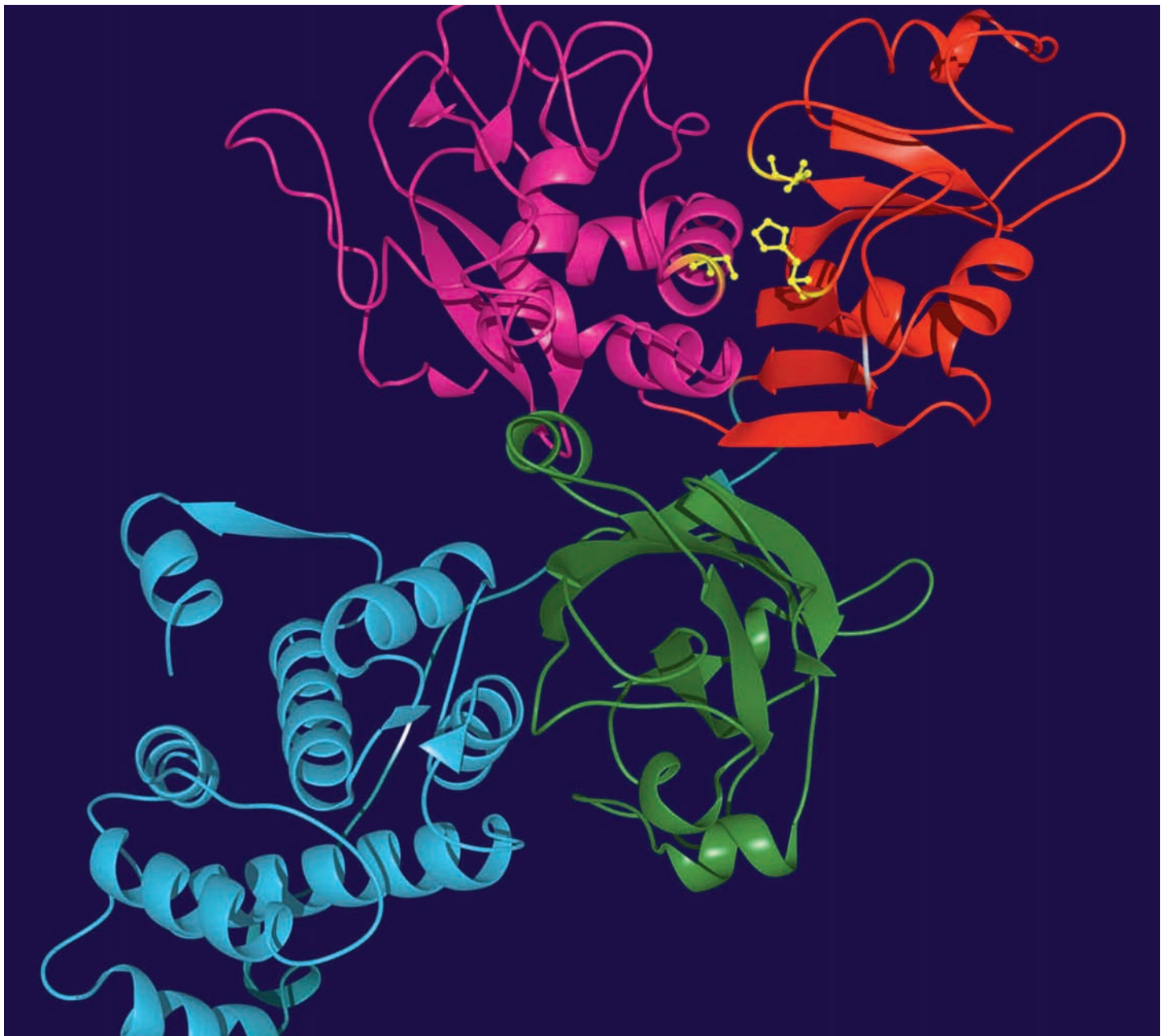


# Les cahiers de **myologie**

Mise au point :  
**La Mesure  
de Fonction  
Motrice**



N° **2** - avril 2010



# Les cahiers de myologie

N° 2 AVRIL 2010

## Rédaction

### Directeurs de publication

Laurence Tiennot-Herment  
Claude Desnuelle

### Directeurs de la rédaction

Michel Fardeau  
J. Andoni Urtizberea

### Rédactrices en chef

Tuy Nga Brignol  
Edwige Biard

### Documentation

Nathalie Russo

## Réseaux des correspondants

**Algérie** : Meriem Tazir

**Belgique** : Peter Van den Bergh

**Canada** : Jean-Pierre Bouchard

**Liban** : André Mégarbané

**Maroc** : Ilham Slassi

**Suisse** : Thierry Kuntzer

**Tunisie** : Fayçal Hentati

## Correspondance

### SFM

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

### AFM

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

## Siège social

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

## Conception

Sequoia (Makheia Group)

## Mise en page

### Impression

Kremlin-Lino  
01 46 63 18 36

## Parution

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

## COMITÉ ÉDITORIAL

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



Représentation de la structure  
tridimensionnelle de la calpaïne 3  
(H. Sorimachi)

Les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site internet de la Société Française de Myologie  
[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



Les VII<sup>es</sup> Journées Annuelles de la Société Française de Myologie (SFM) se sont tenues à Hendaye, en octobre dernier avec pour thème « calpainines et calpainopathies ». En 2006, pour commémorer l'anniversaire des 200 ans de la naissance de Duchenne de Boulogne, la Société Française de Myologie avait organisé ses Journées Annuelles à Boulogne-sur-Mer. Ce fut tout naturellement l'occasion de faire un point d'actualité sur les dystrophinopathies. A Hendaye, le thème retenu « calpainines et calpainopathie » coulait de source. En effet, le Pays Basque représente un isolat génétique de cette myopathie observé également dans d'autres zones comme l'île de la Réunion ou parmi les communautés Amish d'Amérique du Nord, mais dont l'accès est moins facile.

