cependant, l'expression de ce dernier s'est avérée plus tard être plus étendue. *RYR3* est désormais détecté dans de nombreux tissus et notamment dans le muscle squelettique. L'article présenté ici affine sa localisation dans ce tissu grâce à des immunomarquages

Ainsi, deux gènes codant des canaux qui permettent la libération du calcium hors du réticulum sarcoplasmique, étape cruciale dans la contraction musculaire, sont maintenant impliqués dans la myopathie à némaline. Ceci fait donc bien de la MN une « maladie du couplage excitation-contraction et de la contraction musculaire », terme que Jungbluth et collaborateurs ont appliqué à l'ensemble des myopathies congénitales dans une revue récente.

**A myopathy with nemaline bodies associated with Ryanodine type 3 receptor (*RYR3*)**

### LIENS D'INTÉRÊT

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

**Valérie Allamand**  
Sorbonne Université,  
Inserm, Association  
Institut de Myologie,  
Centre de Recherche  
en Myologie, UMRS974,  
Paris, France

**Contact**  
v.allamand@  
institut-myologie.org

## RÉFÉRENCES

1. Nilipour Y, Nafissi S, Tjust AE, *et al.* Ryanodine receptor type 3 (RYR3) as a novel gene associated with a myopathy with nemaline bodies. *Eur J Neurol* 2018 Mar 2. doi : 10.1111/ene.13607.
2. Kondo E, Nishimura T, Kosho T, Inaba Y, *et al.* Recessive RYR1 mutations in a patient with severe congenital nemaline myopathy with ophthalmoplegia identified through massively parallel sequencing. *Am J Med Genet A* 2012 ; 158A : 772-8.

## LECTURE RECOMMANDÉE

Deux excellentes revues récentes :

- Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, *et al.* Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol* 2018 ; 14 : 151-67.
- Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil* 2017 ; 38 : 37-45.



## DU de prise en charge et de traitement des maladies neuromusculaires

Responsables : Pr Pascal Laforêt et Pr Guillaume Nicolas

### Objectifs du diplôme

Former les médecins et les soignants aux différents aspects de la prise en charge des patients enfants ou adultes atteints de maladies neuromusculaires.

### Public concerné

- Etudiants de 3<sup>e</sup> cycle et médecins spécialistes en neurologie, médecine interne, pédiatrie, cardiologie, pneumologie, orthopédie, médecine physique et rééducation, rhumatologie se destinant à la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires.
- Autres professionnels de santé concernés intervenant dans la prise en charge de ces patients : infirmier(e)s, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychologues et assistantes sociales.

**Date de début de la formation** : octobre 2018 - **Date de fin de la formation** : mars 2019

Ce DU comportera **6 modules thématiques de 2 jours chacun**.

Les cours seront orientés vers les aspects pratiques de la prise en charge des patients, et aborderont la prise en charge de l'ensemble des complications susceptibles de survenir au cours de l'évolution des maladies neuromusculaires : complications locomotrices, orthopédiques, cardiaques, respiratoires, digestives, nutritionnelles, urologiques, psychologiques. Les aspects associatifs, sociétaux et éthiques seront également traités

### Pré-inscriptions

Lettre de motivation à adresser au secrétariat du Service de Neurologie de l'hôpital Raymond-Poincaré : [sylvie.schneider@aphp.fr](mailto:sylvie.schneider@aphp.fr) ; [justine.pillosio@aphp.fr](mailto:justine.pillosio@aphp.fr)



## DMD : un déficit des capacités d'apprentissage implicite d'origine cérébelleuse ?

Claire-Cécile Michon, Christian Réveillère

### Résumé

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est due à un défaut de production de dystrophine liée à une mutation d'un gène sur le chromosome X. Cette protéine, normalement exprimée dans les muscles comporte plusieurs isoformes, telles que la Dp140 et Dp71, toutes deux présentes dans le système nerveux central, et plus spécifiquement dans les cellules pyramidales postsynaptiques, l'hippocampe et les cellules de Purkinje du cervelet. Plusieurs études récentes ont suggéré un lien entre difficultés d'apprentissage, notamment d'apprentissage implicite, et dysfonction cérébelleuse. Le cervelet jouerait un rôle important dans la détection des séquences d'événements, ainsi que dans l'acquisition et l'automatisation de procédures cognitives.

L'objectif de l'étude [1] est de comparer, à l'aide d'un test d'apprentissage implicite (*Serial Reaction Time Task* - SRTT, version modifiée), les capacités d'apprentissage implicite chez des enfants atteints de DMD sans retard intellectuel (n = 32) versus un groupe contrôle d'enfants se présentant avec un développement normal et appariés pour l'âge (n = 37). Le SRTT évalue l'apprentissage d'un rythme d'apparition d'un stimulus, sans que le sujet n'ait conscience de réaliser une tâche de mémoire. La consigne est d'appuyer sur une touche de l'ordinateur lorsqu'un cercle vert apparaît (au milieu de plusieurs stimuli organisés en différentes séquences). Deux conditions sont proposées : 1/ séquences présentées dans le même ordre 2/ séquences présentées de manière aléatoire. L'ordinateur enregistre les temps de réaction des sujets à l'apparition des cercles verts. La réduction des temps de réaction en condition ordonnée et la différence entre les deux conditions (ordonnée et aléatoire) sont le signe d'un apprentissage en mémoire implicite.

Malgré l'absence de retard intellectuel, le groupe DMD montre un taux d'apprentissage implicite significativement inférieur au groupe contrôle. Aucune corrélation génotype-phénotype n'est retrouvée et cette réduction de l'apprentissage implicite n'est pas liée à l'atteinte musculaire : il n'y a pas de différence observée entre les deux conditions de l'expérience (séquences ordonnées versus aléatoires) pour le groupe DMD et pas de différence dans les temps de réaction entre les deux groupes dans la condition aléatoire.

### Commentaire

Le but de cette étude est d'examiner la fonction cérébelleuse latérale chez les enfants et les adolescents atteints de DMD, en utilisant la version modifiée de la tâche de temps de réaction en série (SRTT), un test développé à l'origine par Nissen et Bullemer (1987) et déjà utilisé auprès de la population dyslexique [2].

Le cervelet est connu pour être responsable de la coordination de la motricité, de l'équilibre, de la marche et de l'articulation de la parole. Au cours des dernières années, plusieurs études ont étendu son rôle aux fonctions cognitives, telles que le langage, le raisonnement abstrait, les émotions et le traitement logique des informations.

Le rôle du cervelet dans les déficits de l'apprentissage implicite et de l'apprentissage procédural a été observé chez des enfants atteints d'une maladie neurologique acquise ou de dyslexie développementale. L'apprentissage implicite joue un rôle clé non seulement dans l'acquisition des compétences motrices mais aussi dans le développement des capacités cognitives et langagières telles que le traitement phonologique et l'alphabétisation, ceci permettant l'automatisation des processus de lecture et d'écriture. L'atteinte du cervelet peut en effet affecter les compétences langagières de différentes manières, par son implication dans le contrôle des mouvements oculaires, l'attention visuo-spatiale et la vision périphérique (composantes essentielles de la lecture).

Le dysfonctionnement du cervelet et, plus spécifiquement le cervelet latéral et ses connexions avec le cortex cérébral et les ganglions de la base (réseaux cérébro-cérébelleux), serait impliqué dans les difficultés bien connues des enfants atteints de DMD dans le traitement cognitif du matériel verbal (échec phonologique...). Les auteurs de la présente étude soulignent l'existence d'un profil similaire entre les enfants atteints de DMD et les enfants présentant une dyslexie développementale.

Les cellules de Purkinje présentes dans le cervelet sont essentielles au bon fonctionnement de celui-ci et lui permettent d'intégrer plus facilement l'information qu'il reçoit. L'absence de la dystrophine dans ces cellules peut expliquer les difficultés d'apprentissage implicite observées dans l'étude.

### Claire-Cécile Michon

AFM-Téléthon, Évrý, France  
Service de Génétique,  
GH Pitié-Salpêtrière,  
Paris, France  
cmichon@  
afm-telethon.fr

### Christian Réveillère

AFM-Téléthon, Évrý, France  
Centre de Référence  
Maladies  
Neuromusculaires,  
CHU Henri Mondor,  
Créteil, France  
Université de Tours,  
France

Contact  
creveillere@  
afm-telethon.fr

Enfin, l'absence de corrélation génotype-phénotype, est sans doute à mettre en lien avec le fait que l'étude a exclu tout patient avec déficience intellectuelle (QI < 70), alors que l'on sait qu'elle est souvent associée à des mutations distales.

Cette étude, mettant en évidence une atteinte de la mémoire implicite, montre l'intérêt d'une prise en compte de ce déficit dans les prises en charge

orthophonique et psychoéducative s'inspirant de la neuropsychologie.

### DMD: a deficit of implicit learning abilities of cerebellar origin?

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Vicari S, Piccini G, Mercuri E, *et al.* Implicit learning deficit in children with Duchenne muscular dystrophy: evidence for a cerebellar cognitive impairment? *PLoS One* 2018 Jan 16 ; 13 (1) : e0191164.
2. Vicari S, Finzi A, Menghini D, Marotta L, Baldi S, Petrosini L. Do children with developmental dyslexia have an implicit learning deficit? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1392-7.

## www.myobase.org

Ce portail documentaire spécialisé dans le domaine des maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques est publié par l'AFM-Téléthon

Myobase donne un accès libre à 75 % des 53 000 notices bibliographiques du fonds documentaire collecté depuis 1990.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

#### UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

#### TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo

#### FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

#### UN ACCÈS facile et simple

- Inscrivez dans le champ "RECHERCHE" :
- une expression "maladie de pompe"
- des mots-clés liés par + pour signifier ET "fauteuil +électrique" ou par - pour signifier NON "autonomie -établissement"

 **Fils RSS**  
Les Fils RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi ...

 **Alertes Myobase**  
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et parviennent deux fois...

 **Veille Neuromusculaire**  
Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, la "V..."

- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Abonnez-vous aux **alertes thématiques**. Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**

# Le Centre neuromusculaire des Pays-Bas

Nicol Voermans, George Padberg, Marianne de Visser, Carlos Vrins, Leonard van den Berg

## Les Pays-Bas

- 17 millions d'habitants
- 2 langues officielles : néerlandais et frison occidental (une langue co-officielle dans la province de Frise dans le nord)
- avec une densité de population de 414 personnes par km<sup>2</sup> - 510 si l'on exclut l'eau - les Pays-Bas sont classés comme un pays très densément peuplé
- 8 facultés de médecine, dont six hébergent un centre neuromusculaire reconnu (Figure 1) ;
- 800 neurologues dans 8 centres universitaires et 70 hôpitaux généraux
- l'assurance maladie standard est légalement obligatoire ; l'assurance complémentaire est facultative.