Outre la douceur du climat en ce mois d'octobre 2009, la superbe plage dominée par la montagne de la Rhune, le petit port à l'embouchure de la Bidassoa, l'Espagne à un jet de pierres et la convivialité toujours retrouvée de ces réunions, l'intérêt scientifique n'était pas des moindres.

Le concept de myopathie des ceintures (LGMD) est apparu dans la littérature dans les années 1950. Décrite pour la première fois en 1884, la dystrophie musculaire des ceintures de type « Erb » ou calpainopathie (LGMD2A), de transmission autosomique récessive, a été localisée sur le chromosome 15 (15q15.1-q15.3) en 1991. Le gène en cause *CAPN3* a été identifié en 1995. Il code la calpaïne 3, enzyme protéolytique du muscle squelettique. Sur le plan moléculaire, cette myopathie se distingue des autres dystrophies musculaires de même type, car la calpaïne 3 n'est pas une protéine de structure comme c'est généralement le cas. Il s'agit d'une protéase non lysosomale, capable de cliver (au niveau des acides aminés de type cystéine) les protéines en multiples polypeptides. Elle possède également une forte affinité pour la titine, une protéine stabilisatrice de l'actine dans la structure du sarcomère.

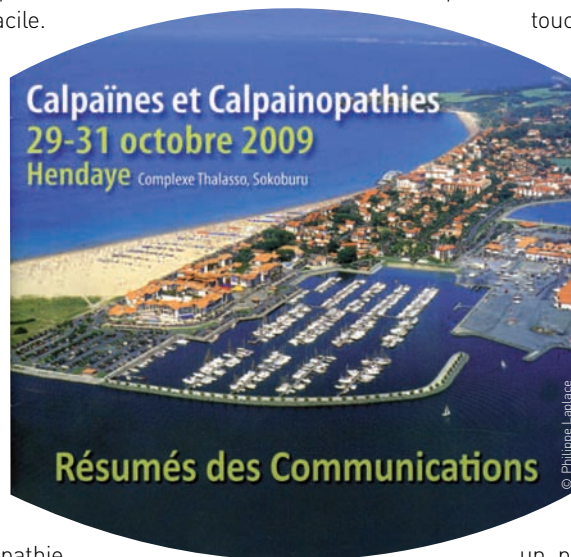
La tendance générale est de se représenter le muscle squelettique comme « figé » dans sa structure striée. Cependant, la prise en compte de l'approche fonctionnelle

de la calpaïne 3 mène à une vision dynamique de son organisation structurale. En effet, la calpaïne 3 ayant une demi-vie très courte (de l'ordre de 20 minutes) intervient dans un remodelage permanent de la strie Z.

Selon le type de mutation affectant le gène codant la calpaïne 3, l'effet fonctionnel n'est pas le même : réduction de l'action protéolytique, réduction des capacités d'autolyse ou encore réduction de l'affinité pour la titine. Plus de 150 mutations différentes ont été décrites à ce jour, 70 % sont dites privées c'est-à-dire ne concernant qu'une seule famille ou individu. Il s'agit le plus souvent de la modification d'une seule paire de bases entraînant une mutation non-sens avec production d'une protéine tronquée. L'exon 21 est une région génique particulièrement

touchée par ce type de mutation. Quant aux mutations ponctuelles ou aux mutations de type délétion ou insertion, elles concernent surtout les exons 15, 17 et 22. Il n'y a pas réellement de relation phénotype/génotype. La maladie peut parfois être découverte à l'occasion de l'exploration d'une simple hyperCKémie. Ailleurs le phénotype peut donner le change avec une dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH), mais l'atteinte pelvienne est plus marquée voire franchement scapulo-péronière, associée à une atteinte du tronc ou encore à des rétractions tendineuses.

Si l'étude des calpainopathies apporte un peu plus d'éléments pour appréhender la physiologie du muscle, la physiopathologie de cette maladie reste encore insuffisamment comprise. Au demeurant, l'espoir thérapeutique pourrait venir des nouvelles thérapeutiques facilitatrices de la translation des ARN messagers (ARNm) susceptibles de corriger la lecture des mutations non-sens et de ce fait, efficaces quelle que soit la physiopathologie. Les avancées en myologie sont rapides. Nul doute qu'aux prochaines Journées de la Société Française de Myologie, les 24 et 25 novembre prochains à Nice, le thème « dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH) » nous réservera aussi des surprises !



**Claude Desnuelle**

Président de la Société Française de Myologie

3 **ÉDITORIAL**

4 **SOMMAIRE/CONTENTS**

**HISTORIQUE/HISTORICAL NOTES**

- 5-10 **Une contribution à l'histoire de la découverte des calpainopathies**  
*Historical notes on the discovery of calpainopathies*  
 Michel Fardeau, Jacques S. Beckmann, Hiroyuki Sorimachi, Andoni Urtizberea

**PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGY**

- 11-13 **Le muscle endocrine**  
*The endocrine muscle*  
 Sébastien Banzet, Nathalie Koulmann

**CAS CLINIQUES/CASE REPORTS**

- 14-15 **Déficit en thymidine kinase de type 2 : un diagnostic à évoquer aussi chez l'adulte**  
*TK2 deficiency : a diagnosis to think of in adults too*  
 Antony Béhin, Claude Jardel, Kristl Claeys, Norma Romero, Bruno Eymard, Anne Lombès
- 16-17 **Amyotrophie spinale : une cause d'hypomobilité fœtale pouvant être trompeuse**  
*Spinal muscular atrophy : a misleading cause of fetal hypomobility*  
 Isabelle Desguerre, Marjolaine Wilhems, Itxaso Marty

**PRISE EN CHARGE/MANAGEMENT**

- 18-19 **Grippe A [H1N1], la vaccination chez les patients neuromusculaires**  
*Swine flu immunization in neuromuscular patients*  
 Groupe d'experts MNM et infection pandémique
- 20-21 **Le positionnement en fauteuil roulant : une dynamique complexe**  
*Wheelchair positioning : a complex dynamics*  
 Elise Dupitier
- 22-23 **Dystrophie myotonique de Steinert (DM1) : la fatigue, plainte principale**  
*Fatigue is a main complaint in Myotonic Dystrophy type 1 (DM1)*  
 Benjamin Gallais

**FICHE PRATIQUE/SHORT CLINICAL GUIDELINES**

- 24-25 **Accès de paralysie périodique : orientation diagnostique**  
*Bouts of Periodic Paralysis : diagnostic flowchart*  
 Savine Vicart