## Histoire

Au milieu des années 1970, six centres neuromusculaires des centres médico-universitaires (CMU) des Pays-Bas ont créé une organisation virtuelle, le réseau de soutien interuniversitaire pour la recherche neuromusculaire, afin d'accroître et de partager dans le domaine neuromusculaire un niveau d'excellence en matière de soins, d'éducation et de recherche. Dans ce but, beaucoup de lobbying a été fait auprès des conseils d'administration desdits CMU pour la création de chaires professorales dans le domaine des maladies neuromusculaires. Le réseau a rapidement mis en place un congrès annuel pour partager les développements les plus marquants et offrir une plate-forme d'apprentissage pour tous les professionnels de santé impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des patients neuromusculaires. Lors de réunions de consensus, l'expertise de chaque centre a été vite repérée et petit à petit, les neurologues des hôpitaux généraux ont orienté de plus en plus leurs patients vers ces centres spécialisés en pathologie neuromusculaire. Lorsque le Ministère de la Santé, du Bien-être et des Sports a demandé en 1986 aux CMU néerlandais de démontrer qu'il n'y avait pas trop de chevauchement entre les centres, notamment au niveau de la recherche, le réseau neuromusculaire a été cité comme un modèle exemplaire de collaborations fructueuses entre recherche médicale et recherche fondamentale.

## Centre neuromusculaire des Pays-Bas

Le concept de réseau neuromusculaire, d'abord virtuel et informel, a évolué au fil des années pour devenir quelque chose de plus structuré : le Centre de ressources neuromusculaire des Pays-Bas (CNMPB) créé officiellement en 2017. Le CNMPB s'appuie sur les centres d'expertise neuromusculaire de six CMU néerlandais : Amsterdam, Leiden,

Maastricht, Nimègue, Rotterdam et Utrecht. Son objectif est d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies neuromusculaires par le biais d'une recherche scientifique de pointe, d'un excellent système d'éducation professionnelle de haut niveau, et d'une prise en charge optimisée et efficiente du patient neuromusculaire et d'une plate-forme d'échanges partagée par les scientifiques et professionnels de santé. Les six centres couvrent les besoins diagnostiques et thérapeutiques de l'ensemble des maladies neuromusculaires acquises ou d'origine génétique. Par ailleurs, chaque centre dispose de son propre centre de recherche (Figure 1). Les patients sont en général bien disposés à se rendre dans d'autres centres neuromusculaires du pays pour participer à des projets de recherche et en particulier à des essais cliniques. Fidèle à l'ambition du CNMPB d'offrir des soins de meilleure qualité et mieux intégrés, des recommandations de bonnes pratiques en matière de diagnostic et de soins font l'objet de travaux de consensus entre les centres, et sont ensuite disponibles en ligne. Avec près de 600 maladies neuromusculaires différentes, il est essentiel d'avoir une vision de l'ensemble de ce qui se fait en matière de recherche aux Pays-Bas et d'encourager les collaborations entre les groupes de recherche. Pour plusieurs maladies, les maladies du motoneurone, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et la dystrophie musculaire de Duchenne, des centres d'expertise interuniversitaires ont été ou sont en cours d'établissement afin de renforcer la recherche et la prise en charge des patients. Par exemple, le Centre des maladies du motoneurone tel que le Centre de la sclérose latérale amyotrophique (www.als-centrum.nl), est issu d'un partenariat très fructueux entre le Centre médical universitaire d'Utrecht et celui d'Amsterdam (Figure 1).

**Nicol Voermans**  
**George Padberg**  
**Marianne de Visser**  
**Carlos Vrins**  
**Leonard van den Berg**  
Neuromuscular Centre  
the Netherlands  
info@spierziekten  
centrum.nl  
www.spierziekten  
centrum.nl  
nicol.voermans@  
radboudumc.nl

## NOTES

© Drapeau :  
[https://pixabay.com/fr/pays-bas-drapeau-  
graphiques-23931370/](https://pixabay.com/fr/pays-bas-drapeau-graphiques-23931370/)

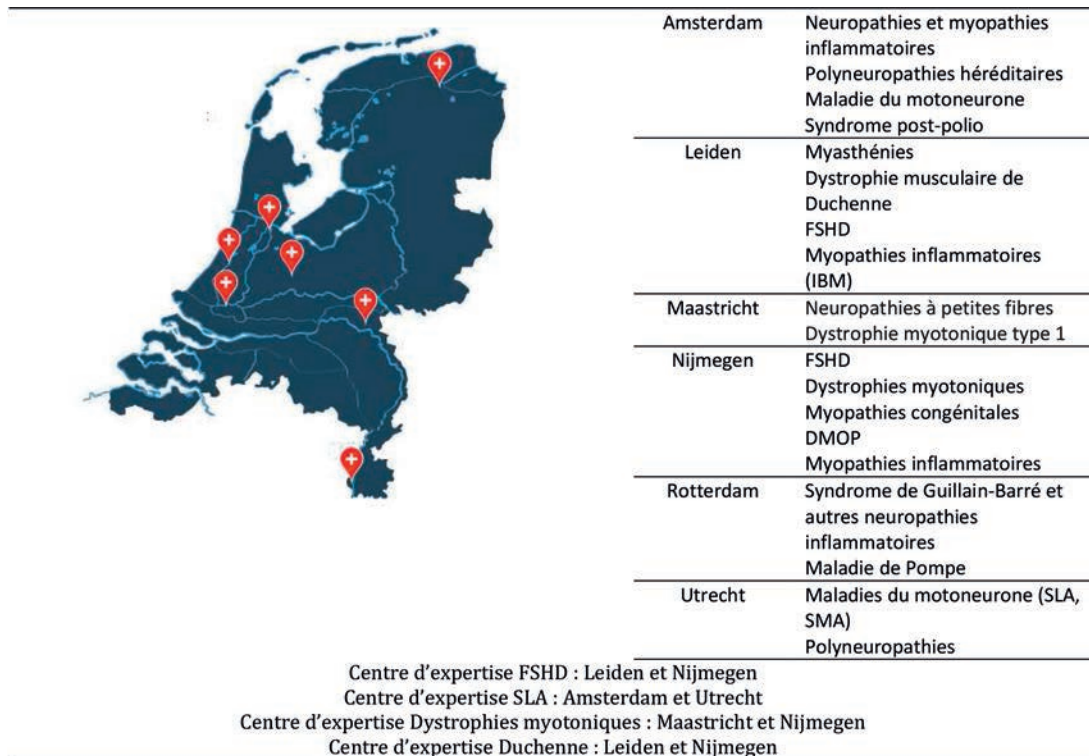


Figure 1  
Le Centre Neuromusculaire des Pays-Bas.

Le partage des connaissances est essentiel dans l'esprit du CNMPB. En collaboration avec la *Prinses Beatrix Muscle Foundation* (voir ci-dessous), un symposium est organisé tous les ans pour les professionnels de santé et une réunion de deux jours intitulée *Muscles2Meet* est organisée tous les deux ans pour les chercheurs doctorants. Le CNMPB développe également un programme de détection et d'encouragement des jeunes talents parmi les chercheurs et médecins.

#### Les missions du Centre neuromusculaire des Pays-Bas

Sa mission est d'encourager la recherche neuromusculaire, de partager et de traduire de nouvelles connaissances au profit de la prise en charge et du traitement des enfants et des adultes atteints de maladies neuromusculaires.

Les six centres neuromusculaires des Pays-Bas sont reconnus comme centres d'expertise des maladies neuromusculaires par la Fédération néerlandaise des centres hospitaliers universitaires. Ils ont été par la suite officiellement approuvés par le ministère de la Santé, du Bien-être et des Sports. Tous les centres ont demandé avec succès à faire partie au Réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires rares (ERN-Euro-NMD). Ce réseau collaboratif composé de 61 établissements de soins de santé de 14 pays de l'Union Européenne a officiellement démarré en

2017 (<https://ern-euro-nmd.eu>). Les objectifs du réseau sont de : faciliter l'accès au diagnostic et aux traitements, fournir à tous les citoyens européens des soins de santé abordables, efficaces et de haut niveau, promouvoir les collaborations en partageant l'expertise, faciliter le partage des connaissances et en maximisant les synergies entre les États membres, et en promouvoir l'égalité en regard des soins, quel que soit le lieu de résidence du patient en Europe.

Avec trois membres néerlandais au sein du comité exécutif de l'ERN Euro-NMD et le concours du CNMPB dans son ensemble, les Pays-Bas prennent une large part à cette nouvelle initiative visant à harmoniser et à améliorer les soins de santé et la recherche neuromusculaires à travers l'Europe. Le CNMPB organise régulièrement des réunions avec des collègues des pays voisins. Il existe une longue tradition de réunions de recherche semestrielles avec la Belgique. Le club d'étude neuromusculaire belgo-néerlandais a célébré sa 100<sup>e</sup> réunion en 2016. Tous les trois ans, est organisée une réunion conjointe avec les collègues allemands et belges à Vaals, située à la frontière des trois pays. Il en est de même avec les liens établis avec la *British Myology Society*.

### Le triangle d'or : collaboration avec les organisations caritatives et associations de patients

En 1956, une Fondation pour la prévention contre la poliomyélite (*Fonds ter bestrijding van Kinderverlamming*) a été créée sous le haut patronage de la princesse Beatrix d'Oranje. La Fondation porte son nom dès 1957 et se consacre principalement aux maladies neuromusculaires, une fois disparue la poliomyélite suite à l'introduction de la vaccination. Toujours Présidente de la Fondation - connue sous le nom *Prinses Beatrix Muscle Foundation* - la princesse est encore actuellement activement impliquée dans certaines de ses activités. L'objectif principal de la Fondation est d'offrir une aide financière à la recherche sur le traitement curatif des maladies neuromusculaires (MNM) et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de MNM. Les chercheurs et médecins impliqués dans les MNM sont encouragés à postuler pour des subventions et des bourses de recherche dans le domaine neuromusculaire. La Fondation fournit également une plateforme réservée aux jeunes chercheurs en MNM pour partager leurs connaissances.

Au fil des ans, quatre organisations caritatives spécialisées dans les MNM ont vu le jour, visant à stimuler et soutenir la recherche, notamment la FSHD

Foundation, the Duchenne Parents' Project, la Fondation SLA et « Spieren voor Spieren ». Ces quatre fondations et la Fondation Prinses Beatrix collaborent avec l'association des patients neuromusculaires ('Spierziekten Nederland') pour organiser conjointement un grand symposium annuel. Lors des nombreuses sessions parallèles, médecins et chercheurs informent les patients sur les dernières avancées de la recherche et découvrent en retour les besoins spécifiques exprimés par les patients.

Le CNMPB entretient une collaboration intense et fructueuse avec *Spierziekten Nederland* et forme, avec les cinq fondations de recherche, un véritable « triangle d'or ». Les fondations de recherche apportent un soutien financier à un grand nombre de projets de recherche au sein du CNMPB et permettent également de sensibiliser la population néerlandaise aux MNM. Les membres de *Spierziekten Nederland* participent à la conception des projets de recherche et à l'interprétation des résultats. L'association de patients est également active dans l'amélioration des aspects généraux de la prise en charge neuromusculaire, comme en cas d'urgence médicale, et fournit des informations actualisées sur toutes les (catégories de) MNM pour lesquelles ils consultent leurs conseillers médicaux, spécialistes experts du CNMPB.



Figure 2  
La collaboration entre le CNMPB, l'organisation des patients et les Fondations de recherche.

## Les maladies neuromusculaires aux Pays-Bas

Depuis sa création en 2004, la base de données nationale néerlandaise CRAMP (pour *Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies* ou Registre informatique de toutes les myopathies et polyneuropathies) recense les personnes souffrant de pathologie neuromusculaire [1]. CRAMP était le premier registre national qui ne se concentrait pas sur un unique groupe de maladies. Il a ainsi permis l'enregistrement d'un grand nombre de patients neuromusculaires, y compris ceux sans diagnostic précis mais présentant des signes d'appel neuromusculaires (myalgies, crampes, amyotrophie, autres). L'une des motivations à remplir le registre résidait dans la perspective d'avoir des données épidémiologiques nationales à jour sur les MNM pour les Pays-Bas. Ceci a permis d'aboutir à une estimation de la prévalence et à des chiffres sur le genre et la date d'apparition des symptômes pour 30 maladies neuromusculaires [2]. Le NMCN développe actuellement un système de base de données plus sophistiqué s'appuyant sur la base de données CRAMP. La nouvelle configuration permettra de

relier la base en toute sécurité au système informatique de chaque hôpital et réduira de manière significative les démarches administratives qui devaient auparavant être exécutées par le médecin traitant. CRAMP 2.0 sera lancé en 2018 et se traduira par une collecte des données plus précise et un taux d'exhaustivité accru. La nouvelle base de données fournira un aperçu fiable de la distribution des MNM et constituera non seulement un excellent point de départ pour des études de recherche épidémiologique et clinique, mais contribuera aussi de manière significative à la préparation de futurs essais cliniques aux Pays-Bas.

### The Neuromuscular Center of the Netherlands

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Van Engelen BG, van Veenendaal H, van Doorn PA, *et al.* The Dutch neuromuscular database CRAMP (computer registry of all myopathies and polyneuropathies): development and preliminary data. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 33-7.
2. Deenen JC, van Doorn PA, Faber CG, *et al.* The epidemiology of neuromuscular disorders: Age at onset and gender in the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 447-52.

#### LEXIQUE

CMU : centre médico-universitaire

CNMPB : centre de ressources neuromusculaire des Pays-Bas

CRAMP (*Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies*) : Registre informatique de toutes les myopathies et polyneuropathies

ERN-Euro-NMD : Réseau européen de référence pour les maladies neuromusculaires rares



<https://pixabay.com/fr/moulin-%C3%A0-vent-pays-bas-tradition-316029/> (CC0 Creative Commons).

# Participation de l'AFM-Téléthon (2012-2016) au Réseau Européen Help Lines d'Eurordis

Tuy Nga Brignol, Caroline Stalens, François Houÿez



**Les informations sur les maladies rares sont souvent de compréhension complexe et d'accès difficile. Un accompagnement est souvent nécessaire. Des services d'assistance du réseau européen ENRDHL (European Network of Rare Disease Help Lines) travaillent ensemble à travers l'Europe pour répondre aux demandes de renseignements de tout public, incluant les patients et leurs proches, ainsi que les parties prenantes. Dans cet article, nous rapportons des données spécifiques aux maladies neuromusculaires sur la période 2012-2016, durant laquelle l'AFM-Téléthon a participé à l'enquête annuelle sur un mois donné de ce réseau coordonné par Eurordis.**

Le Réseau européen des services d'assistance dans les maladies rares ENRDHL (European Network of Rare Disease Help Lines) a été créé à l'issue du projet européen Rapsody (2006-2008) mené par Eurordis et ses partenaires [1-3]. Ces lignes d'assistance sont de tailles et de profils différents selon les pays. La plupart des lignes fournissait des informations sur l'ensemble des maladies rares. D'autres sont dédiées à une seule maladie rare (anémie congénitale, myasthénie auto-immune) ou à un groupe de maladies rares (maladies neuromusculaires). L'AFM-Téléthon a été l'un des tout-premiers membres de ce réseau, dont l'une des conditions pour en faire partie est de participer à cette enquête annuelle. Chaque ligne d'assistance est responsable de son propre financement, certaines bénéficiant de subventions publiques ou de dons, mais leur financement est souvent fragile et leur durabilité remise en question. Elles fonctionnent selon différents modes. Certaines sont régies par une association de malades, d'autres par des professionnels de santé ou par une organisation gouvernementale. Les répondants peuvent être soit du personnel rémunéré, soit uniquement des bénévoles, soit composés à la fois de bénévoles et de personnel rémunéré. Dans tous les cas les répondants suivent une formation. Selon la façon dont les lignes d'assistance annoncent leurs numéros de téléphone et/ou leurs adresses électroniques, les contacts se font par

téléphone et/ou par courrier électronique, plus rarement par courrier postal ou par des consultations sur place. Le nombre de contacts/mois variait en fonction du nombre d'heures/jours/semaines d'ouverture de chaque ligne, selon les moyens humains et financiers alloués à chaque ligne, notamment pour se faire connaître du public et des professionnels de santé.

Les membres du réseau ENRDHL s'engagent à fournir chaque année des informations relatives aux demandes d'information sur une période d'un mois, afin de contribuer au rapport annuel d'analyse sur le profil du contact. Ce rapport sert à établir des statistiques communes, sur la base des besoins d'information des patients atteints de maladies rares dans toute l'Europe. La mesure de l'activité en 2012 du réseau ENRDHL a été la première étude à être publiée dans le domaine d'assistance aux personnes atteintes de maladies rares [4].

À ce jour, le réseau ENRDHL travaille avec 17 services d'assistance dans 12 pays : Bulgarie, Croatie, Danemark, Espagne, France, Hongrie, Irlande, Italie, Portugal, Roumanie, Serbie, Suisse.

## Protection de la vie privée et des données personnelles

Le réseau ENRDHL s'applique à se conformer à la législation européenne en vigueur, notamment les directives CE 1995/46 et CE 2002/58. Les services

### Tuy Nga Brignol

Département Myoinfo,  
Direction des Actions  
Médicales, AFM-Téléthon,  
Évry, France

### Caroline Stalens

Biostatistiques, Équipe  
Base de Données,  
Direction des Actions  
Médicales, AFM-Téléthon,  
Évry, France

### François Houÿez

Directeur de l'Accès et de  
l'Information sur les  
Traitements/Conseiller en  
Politiques de Santé,  
EURORDIS, Paris, France

### Contact

françois.houyez@  
eurordis.org

membres de ce réseau s'engagent à : utiliser la codification Orphanet des maladies (codes ORPHA) [5], être légalement enregistré en Europe, respecter la législation nationale concernant la protection des données, participer à l'enquête annuelle sur le profil des contacts. Aucune donnée personnelle susceptible d'identifier le contact n'a été collectée. L'enquête est purement descriptive. Elle vise à analyser les données socio-démographiques du contact sollicitant l'ENRDHL sur un mois de fonctionnement. Un autre objectif est d'étudier les caractéristiques du service d'assistance, les motifs des requêtes et les réponses fournies. Les données sont recueillies de façon anonyme dans un formulaire standardisé commun.

### Une enquête sur un mois donné

Chaque année à l'approche de la date du mois de l'enquête (octobre), nous faisons parvenir un formulaire en français du modèle standardisé aux divers participants à l'enquête. Il s'agit essentiellement des principaux services du siège de l'AFM-Téléthon à Évry ayant en charge de répondre aux requêtes par téléphone ou par e-mail des contacts en provenance de tout public. Les contacts ont la possibilité d'appeler au numéro 0810 811 088 du pôle Accueil Familles, ou aux numéros téléphoniques des Groupes d'intérêt (affichés sur leurs blogs et sur le site internet de l'AFM-Téléthon). Les requêtes par e-mails se font *via* les formulaires de contact disponibles sur les sites internet de l'AFM-Téléthon, ou *via* les adresses e-mails des Groupes d'intérêts (affichées sur leurs blogs et sur le site internet de l'AFM-Téléthon), du département Myoinfo et du service de documentation Myodoc. Les requêtes proviennent de tout public, essentiellement francophone : patients et leurs proches, professionnels de santé, associations de malades, étudiants...

### Résultats sur le profil du contact

Une analyse transversale a été réalisée. Nous rapportons les données recueillies sur un mois d'activité, entre 2012 et 2016. Le nombre total de contacts sur les cinq ans est de 1217, soit une moyenne de 243,4 requêtes/mois/an. En 2016, le

nombre de contacts (N = 198) a chuté car les Groupes d'Intérêt (bénévoles) n'ont pas participé à l'enquête (Figure 1).

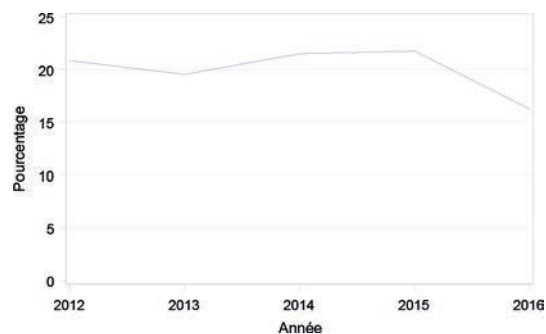


Figure 1  
Répartition des contacts au cours des années 2012-2016.  
N = 254 (2012) ; 238 (2013) ; 262 (2014) ; 265 (2015) ; 198 (2016).

L'âge de la personne qui rentre en contact est le plus souvent compris entre 30 et 50 ans (51,7 %), de sexe féminin (62 %). Le demandeur était le malade lui-même (30 %) ou ses proches (16,2 %). Les autres contacts ont été les professionnels de santé (33,8 %), les associations de malades (7,8 %), et divers (11,3 %). Parmi les contacts, 10,4 % ne résidaient pas en France (us. 89,6 %).