**MISE AU POINT/REVIEW**

- 26-34 **La Mesure de Fonction Motrice, une échelle validée pour les MNM**  
*The Motor Function Measure, a validated scale for neuromuscular diseases*  
 Carole Bérard, Carole Vuillerot, Françoise Girardot, Dalil Hamroun, Christine Payan

**LU POUR VOUS/LITERATURE REVIEW**

- 35-36 **Préclinique/Preclinical Research**  
 Jean-Thomas Vilquin
- 37-38 **Thérapeutique/Therapeutics**  
 Leïla Lazaro, Norma Romero
- 39-40 **Génétique/Genetics**  
 Gisèle Bonne, Valérie Allamand
- 41-42 **Psychologies/Psychology**  
 Christian Réveillère

**MYOLOGIE DANS LE MONDE/**

**MYOLOGY AROUND THE WORLD**

- 43-44 **MyoSuisse, un réseau de spécialistes et d'organisations dédiés aux MNM**  
*MyoSuisse, a network of specialists and organizations dedicated to NMD*  
 Thierry Kuntzer

**PARTENARIATS/PARTNERSHIPS**

- 45 **TREAT-NMD, Conférence Internationale en collaboration avec le NIH**  
*TREAT-NMD, the International Conference in partnership with the NIH*  
 Françoise Rouault

**CLIN D'ŒIL/AT A GLANCE**

- 46 **Le point de vue du "dinosaur"**  
**Génomique et Médecine : l'heure du bilan**  
*The point of view of a "dinosaur"*  
*Genomics and Medicine : the time of assessment*  
 Jean-Claude Kaplan

**INFOS/NEWS**

- 47 **Le premier Plan National Maladies Rares est mort... Vive le deuxième !**  
*The first National Rare Diseases Plan is dead... Long live the second one !*  
 Jean Pouget

**LA PAGE DE LA SFM/SFM NEWS**

- 48 **Prix Master de la SFM**  
*The SFM Master Price*  
 Claude Desnuelle

**LA PAGE DE L'AFM/AFM NEWS**

- 49 **L'AFM et les consultations collaborent**  
*AFM and specialized neuromuscular clinics work together*  
 Sylvie Marion

50 **COURRIER/READERS' LETTERS**

51 **AGENDA/FORTHCOMING MEETINGS**

# Une contribution à l'histoire de la découverte des calpainopathies

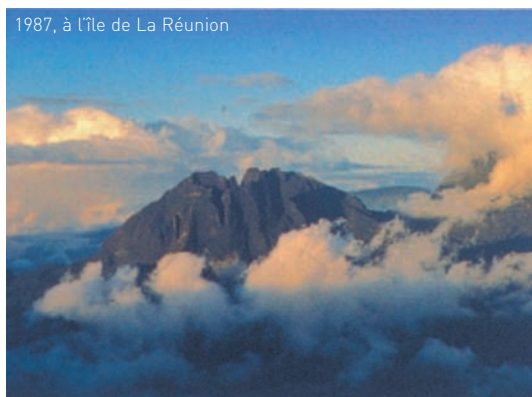
MICHEL FARDEAU, JACQUES S. BECKMANN, HIROYUKI SORIMACHI, J. ANDONI URTIZBEREA

« Histoire » est sans doute un bien grand mot. Il s'agit ici, plus simplement des témoignages de quatre des principaux acteurs de cette découverte. La dernière réunion annuelle de la Société Française de Myologie les avait réunis à Hendaye. Il a donc semblé opportun de recueillir leurs témoignages dans la genèse d'une découverte qui a profondément marqué l'histoire des dystrophies musculaires des ceintures et par là-même l'histoire des myopathies héréditaires humaines.

## Dystrophie des ceintures à La Réunion

M. Fardeau

Tout a commencé un matin d'octobre 1986 par l'irruption, dans le couloir de l'Unité de Recherche Inserm que je dirigeais alors rue du Fer à Moulin, de deux personnes appartenant à l'Association Réunionnaise de lutte contre les Myopathies. Elles me demandèrent de façon pressante de venir dans leur île examiner des patients atteints de myopathie et en particulier la troisième sœur de l'un d'entre eux, l'une étant déjà morte et l'autre étant en phase terminale et hospitalisée. Quelques semaines plus tard, j'étais dans l'avion pour Saint-Denis de La Réunion et accueilli par cette famille.