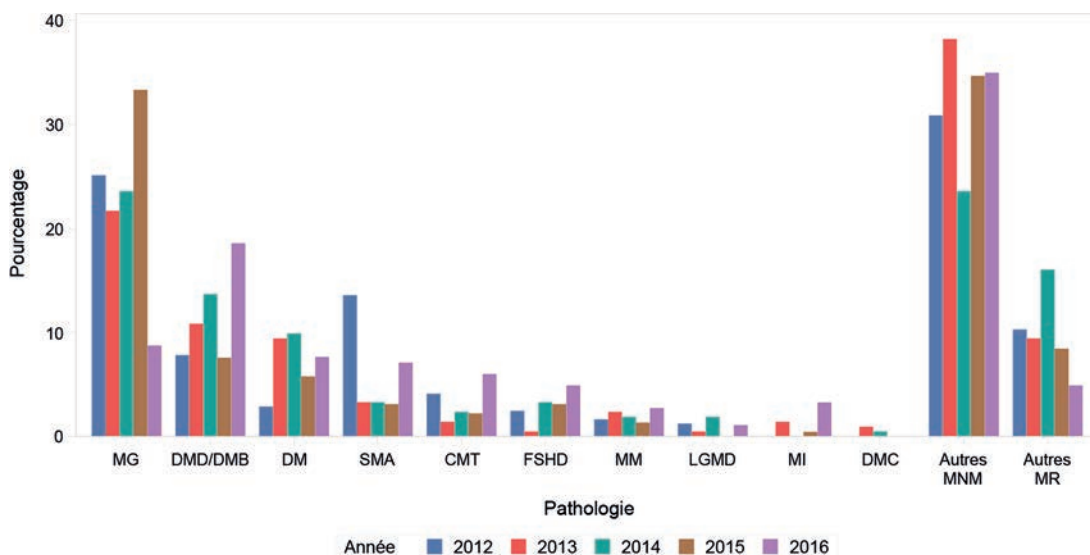
Afin de faciliter l'analyse finale au niveau européen, lorsque le diagnostic de la maladie rare était connu du demandeur, les codes ORPHA sont utilisés dans le tableau de recueil. Sinon la maladie est indiquée selon une classe d'organe/fonction ou comme « non diagnostiquée ».

Dans notre recueil, les demandes concernent pour la plupart du temps des maladies spécifiques avec diagnostic établi. Les maladies les plus citées pendant les cinq années de recueil (Figure 2) ont été par ordre décroissant : la myasthénie auto-immune, les dystrophies musculaires de Duchenne/Becker, la dystrophie myotonique de Steinert, les amyotrophies spinales. Concernant les autres MNM avec diagnostic connu, la liste nominative s'est allongée au fil des ans (voir Encadré). Mais les MNM non spécifiées continuent à figurer dans les motifs des requêtes.

### Autres maladies neuromusculaires comme motifs de demandes (2012-2016)

Amyotrophie spinale distale, CMT, CMT 1A, CMT2A, CMT2G, FSHD, Dystrophie des ceintures, calpainopathie, gamma-sarcoglycanopathie, sarcoglycanopathie, Dystrophie musculaire congénitale  
Dystrophie musculaire oculopharyngée, Dystrophie myotonique type 1, dystrophie myotonique type 2, Laminopathie, Maladie de Kennedy, Myopathie à bâtonnets, Myopathie centronucléaire, Myopathie congénitale, Myopathie inflammatoire, Myosite à inclusions, Myosite, Polymyosite  
Myopathie métabolique, Glycogénose, Maladie de Pompe, Myopathie mitochondriale, Myopathie à multiminicores, Myopathie à némaline, Myopathie de Bethlem, Myopathie de Miyoshi, Myotonie de Thomsen Becker, Paralysie périodique, Paralysie périodique hypokaliémique de Westphall, Syndrome myasthénique congénital, Syndrome de Brown Vialetto van Laere, Syndrome de MELAS, Syndrome de Walker-Warburg.





MG : myasthenia gravis - DMD/DMB : dystrophies musculaires de Duchenne/Becker - DM : dystrophie myotonique - SMA : amyotrophie spinale - CMT : Charcot-Marie-tooth - FSHD : dystrophie facio-scapulo-humérale - MI : myopathies inflammatoires - LGMD : dystrophie musculaire des ceintures - MM : myopathies métaboliques - DMC : dystrophie musculaire congénitale - Autres MNM : autres maladies neuromusculaires - Autres MR : autres maladies rares

Figure 2

**Répartition par pathologies au cours des années.**

Parmi les maladies les plus souvent demandées figurent par ordre décroissant : la myasthénie auto-immune, les dystrophies musculaires de Duchenne/Becker, la dystrophie myotonique de Steinert, les amyotrophies spinales. Toutes années confondues et parmi toutes les pathologies, les pathologies sont représentées comme suit : Myasthénie : 23,1 % ; Duchenne/Becker : 11,3 % ; Steinert : 7 % ; SMA : 6,2 % . Si on ne considère que les quatre pathologies les plus fréquentes, la répartition est la suivante : Myasthénie : 48,4 % ; Duchenne/Becker : 23,8 % ; Steinert : 14,6 % ; SMA : 13,1 % .

Les contacts ont pris connaissance des coordonnées téléphoniques et e-mails de contact de l'AFM-Téléthon grâce aux médias dans 50,6 % des cas. Ils ont été orientés par des professionnels dans 26,7 % des cas. Dans le cadre de cette enquête du réseau ENRDHL, les réponses ont été fournies dans 21,1 % des cas par des bénévoles (Groupes d'intérêt) vs. 78,9 % (salariés) dans la période 2012-2015 (en 2016, les Groupes d'Intérêt n'ont pas participé à l'enquête).

Pour les appels téléphoniques, les répondants devaient estimer la durée de la conversation. Pour les courriels, ils devaient estimer la durée du temps nécessaire pour lire la requête, rédiger et valider la réponse. Répondre par e-mail prend plus de temps que par téléphone.

Pour les appels, la durée moyenne était de 15,2 minutes (± 11,8). Pour les e-mails, la durée moyenne consacrée à une réponse était de 21,6 minutes (± 46,5). Quel que soit le type de contact utilisé (courrier postal, téléphone, e-mail, autre), la moyenne de la durée était de 18,6 minutes, avec un écart-type de 33,6 minutes. Les motifs de la requête sont classés en différentes catégories : informations sur la maladie, expert ou centre d'expertise, contact avec un autre malade, soutien psychologique, aide sociale, demande de remboursement, associations de malades, surveillance/

prise en charge, informations sur les événements, autres motifs ou non spécifiés.

Dans notre analyse, les principaux motifs de demandes ont été : information sur la maladie (49,6 %), centre d'expertise/expert spécialisé (18,02 %), surveillance et prise en charge de la maladie (16,4 %), soutien psychologique (11,6 %) et services sociaux (7,3 %).

Différents items peuvent être cochés dans les réponses fournies : coordonnées de l'organisation compétente, information sur comment créer une organisation, information sur la maladie et sa prise en charge, infos sur la littérature scientifique et la recherche, conseils juridiques, orientation vers un expert, infos sur l'accès au traitement et aux affaires réglementaires, infos sur les soins transfrontaliers, soutien psychologique, infos sur les droits sociaux, contact avec d'autres malades, infos sur les essais cliniques et les bases de données, infos sur les centres de répit, infos sur les événements, suivi/surveillance, liens vers Orphanet ou autres sites, autres actions. Parmi les réponses, les plus souvent rencontrées ont été : fournir les coordonnées de l'organisation compétente (27,4 %) ; orienter vers un expert (22,2 %) ; infos sur la littérature scientifique et la recherche (20,6 %) ; infos sur la maladie et sa prise en charge (20,3 %).

Notre enquête a trouvé 2 % de réponses sur les soins frontaliers et 2 % de réponses sur les essais cliniques/bases de données.

Au cours des années, le téléphone est resté le mode de contact principal comparé aux e-mails (51,40 % versus 47,0 %) (Figure 3).

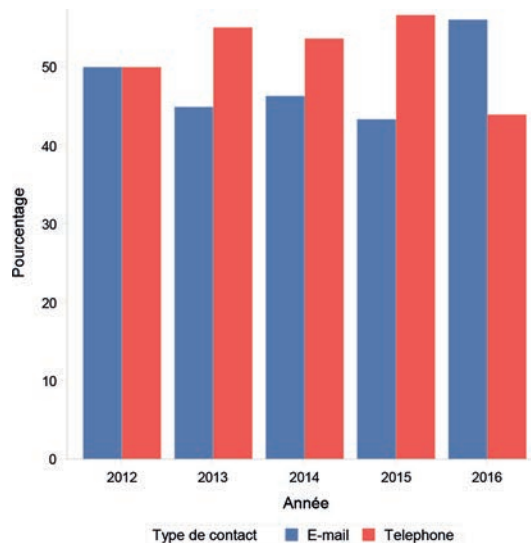


Figure 3  
Répartition des types de contact par e-mail vs. téléphone au cours des années.

En 2012 : répartition égale entre contacts par téléphone et par e-mails (47,4 % vs. 47,4 %) ; les autres moyens de contacts (courrier postal, visites sur place) occupent les 5,2 % restants. Le téléphone est resté le mode de contact principal au cours des années, à l'exception de 2016, année où les Groupes d'intérêt n'ont pas participé à l'étude.

**2013** : 54,6 % vs. 44,5 % ; **2014** : 53,1 % vs. 45,8 % ; **2015** : 56,2 % vs. 43,0 % ; **2016** : 43,9 % vs. 56,1 %.

### Conclusion

Les patients atteints de maladies rares sont fréquemment confrontés à un manque d'information et de

soutien. Les résultats de cette analyse sur cinq ans montrent que les services d'assistance au siège de l'AFM-Téléthon à Évry répondent à une réelle demande d'un public venu d'horizons divers. Il est essentiel que les services Help Lines soient disponibles pour les patients atteints de maladies rares dans tous les pays européens et qu'ils fournissent des informations de qualité. La mesure de l'activité dans les services existants peut aider les décideurs à allouer des fonds suffisants lorsqu'ils décident de créer ou d'étendre un service équivalent.

### AFM-Telethon's participation in the European Network of Rare Diseases Help Lines (2012-2016)

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### REMERCIEMENTS

Nos remerciements pour leur participation au recueil des données :

- Groupes d'Intérêt : DMD/DMB, DMC, Myasthénie, SMA, Steiner.

- Pôle Accueil Familles :

2012-2015 : Françoise Colomb et Anne Rousseau.

2016 : Patricia Atanga et son équipe.