Le diagnostic exact de la forme de myopathie que présentaient ces jeunes femmes, appartenant à la communauté musulmane, ne viendra que quelques années plus tard avec la découverte des gènes responsables des sarcoglycanopathies (dont l'analyse avait été entreprise en collaboration avec M. Ben Hamida et son équipe de l'Institut de Neurologie de Tunis). Mais les collègues réunionnais souhaitaient profiter de ma présence pour me montrer les nombreux autres cas de myopathie qu'ils suivaient. C'est ainsi que je me suis retrouvé, quelques jours après mon arrivée, dans le sud de

l'île, à l'hôpital de Saint-Pierre, accueilli par le docteur Claude Mignard. Le choc fut grand lorsque celle-ci m'amena à la consultation de son service, où m'attendaient une quinzaine de patients. L'analyse clinique immédiate permettait de penser qu'ils étaient tous atteints de dystrophie des ceintures dans sa forme classique, décrite initialement par W. Erb un siècle plus tôt (1884) et individualisée quelques décennies plus tard par J. N. Walton et F. J. Nattrass dans un papier classique de *Brain* (1954). Malgré la qualité de sa description, cette entité connue par la suite bien des vicissitudes, sans doute en raison de sa relative rareté, de l'absence d'une formule histologique particulière (en témoignait la variété des lésions rencontrées dans les biopsies pratiquées chez ces patients) et de la facilité excessive avec laquelle ce diagnostic était porté. Si bien que certains cliniciens, parmi les plus rigoureux, ne voulaient même plus entendre parler de ce diagnostic qu'ils trouvaient trop imprécis et facteur de confusion (Brooke).

Ce n'était cependant pas mon opinion, car j'avais suivi dans ma consultation parisienne quelques patients généralement jeunes, pour lesquels, après examens clinique et histologique approfondis, je n'avais pas d'autre diagnostic possible que celui de dystrophie des ceintures. Mais ce n'était là que quelques patients isolés et ma grande surprise était de trouver réunies, en cette fin d'après-midi, un ensemble de personnes qui apparemment se connaissaient et dont la sémiologie était de ce type. Je leur demandais la permission de prendre une photo, pour moi historique, de leur groupe dans cette salle d'attente.

Les données cliniques de ces patients étaient remarquablement homogènes : une grande sélectivité d'atteinte des muscles des épaules, des bras, du tronc et des membres inférieurs ; un respect du visage, des muscles oculomoteurs et vélo-pharyn-

### Michel Fardeau

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

### Jacques S. Beckmann

Département de Génétique Médicale, CHUV, Lausanne, Suisse  
jacques.beckmann@unil.ch

### Hiroyuki Sorimachi

Calpain project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science (Rinshoken), Tokyo, Japan  
sorimachi-hr@igakuken.or.jp

### J. Andoni Urtizberrea

Praticien Hospitalier, MPR A.P.H.P. Hôpital Marin de Hendaye, France  
andoni.urtizberrea@hnd.aphp.fr



Découverte à La Réunion d'un groupe de patients atteints d'une dystrophie musculaire de type Erb



© D.R.

gés ; une absence de toute hypertrophie ; la présence de rétractions modérées, en particulier achilléennes ; un déficit modéré de la fonction respiratoire et une intégrité de la fonction cardiaque. Ces personnes n'avaient pas été longuement scolarisées, mais leur développement intellectuel apparaissait tout à fait satisfaisant. Leur faiblesse musculaire s'était manifestée initialement vers l'âge de 10 ans en moyenne et avait progressé régulièrement, plusieurs personnes ayant perdu la marche autour de vingt ans se trouvaient en fauteuil roulant : une évolution conforme à la description proposée par J.N. Walton en 1954.