- Département Myoinfo et le service de documentation Myodoc. Nous tenons aussi à remercier Françoise Salama pour sa relecture attentive du manuscrit.

#### RÉFÉRENCES

1. [https://www.eurordis.org/IMG/pdf/draft-leaflet\\_rap-sody08-1.pdf](https://www.eurordis.org/IMG/pdf/draft-leaflet_rap-sody08-1.pdf)
2. <https://www.eurordis.org/node/532>
3. <https://www.eurordis.org/node/1004>
4. Houyez F, Sanchez de Vega R, Brignol TN, Mazzucato M, Polizzi A. A European network of email and telephone help lines providing information and support on rare diseases : results from a 1-month activity survey. *Interact J Med Res* 2014 ; 3 : e9. doi : 10.2196/ijmr.2867. Pdf téléchargeable : <http://www.ijmr.org/2014/2/e9/>
5. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=FR>

# Rev-erb- $\alpha$ : une cible thérapeutique contre la perte de masse musculaire ?

Alexis Boulinguez, Christian Duhem, Bart Staels, Hélène Duez, Steve Lancel

Les muscles squelettiques du corps humain permettent la réalisation de nombreuses fonctions capitales telles que les mouvements volontaires, la respiration, la locomotion, la production de chaleur ou le maintien de la posture. Dans de nombreuses conditions physiopathologiques, telles que l'alitement prolongé, les myopathies, le vieillissement ou encore les pathologies métaboliques comme l'obésité et le diabète de type 2, l'activation de nombreux processus délétères (inflammation, stress réticulaire et réponse aux protéines mal conformées, résistance à l'insuline) altère cet organe en activant, entre autres, la protéolyse cellulaire, l'autophagie et l'apoptose, et en réduisant la synthèse protéique [1]. Ceci concourt à la perte de masse et de fonction du muscle observée chez les patients, le tout nuisant considérablement à leur qualité de vie. L'activité physique et la supplémentation en protéines permettent de contrebalancer la perte de masse musculaire mais ces solutions ne sont ni universelles ni pérennes [2]. Il est ainsi impératif de découvrir et de caractériser de nouvelles approches thérapeutiques pour lutter contre la perte de masse musculaire et ses conséquences.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent nos recherches. Nous travaillons sur le récepteur nucléaire Rev-erb- $\alpha$ , une protéine de l'horloge biologique, dont l'activité est modulable par des ligands synthétiques [3]. Notre équipe a montré que l'administration de l'agoniste SR9009 de Rev-erb améliore la performance musculaire des souris en augmentant la biogenèse mitochondriale musculaire [4], et prévient l'atrophie musculaire induite par la dexaméthasone en inhibant l'activation des gènes pro-atrophiques [5].

Toutefois, le rôle de Rev-erb- $\alpha$  dans le stress réticulaire, réponse cellulaire pouvant conduire à l'apoptose, n'a jamais été exploré. Le réticulum endoplasmique a pour fonction de conformer les protéines de la voie sécrétoire et certaines protéines résidentes de l'organite. L'accumulation de lipides ectopiques et la perte de l'homéostasie redox et calcique altèrent la capacité de conformation des chaperonnes réticulaires comme la *Binding immunoglobulin Protein* (BiP) et génèrent un stress réticulaire.

Celui-ci est à l'origine de la réponse aux protéines mal conformées, un processus se composant de trois voies de signalisation menées par les protéines transmembranaires *Inositol-Requiring Enzyme-1* (IRE1), *Protein kinase R-like ER Kinase* (PERK) et *Activating Transcription Factor 6* (ATF6) (Figure 1A). Initiée dans un objectif homéostatique, la réponse aux protéines mal conformées activée de manière chronique s'oriente, via l'activation des caspases, vers un processus apoptotique délétère pour la fibre musculaire [1].

Nos résultats indiquent que le traitement de myotubes de souris C2C12 par la tunicamycine, un inhibiteur de la N-glycosylation provoquant un stress réticulaire, induit une réponse aux protéines mal conformées, réponse majorée lorsque ces cellules surexpriment Rev-erb- $\alpha$ . Face à un traitement prolongé à la tunicamycine, nous constatons que la fragmentation nucléaire caractéristique de l'apoptose est plus élevée dans les cellules surexprimant Rev-erb- $\alpha$ , par rapport aux cellules contrôles. Fort de ces premiers résultats cellulaires encourageants, nous avons développé un modèle d'injection intramusculaire de tunicamycine chez la souris qui parvient à induire un stress réticulaire important dans le muscle gastrocnémien. Nous observons que les souris invalidées pour Rev-erb- $\alpha$  présentent une résistance à l'activation de la réponse aux protéines mal conformées par rapport aux souris contrôles. Ces résultats nous encouragent à poursuivre vers l'analyse des voies apoptotiques dans le muscle de souris après un stress réticulaire. En parallèle, nos premiers résultats obtenus dans un contexte plus physiopathologique de perte de masse musculaire induite par un régime obésogène indiquent que la perte de masse des muscles gastrocnémiens et quadriceps occasionnée par le régime riche en graisses chez les souris contrôles n'est pas retrouvée chez les souris invalidées pour Rev-erb- $\alpha$ . Ceci est associé à une plus faible réponse aux protéines mal conformées. Nous chercherons dans les prochains mois à prouver la part relative de l'apoptose provoquée par le stress réticulaire induit par le régime obésogène dans le phénotype observé. À plus long terme, l'utilisation de ligands pharmacologiques (agonistes et antagonistes) ciblant

Alexis Boulinguez  
Christian Duhem  
Bart Staels  
Hélène Duez  
Steve Lancel  
Univ. Lille, Inserm, CHU  
Lille,  
Institut Pasteur de Lille,  
U1011, EGID,  
F-59000 Lille, France  
Contact  
alexis.boulinguez-2@  
etu.univ-lille2.fr

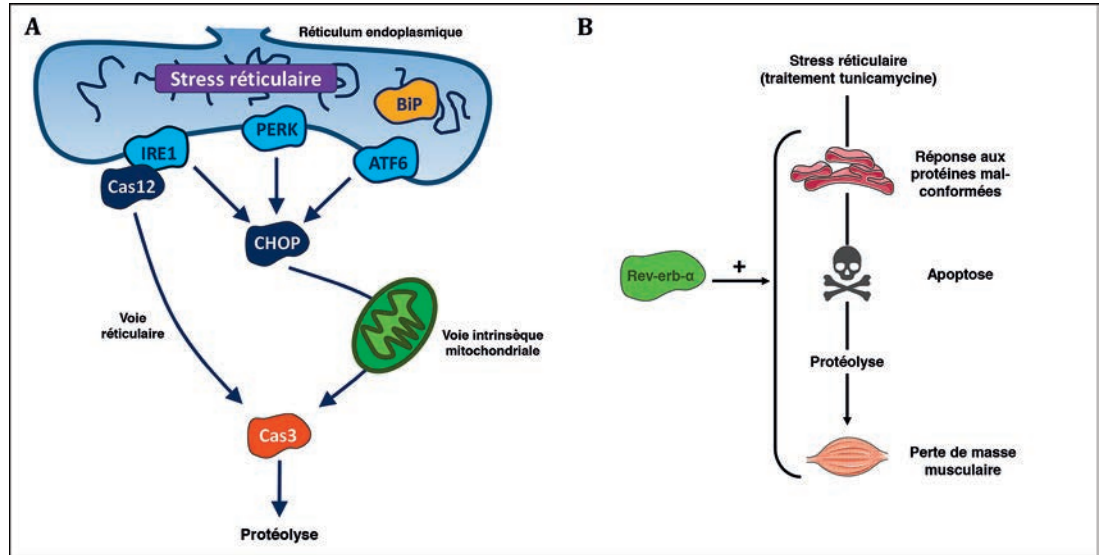


Figure 1  
**A.** Représentation schématique des voies apoptotiques déclenchées par le stress réticulaire. *Binding immunoglobulin Protein* (BiP), *Inositol-Requiring Enzyme-1* (IRE1), *Protein kinase R-like ER Kinase* (PERK), *Activating Transcription Factor 6* (ATF6), *CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) HOMologous Protein* (CHOP), Caspase 3 (Cas3) et 12 (Cas12).  
**B.** Représentation schématique des résultats de l'étude.

Rev-erb dans le muscle squelettique pourrait permettre (i) la préservation des fibres musculaires saines face à une apoptose délétère dans le cadre d'une perte de masse liée à l'obésité, au vieillissement ou à l'immobilisation ou (ii) l'élimination des fibres endommagées par activation de l'apoptose dans le cadre de myopathies afin de favoriser la régénération du muscle (Figure 1B).

### Rev-erb- $\alpha$ : a therapeutic target to counteract skeletal muscle mass loss?

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Boulinguez A, Staels B, Duez H, Lancel S. Mitochondria and endoplasmic reticulum: targets for a better insulin sensitivity in skeletal muscle? *Biochim Biophys Acta* 2017 ; 1862 : 901-16.
2. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol* 2017 ; 8 : 1045.
3. Kojetin DJ, Burris TP. REV-ERB and ROR nuclear receptors as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2014 ; 13 : 197-216.
4. Woldt E, Sebt Y, Solt LA, et al. Rev-erb- $\alpha$  modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1039-46.
5. Mayeuf-Louchart A, Thorel Q, Delhay S, et al. Rev-erb- $\alpha$  regulates atrophy-related genes to control skeletal muscle mass. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 14383.
6. Faitg J, Reynaud O, Leduc-Gaudet JP, Gouspillou G. Skeletal muscle aging and mitochondrial dysfunction: an update. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 955-62.

# L'analyse par cytométrie de masse des muscles âgés et dystrophiques permet d'identifier des nouvelles populations distinctes des cellules satellites

Lorenzo Giordani, Gary J. He, Elisa Negroni, Hiroshi Sakai, Justin Y.C. Law, M. Mona Siu, Raymond Wan, Shahragim Tajbakhsh, Tom H. Cheung, Fabien Le Grand

Le muscle squelettique adulte est une structure complexe dotée d'un potentiel de régénération remarquable. Cette capacité repose sur l'interaction orchestrée entre différentes populations musculaires qui résident dans le tissu [1]. Au cours du processus de vieillissement naturel ou dans des conditions de maladies chroniques, telles que la dystrophie musculaire, des changements spécifiques se produisent dans une ou plusieurs de ces populations, entraînant une perte progressive de la capacité de régénération. Ceci conduit *in fine* à la sarcopénie, la fibrose, l'infiltration grasseuse et, dans des conditions pathologiques à la nécrose [2, 3].