Dresser leurs arbres généalogiques ne fut pas aisé, car les mêmes patronymes se retrouvaient très souvent chez leurs ascendants et il existait à l'évidence entre ces personnes une forte consanguinité à chaque génération. Toutes appartenaient à la communauté dite des « Petits Blancs des Hauts », initialement composée de personnes qui, en raison des modalités de transmission et de division des terres familiales, avaient été confinées dans les régions accidentées sur les pentes montagneuses de l'île. Ces personnes avaient, dit-on, aussi souhaité se soustraire à la loi de 1848 sur l'abolition de l'esclavage. Elles avaient cherché à reproduire, sur les pentes des montagnes de l'île, les modes de vie et de propriété qu'elles avaient connus le long de la Côte Océane. Mais cette tentative fut un échec économique. Elles vécurent dans des conditions précaires, quelquefois misérables, se marièrent entre elles (fratries souvent très nombreuses). En remontant la généalogie de ces familles, il paraissait même possible qu'elles aient toutes un ancêtre commun, un certain Antoine Payet, lequel avait débarqué dans l'île en 1647.

Cinq personnes acceptèrent une biopsie de leur muscle deltoïde. Les lésions étaient celles d'une dystrophie musculaire, sans grande particularité

morphologique, mais étudiées à des stades différents de la maladie, elles permettaient de dessiner à grands traits l'évolution histologique de cette dystrophie. Pour prendre date, un abstract fut rédigé pour le Congrès International de Neurologie qui se tint à New Delhi (Fardeau *et al*, 1989). L'analyse détaillée de ces familles ne sera publiée que quelques années plus tard dans la revue *Brain*, après obtention de la solution génétique de cette énigme (Fardeau *et al*, 1996).

### Initiation des études de génétique moléculaire

J.S. Beckmann, M. Fardeau

Toutes ces données plaidaient en faveur du lancement rapide d'une étude de liaison génétique. Les outils pour de telles analyses étaient en plein essor. De nouveaux marqueurs, de type RLP, étaient décrits régulièrement. La carte génétique s'étoffait. Mais pour cela, il fallait d'abord collecter les ADN. La chance voulait qu'une collègue, Dominique Hillaire, ingénieur de recherche à l'Inserm, vienne d'obtenir sa mutation au Centre Départemental de Transfusion Sanguine (CDTS) de St-Denis de La Réunion avec pour mission l'étude de la pathologie héréditaire propre à cette île. Aussitôt contactée, elle se dit très motivée pour aborder ce nouveau travail. Elle constitua rapidement un premier registre des personnes atteintes. Avec l'aide du Cercle généalogique de Bourbon (Mme Thazard), elle reconstitua les généalogies sur treize générations (soit jusqu'aux premiers arrivants). Aidée par le réseau de bénévoles qu'elle avait créé, elle collecta les prélèvements sanguins des personnes atteintes et de leurs proches vivant dans les petits bourgs dispersés autour de Saint-Pierre et sur les flancs de la Fournaise : le Tampon, Petite Ile, l'Entre-Deux...



Il fallait souvent se fier à de simples indications orales pour découvrir l'emplacement exact du domicile de ces personnes... L'ADN et les cultures

cellulaires de cette première collecte furent préparés dans le petit laboratoire installé par D. Hillaire au CDTS. Malheureusement, une rupture d'approvisionnement en azote liquide provoqua la perte de ce matériel. La période des cyclones passée, il fallut, l'année suivante, reprendre la collecte. Grâce à la mobilisation des familles et des bénévoles, au soutien du service de neurologie de l'hôpital de Saint-Pierre (dirigé par le docteur Claude Mignard), la quasi totalité des prélèvements furent collectés en une journée. Cette fois, le matériel recueilli fut convoyé en métropole « sous bonne escorte ».

Des contacts informels avaient été pris par D. Hillaire et M. Fardeau avec l'équipe de génétique moléculaire animée par Daniel Cohen au Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH). Celui-ci en parla à ses collaboratrices qui elles-mêmes en dirent quelques mots à un généticien moléculaire nouvellement arrivé au CEPH, Jacques S. Beckmann, venu se familiariser avec les techniques de génétique statistique auprès de Marc Lathrop. Jacques S. Beckmann souhaitait ardemment s'engager dans un travail personnel. Le hasard fit qu'en se rendant au Brésil à Belo Horizonte pour une conférence, il soit tombé sur un article de la presse grand public parlant d'un projet « Génome », où était évoqué le problème des dystrophies des ceintures. Il put rapidement remonter le fil jusqu'à deux collègues brésiliennes, Mayana Zatz et Maria-Rita Passos-Bueno en charge de cette étude. Maria-Rita Passos-Bueno devait ensuite rejoindre Jacques S. Beckmann au CEPH. Rendez-vous était donc pris avec l'équipe de Jean Dausset et Daniel Cohen au CEPH situé à l'Hôpital Saint-Louis. Etaient présents, autour de Daniel Cohen et de ses collaboratrices, Odile Broux et Isabelle Richard, Jacques S. Beckmann et Maria Rita Passos-Bueno, Dominique Hillaire et Michel Fardeau. Devant l'importance du matériel recueilli à l'île de La Réunion et la très probable consanguinité existant entre ces familles, l'affaire fut vite conclue et le travail entrepris par l'équipe de Jacques S. Beckmann.