Malgré d'importants travaux de recherche conduits dans ce domaine, nous sommes loin de comprendre complètement ces changements. Même lorsque la cause génétique est connue, comme par exemple dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), nous sommes toujours incapables de préciser toutes les étapes qui mènent du défaut moléculaire jusqu'à l'expression de la maladie.

La raison principale de cette ignorance provient du manque d'outils permettant d'appréhender l'hétérogénéité de ces populations cellulaires. Les méthodes conventionnelles, capables seulement de fournir des informations moyennées, ont ralenti nos tentatives destinées à caractériser les changements pathologiques du microenvironnement, laissant ces sous-populations dysfonctionnelles cachées. D'où la nécessité de disséquer l'hétérogénéité du muscle au niveau de cellules isolées.

Notre projet est donc d'identifier les changements au niveau cellulaire qui interfèrent avec la bonne exécution du programme de régénération au cours du vieillissement, et en condition pathologique, en utilisant la spectrométrie de masse (technologie CyTOF). Des travaux de recherche récents suggèrent que la perte du potentiel régénératif du muscle pendant le vieillissement et en pathologie de type dystrophique est un processus multifactoriel dans

lequel l'hétérogénéité cellulaire joue un rôle central. Il est frappant que cet épuisement fonctionnel progressif ne soit pas un processus dichotomique. Il s'agit plutôt d'une « dérive » progressive vers l'état pathologique lequel génère un gradient de sous-fractions semi-fonctionnelles intermédiaires au sein des populations résidentes du muscle. Les régulateurs moléculaires qui contrôlent la transition entre ces étapes sont la clé pour comprendre et contrer la progression du défaut. Cependant, lorsque les populations musculaires sont étudiées avec des méthodes classiques, ces sous-fractions restent indétectables. Afin de caractériser ces interrupteurs moléculaires, nous avons besoin d'un outil pour détecter de façon non biaisée les différentes sous-fractions et les étudier comme des entités discrètes. Cela ne peut être réalisé qu'en profilant le muscle entier jusqu'à la résolution d'une seule cellule. Étonnamment, à ce jour, il n'y a pas d'études publiées qui traitent de la complexité phénotypique du muscle squelettique au niveau unicellulaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne ou lors du vieillissement physiologique.

Profitant de la technologie CyTOF [4], nous avons profilé, à une échelle unicellulaire, les différentes populations au cours du vieillissement musculaire et en pathologie (en utilisant des jeunes et vieux mdx4cv - un modèle de DMD). Ceci nous a permis de définir, en comparaison avec le jeune muscle sain, un schéma de ces états biologiques révélant des similitudes fonctionnelles et mettant en évidence des motifs récurrents. En utilisant une approche basée sur l'application de différents algorithmes de visualisation et de groupement tels que SPADE, viSNE [5] et *Statistical Scaffold*, nous avons pu séparer et comparer l'hétérogénéité des différentes conditions à une profondeur sans précédent. Nous avons pu identifier des sous-ensembles cellulaires précédemment négligés que nous avons isolés et caractérisés *in vitro*. Les caractéristiques particu-

**Lorenzo Giordani**  
**Elisa Negroni**  
**Fabien Le Grand**  
Sorbonne Université,  
Inserm UMRS974,  
Association Institut  
de Myologie, Centre  
de Recherche  
en Myologie, 75013 Paris,  
France  
**Gary J. He**  
**Justin Y.C. Law**  
**M. Mona Siu**  
**Raymond Wan**  
**Tom H. Cheung**  
Division of Life Science,  
Center for Stem Cell  
Research, State Key  
Laboratory of Molecular  
Neuroscience, Center  
of Systems Biology and  
Human Health, Institute  
for Advanced Study,  
The Hong Kong  
University of Science  
and Technology, Clear  
Water Bay, Kowloon,  
Hong Kong, China  
**Hiroshi Sakai**  
**Shahragim Tajbakhsh**  
Stem Cells and  
Development,  
Department  
of Developmental and  
Stem Cell Biology, Institut  
Pasteur, 75015 Paris,  
France  
CNRS UMR 3738, Institut  
Pasteur, 75015 Paris,  
France  
**Contact**  
lmgjordani@gmail.com

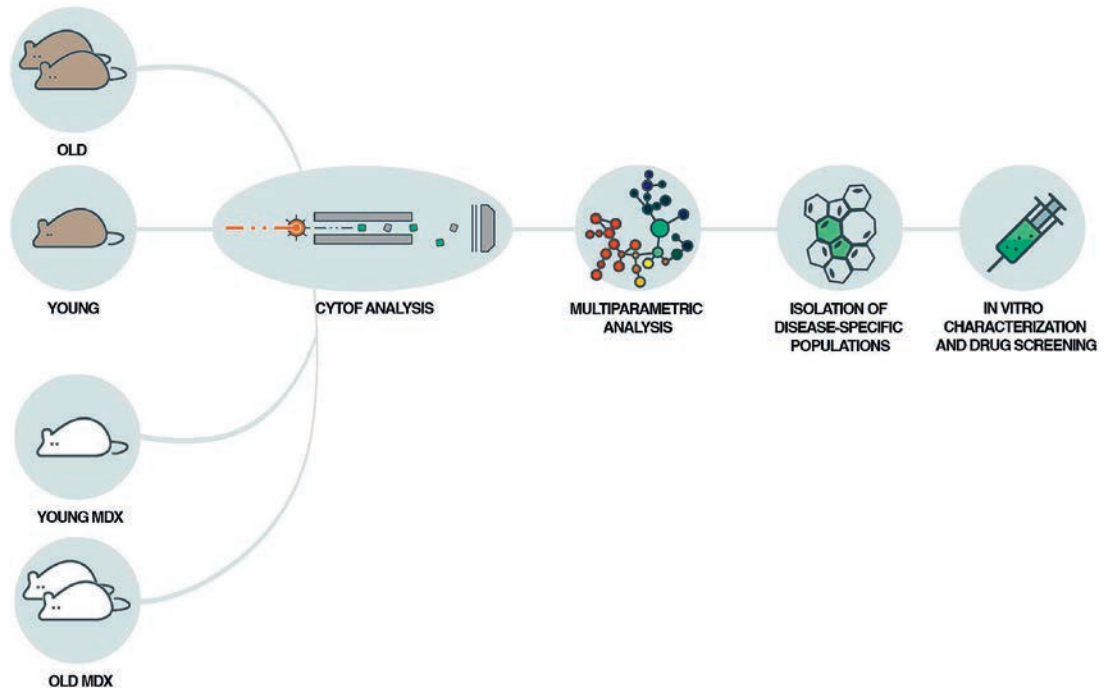


Figure 1  
Schéma du workflow développé pour identifier les sous-populations maladie-spécifiques.

lières de ces populations plaident fortement en faveur de leur implication dans la régénération musculaire. Pour cette raison, nous étudions maintenant les changements dynamiques qui se produisent dans ces cellules chez les souris mdx4c jeunes et âgées. Il s'agit de la première tentative destinée à étudier simultanément la totalité de la fraction mononucléée du muscle sain et dystrophique, et à suivre son évolution au cours du vieillissement à une résolution de cellule unique.

La caractérisation des différentes populations cellulaires présentes dans le muscle fournira de nouvelles informations sur le processus de régénération, élargissant davantage notre compréhension de la façon dont les cellules individuelles coordonnent les réponses différentielles pour parvenir à la réparation du muscle squelettique après une blessure. En outre, l'étude de sous-populations spécifiques associées à une maladie fournira non seulement une base solide pour l'identification future de biomarqueurs diagnostiques, mais mettra également en évidence d'éventuelles cibles pharmaceutiques, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles thérapies pour les maladies myodégénératives.

Nous prévoyons que, dans un proche avenir, des technologies telles que la transcriptomique et la protéomique unicellulaires seront combinées avec la

médecine personnalisée pour fournir un traitement adapté à chaque patient. Notre ensemble de données, aux côtés de nombreuses autres données qui visent à profiler les cellules de différents modèles de maladies, servira d'atlas de référence pour naviguer dans la grande quantité de données qui seront inévitablement générées par une telle approche combinée.

### Single-cell mass cytometry analysis of aged and dystrophic muscle identifies novel populations distinct from satellite cells

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Bentzinger CF, Wang YX, Rudnicki MA. Building muscle: molecular regulation of myogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012 ; 4. pii : a008342. doi : 10.1101/cshperspect.a008342.
2. Kharraz Y, Guerra J, Pessina P, et al. Understanding the process of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Biomed Res Int* 2014 ; 965631.
3. Brack AS, Rando TA. Intrinsic changes and extrinsic influences of myogenic stem cell function during aging. *Stem Cell Rev* 2007 ; 3 : 226-37.
4. Janes MR, Rommel C. Next-generation flow cytometry. *Nat Biotechnol* 2011 ; 29 : 602-4.
5. Diggins KE, Ferrell PB, Irish JM. Methods for discovery and characterization of cell subsets in high dimensional mass cytometry data. *Methods* 2015 ; 82 : 55-63.

# La génétique des précurseurs du tendon lors du développement de la patte chez la drosophile

Quentin Laurichesse, Lidia Laddada, Jagla Krzysztof, Cedric Soler

Les tendons représentent un tissu de soutien transmettant la force générée par la contraction musculaire au squelette (ou exosquelette), permettant ainsi le maintien et le mouvement du corps. Contrairement au processus de myogenèse, les mécanismes génétiques et moléculaires permettant la spécification et la différenciation des cellules des tendons restent encore mal connus. Chez la drosophile, le développement coordonné des précurseurs de tendon et de muscle de la patte aboutit à la formation d'un système musculo-tendineux complexe [1]. Ce système présente certaines similitudes architecturales avec celui des membres de la souris suggérant que des mécanismes développementaux similaires aient pu être utilisés au cours de l'évolution (Figure 1). Cette hypothèse est aussi sous-tendue par l'identification de gènes orthologues impliqués dans le développement des tendons (*egr/stripe*) et des muscles (*lbx/ladybird*) appendiculaires chez la drosophile et les vertébrés.

Notre projet s'intéresse au programme génétique contrôlant la différenciation des précurseurs de

tendons appendiculaires de la drosophile. Une approche cellule-spécifique a permis d'isoler ces précurseurs et de séquencer leurs ARN. Ce travail a permis l'identification d'environ 900 gènes dont les transcrits sont spécifiquement enrichis dans les précurseurs de tendon. Parmi eux, 67 codent des facteurs de transcription (FTs) connus pour être impliqués dans le développement des tendons (Sr, Dei...) et d'autres gènes dont le rôle reste encore à définir. Pour évaluer l'implication de ces derniers, nous avons réalisé un crible de ces gènes, par expression d'ARN interférents spécifiquement dans les précurseurs de tendon, basé sur la létalité et la locomotion des individus [2] (Figure 2). Les résultats obtenus ont permis de confirmer l'implication de 12 gènes candidats. Parmi ces derniers, on retrouve un FT également enrichi dans deux analyses transcriptomiques issues des tendons de souris [3] sans pour autant que son rôle n'ait été élucidé.

## Genetic characterization of tendon precursors during early development of *Drosophila* leg

### LIENS D'INTÉRÊT

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

### RÉFÉRENCES

1. Soler C, Laddada L, Jagla K. Coordinated development of muscles and tendon-like structures: early interactions in the *Drosophila* leg. *Front Physiol* 2016 ; 7 : 22. doi : 10.3389/fphys.2016.00022. eCollection 2016.
2. Gargano JW, Martin I, Bhandari P, Grotewiel MS. Rapid iterative negative geotaxis (RING): a new method for assessing age-related locomotor decline in *Drosophila*. *Exp Gerontol* 2005 ; 40 : 386-95.
3. Liu H, Xu J, Liu CF, et al. Whole transcriptome expression profiling of mouse limb tendon development by using RNA-seq. *J Orthop Res* 2015 ; 33 : 840-8.
4. Soler C, Daczewska M, Da Ponte JP, et al. Coordinated development of muscles and tendons of the *Drosophila* leg. *Development* 2004 ; 131 : 6041-51.

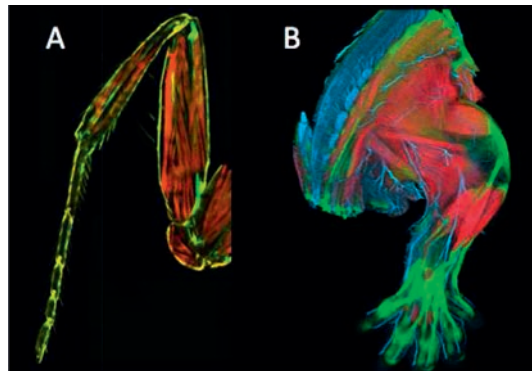


Figure 1  
Architecture myo-tendineuse de la patte de drosophile (A) et d'un membre de souris (B).

A. Système myo-tendineux d'une patte de *Drosophila melanogaster* révélée au microscope confocal. Les muscles multifibrillaires (rouge) s'organisent autour de longs tendons internes (vert) (voir [4]).

B. Image confocale d'une patte de souris permettant de visualiser les muscles (rouge), les tendons (vert) et le système nerveux (bleu), extrait de l'atlas du laboratoire de G. Kardou.

Quentin Laurichesse  
Lidia Laddada  
Jagla Krzysztof  
Cedric Soler

Génétique Reproduction  
et Développement  
(GReD),  
Institut National  
de la Santé  
et de la Recherche  
Médicale U1103,  
Centre National  
de la Recherche  
Scientifique UMR6293,  
Université  
Clermont-Auvergne,  
France

Contact  
quentin.laurichesse@uca.fr

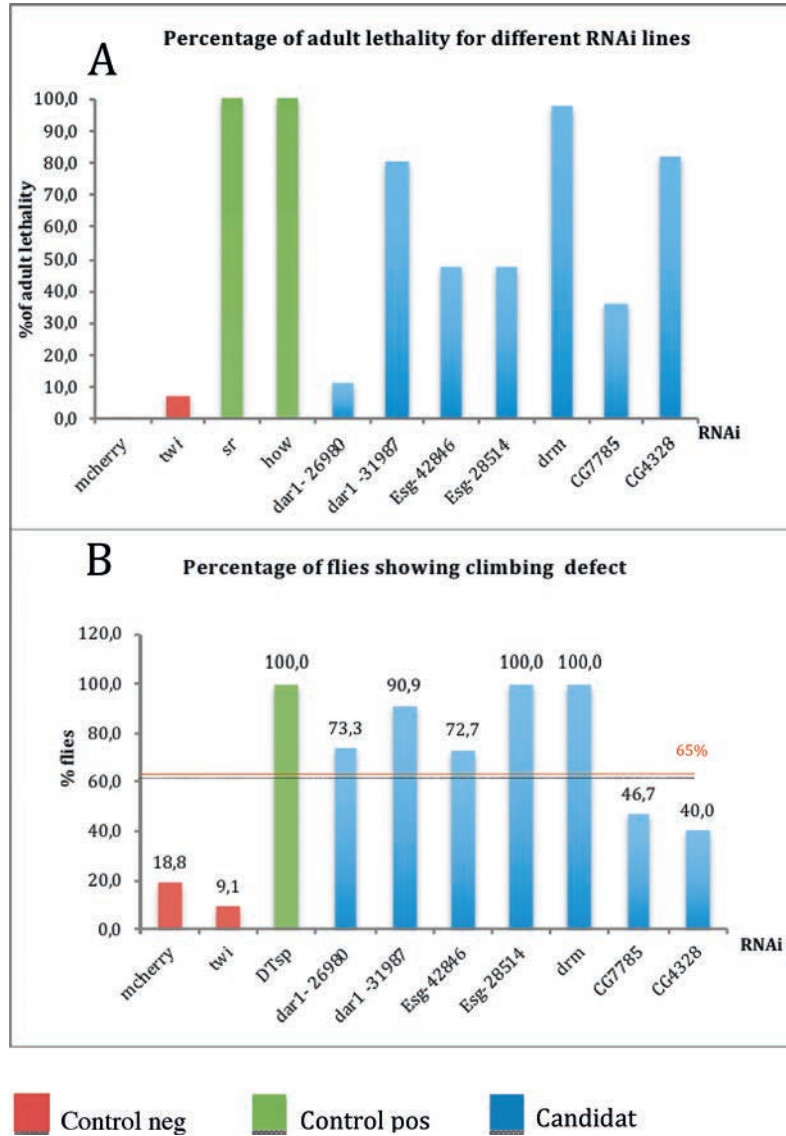


Figure 2

**Crible par ARN interférent *in vivo* dirigé contre les facteurs de transcription identifiés par séquençage des ARN des précurseurs de tendons appendiculaires.**

Exemples de résultats du crible « perte de fonction » selon des critères de létalité (A) ou de défaut de locomotion (B). Pour chaque croisement, la létalité a été comparée à deux contrôles négatifs (ARNi dirigé contre mcherry et twist) et plusieurs contrôles positifs (Tsp, sr et how). Le test de locomotion a été réalisé avec les mouches ayant survécu selon un protocole adapté du « RING assay » (*Rapid Iterative Negative Geotaxis*, Gargano *et al.*, 2005). Le défaut de mobilité des mouches est déterminé en fonction de la proportion d'individus incapables de dépasser une hauteur limite définie dans le tube d'expérimentation. Un candidat est considéré comme positif si plus de 65 % des individus ne sont pas capables de dépasser cette hauteur après un délai de 5s.



# La dystrophie musculaire de Duchenne : une maladie du développement ?

Virginie Mourmetas, Emmanuelle Massouridès, Étienne Kornobis, Hélène Polvêche, Christian Pinset

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie monogénique récessive liée à l'X causée par des mutations dans le gène de la dystrophine et touchant un garçon sur 3 300 naissances. L'absence de dystrophine fragilise progressivement mais gravement les muscles. À ce jour, le diagnostic se fait en moyenne vers quatre ans, ce qui est tardif si l'on considère les dommages déjà subis par les muscles à cet âge. De plus, aucun traitement n'existe pour enrayer la maladie. Les patients décèdent prématurément suite à une défaillance cardiaque et/ou respiratoire. Tout ceci soulève le besoin de mieux définir les premières étapes du développement de la maladie chez l'Homme afin de 1) trouver des marqueurs plus spécifiques et précoces pour augmenter la sensibilité du diagnostic, et donc, améliorer la prise en charge des patients et 2) découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et augmenter les chances de développer des thérapies efficaces. À ISTEM, nous avons identifié une isoforme embryonnaire de la dystrophine [1] et modélisé *in vitro* la DMD à l'aide de cellules souches pluripotentes humaines capables de se différencier en cellules musculaires squelettiques, nous donnant ainsi accès aux premières étapes du développement humain (Figure 1). La comparaison entre trois lignées cellulaires humaines saines et trois lignées DMD au cours de la spécialisation vers le muscle

squelettique (7 points, de la cellule souche pluripotente à la cellule squelettique différenciée) par séquençage à haut débit (ARNm et microARN) nous permet d'ores et déjà de formuler de nouvelles hypothèses de recherche difficilement identifiables par des méthodes moins exhaustives. Cette grande quantité de données met en lumière un phénotype DMD dès trois jours de différenciation, ce qui nous pousse à repenser les fonctions de la dystrophine au cours du développement. Des approches fonctionnelles sont en cours afin de sélectionner les gènes et/ou les voies de signalisation les plus prometteur(se)s pouvant servir de marqueurs et/ou de cibles thérapeutiques.

## Duchenne muscular dystrophy: a developmental disease?

**Mots clés :** dystrophine, DMD, cellules souches pluripotentes humaines, myogenèse, séquençage haut-débit.

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCE

1. Massouridès E, Polentes J, Mangeot PE, *et al.* Dp412e: a novel human embryonic dystrophin isoform induced by BMP4 in early differentiated cells. *Skelet Muscle* 2015 ; 5 : 40.

Virginie Mourmetas  
Emmanuelle  
Massouridès  
Hélène Polvêche  
Christian Pinset  
I-STEM, CECS/Inserm  
UMR861, 28, rue Henri  
Desbruères, 91100  
Corbeil-Essonnes, France  
Étienne Kornobis  
Institut Pasteur,  
Bioinformatics and  
Biostatistics Hub, C3BI,  
USR 3756 IP CNRS,  
75015 Paris, France  
**Contact**  
vmourmetas@istem.fr

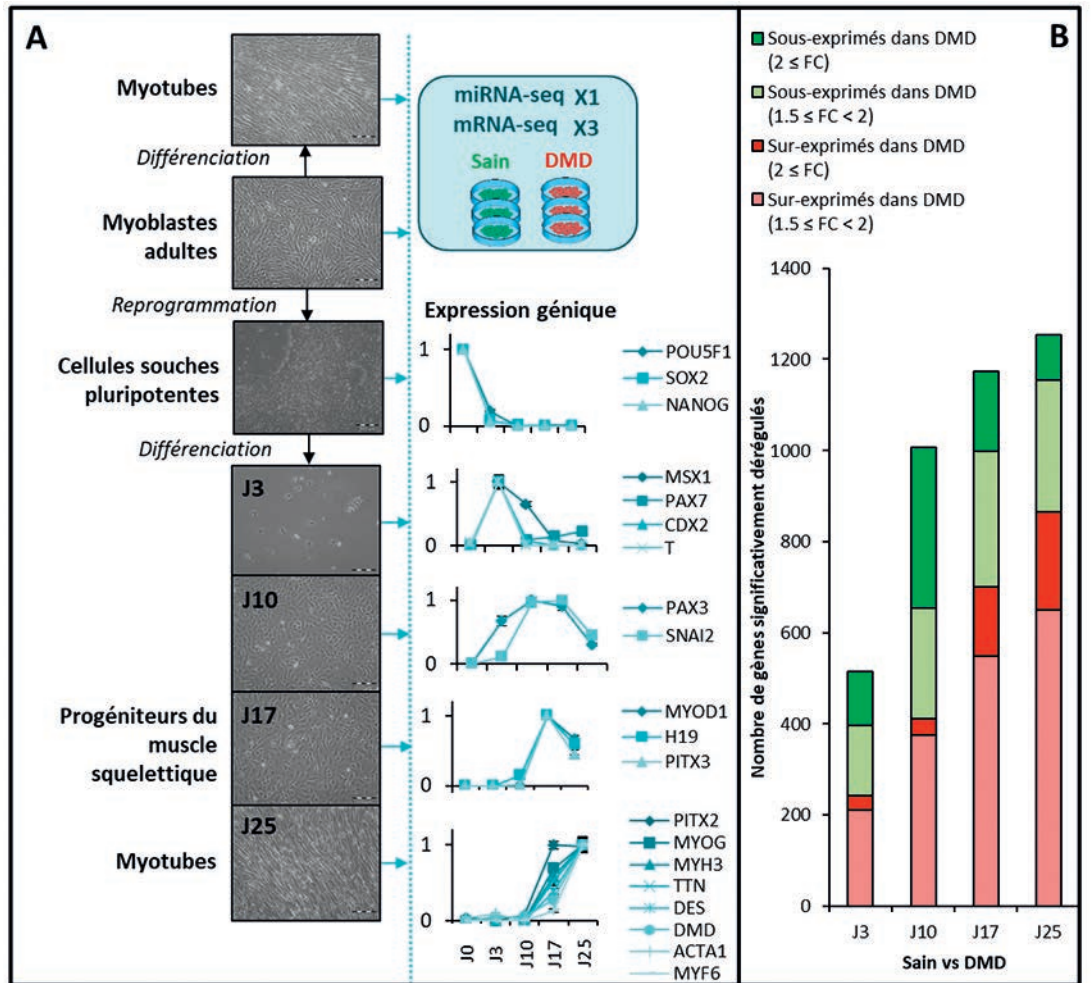


Figure 1  
**A.** Modèles cellulaires, expériences de séquençage haut-débit et expressions géniques lors de la différenciation myogénique.  
**B.** Dérégulation de l'expression génique dans les cellules DMD.

# Glané sur le Web



Cette nouvelle rubrique - propre aux numéros en ligne des Cahiers de Myologie - est appelée « **GLOW** » (en anglais : luire), contraction de **GLeaned On the Web**, car elle concerne une actualité chaude et éclairante, glanée parmi les innombrables « scoops » bio-médicaux qui inondent la toile. Elle se propose d'élargir l'horizon des lecteurs hors du champ de la stricte myologie.

Dans cette première livraison nous avons sélectionné les nouvelles suivantes :

■ **Une ingénieuse méthode d'édition épigénétique par CRISPR-Cas9 pour réactiver certains gènes à des fins thérapeutiques.**

- Liao HK, *et al.* In vivo target gene activation via CRISPR/Cas9-mediated trans-epigenetic modulation. *Cell* 2017 ; 171 : 1495-507.e15. Accès : <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.025>

■ **Un sérieux obstacle pour l'édition génomique thérapeutique *in vivo* par CRISPR-Cas9 : l'existence d'une immunité humorale et cellulaire contre la protéine Cas9**

- Charlesworth CT, *et al.* Identification of pre-existing adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *bioRxiv* 2018 Jan 5. This article is a preprint and has not been peer-reviewed Accès : <https://doi.org/10.1101/243345>

- Wagner DL, *et al.* High prevalence of S. pyogenes Cas9-specific T cell sensitization within the adult human population - A balanced effector/regulatory T cell response. *bioRxiv* 2018 Apr 4. This article is a preprint and has not been peer-reviewed Accès : <https://doi.org/10.1101/295139>

■ **Importance du soi-disant « junk DNA » : des mutations dans le transcriptome non codant des cancers**

- Zhang W, *et al.* A global transcriptional network connecting noncoding mutations to changes in tumor gene expression. *Nat Genet* 2018 ; 50 : 613-20. Accès : <http://www.nature.com/articles/s41588-018-0091-2>
- Solovyov A, *et al.* Global cancer transcriptome quantifies repeat element polarization between immunotherapy responsive and T cell suppressive classes. *Cell Rep* 2018 ; 23 : 512-21. Accès : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.042>

GLOW



## Bulletin d'adhésion 2018

NOM/Prénom : .....

Clinique       Fondamentale       Autre fonction

Adresse : .....

Code Postal : ..... Ville : .....

E-mail : .....

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

Membre titulaire : 40 €

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

**RÈGLEMENT**

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

J'effectue un virement bancaire de 40 € (RIB de la SFM à demander à Rémi Mounier)

**A RETOURNER A :**

[remi.mounier@univ-lyon1.fr](mailto:remi.mounier@univ-lyon1.fr)

ou

Rémi MOUNIER – Trésorier de la SFM  
CR HDR CNRS – UMR CNRS 5534  
Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire  
Université Claude Bernard Lyon 1  
Bâtiment Gregor Mendel – 2è étage  
16 Rue Raphaël Dubois  
F-69622 Villeurbanne Cedex

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

## AGENDA

# 2018

**6-8 juin 2018** (Montrouge, France)

**21<sup>es</sup> Journées d'ElectroNeuroMyoGraphie**  
[www.enmg2018.org/](http://www.enmg2018.org/)

**6-9 juin 2018** (Gènes, Italie)

**18<sup>e</sup> meeting de l'Association Italienne de Myologie (AIM)**  
[www.miologia.org/](http://www.miologia.org/)

**11-12 juin 2018** (ENS - Lyon, France)

**Congrès SFEERHE - « Actualités transversales dans les maladies neuromusculaires de l'enfance »**  
<https://tmsevents.fr/wp-content/congres/2018/sferhe/lyon/>

**8-13 juin 2018** (Colorado, USA)

**Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration**  
<http://faseb.org/src/micro/Site/SkelCell/home.aspx>

**14-16 juin 2018** (Dallas, USA)

**CURE SMA Conference 2018**  
<http://events.curesma.org>

**15 juin 2018** (Paris, France)

**Réunion annuelle Résocanaux**  
Contact : savine.vicart@aphp.fr

**16-19 juin 2018** (Milan, Italie)

**European Human Genetics Conference**  
<https://2018.eshg.org/>

**16-19 juin 2018** (Lisbonne, Portugal)

**European Academy of Neurology**  
[www.ean.org/lisbon2018](http://www.ean.org/lisbon2018)

**18-23 juin 2018** (Institut de Myologie, Paris)

**Summer School of Myology (21<sup>e</sup> édition)**  
[www.institut-myologie.org/enseignement](http://www.institut-myologie.org/enseignement)

**27-30 juin 2018** (Avanos, Cappadocia, Turquie)

**Meeting de la Société Méditerranéenne de Myologie**  
[www.msm2018.org/](http://www.msm2018.org/)

**28 juin 2018** (Institut de Myologie, Paris)

**6th Translational Research meeting on Peripheral Neuropathies**  
<https://ern-euro-nmd.eu/ern/wp-content/uploads/2018/02/Journee-28th-June-2018.pdf>

**28 juin-1<sup>er</sup> juillet 2018** (Scottsdale, Arizona, USA)

**Parent Project Muscular Dystrophy Annual Conference**  
[www.parentprojectmd.org](http://www.parentprojectmd.org)

**2-6 juillet 2018** (Newcastle-upon-Tyne, Royaume-Uni)

**Translational Summer School**  
<https://ern-euro-nmd.eu/summer-school-2018/>

**6-10 juillet 2018** (Vienne, Autriche)

**15th International Congress on Neuromuscular Diseases**  
[www.icnmd2018.org](http://www.icnmd2018.org)

**8-12 juillet 2018** (Paris, France)

**12<sup>e</sup> Congrès Mondial de la Société Internationale de Médecine Physique et de Réadaptation (ISPRM)**  
[www.isprm.org](http://www.isprm.org)

**14-15 juillet 2018** (Londres, UK)

**ZNM and Myotubular Trust European Family Conference**  
[www.znm-zusammenstark.org/en/london\\_2018/](http://www.znm-zusammenstark.org/en/london_2018/)

**22-25 juillet 2018** (Baltimore, Maryland, USA)

**Peripheral Nerve Society Annual Meeting**  
[www.pnsociety.com](http://www.pnsociety.com)

**27-29 juillet** (Kuala Lumpur, Malaisie)

**Colloque asiatique et océanien de myologie (AOMC)**  
[www.aomc.info/](http://www.aomc.info/)

**13-14 septembre 2018** (Parc Floral de Vincennes, France)

**JRC Innovation thérapeutique et parcours de soins**  
Contact : actionsmedicales@afm-telethon.fr

**23-28 septembre 2018** (Ascona, Suisse)

**Molecular Mechanisms of Muscle Wasting during Aging and Disease**  
[www.musclewasting.ch/](http://www.musclewasting.ch/)

**2-6 octobre 2018** (Mendoza, Argentine)

**23<sup>e</sup> Congrès annuel de la World Muscle Society**  
[www.wms2018.com/](http://www.wms2018.com/)

**26-27 octobre 2018** (Alicante, Espagne)

**EPNS (European Paediatric Neurologic Society) Research Meeting**  
[www.epns.info](http://www.epns.info)

**15-18 novembre 2018** (Mumbai, Inde)

**Congrès International Child Neurology Association**  
<http://icnc2018mumbai.com/>

**21-23 novembre 2018** (Brest, France)

**Journées de la Société Française de Myologie**  
[www.sfmyologie.org/](http://www.sfmyologie.org/)

**7-8 décembre 2018** (partout en France)

**Téléthon**  
[www.afm-telethon.fr/](http://www.afm-telethon.fr/)

# 2019

**25-28 mars 2019** (Bordeaux, France)

**Congrès Myology (AFM-Téléthon)**  
[www.myology2019.org/](http://www.myology2019.org/)

**1<sup>er</sup>-5 octobre 2019** (Copenhague, Danemark)

**Congrès de la World Muscle Society**  
[www.worldmusclesociety.org/](http://www.worldmusclesociety.org/)