L'étude de cartographie fut lancée sur les familles réunionnaises et quelques familles brésiliennes à l'aide de marqueurs RFLP, visualisés par *Southern Blot* : travail lent et fastidieux. Jacques S. Beckmann bénéficiait dans cette tâche d'un secours appréciable : un coaching patient et généreux de Howard Cann. A la 4<sup>o</sup> sonde utilisée, D15S25, le résultat escompté arriva : des plages d'homozygotie étaient détectées sur le chromosome 15 (pour lequel un *lodscore* de 5,52 était obtenu). Le gène de la dystrophie des ceintures réunionnaise était localisé ! Certaines familles brésiliennes confirmaient cette

localisation, d'autres non : premier témoignage de l'hétérogénéité du concept de « dystrophie des ceintures ». Le résultat fut publié à la demande expresse de Daniel Cohen et de Jean Dausset, dans les Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences (Beckmann *et al*).

Fort de ce premier succès, Jacques S. Beckmann était entré en contact avec quelques uns de ses collègues américains. Avec l'équipe de Margaret Pericak-Vance, ils démontrèrent que les familles américaines présentées comme « dystrophie des ceintures » à transmission autosomique dominante n'impliquaient pas le même gène. Ensuite une collaboration fut lancée avec Mike Conneally, qui travaillait sur un autre foyer de dystrophie des ceintures, initialement décrit dans les années soixante par les généticiens de Detroit autour de C.E. Jackson (Jackson et Carey; Jackson et Strehler) dans la communauté Amish de l'Etat d'Indiana. Avec l'aide de Jay Tischfield, autre généticien d'Indianapolis, les ADN de ces familles furent apportés au Généthon, où l'équipe de Jacques S. Beckmann venait de s'installer, et passés au crible du génotypage. On était passé cette fois des RFLP aux microsatellites, plus faciles à automatiser et plus informatifs : la localisation sur le chromosome 15 fut confirmée pour la plupart mais, résultat inattendu, pas pour toutes les familles Amish étudiées. Craignant une erreur humaine dans le traitement des échantillons, Valérie Allamand, une étudiante en thèse qui avait rejoint l'équipe de Jacques S. Beckmann en 1992, fut envoyée deux mois dans le laboratoire de Jay Tischfield, afin de génotyper de nouveaux échantillons d'ADN de ces patients et de démêler ainsi cet imbroglio. Elle y vérifia également les arbres généalogiques et confirma les résultats initiaux : les familles Amish du Nord et du Sud de l'Indiana n'étaient pas atteintes de la même pathologie. Celles du Sud ne pouvaient donc pas contribuer à l'identification de ce gène et posaient en même temps un nouveau problème : celui d'une autre localisation et identification à poursuivre.

La suite des événements doit être resituée dans le contexte scientifique de l'époque. Le programme « génome humain » venait de prendre un nouvel envol, en grande partie grâce à l'équipe de Jean Weissenbach. Celui-ci prit le monde entier par surprise en établissant, au laboratoire Généthon, la première carte génétique détaillée du génome humain.

La localisation sur le chromosome 15 tombait en fait au milieu d'une sorte de désert, c'est-à-dire que pratiquement aucun autre gène ou presque n'avait encore été localisé dans cette zone. Il fallut donc

entreprendre une étude très exigeante et très fastidieuse de clonage positionnel dans cet intervalle. Il fallait aussi tenter d'augmenter le matériel clinique, en s'assurant de son homogénéité clinique et génétique. C'est dans ce sens que, guidés par Gene Jackson, M. Fardeau et F. Tomé se rendirent dans le Nord de l'Etat d'Indiana dans la communauté Amish dite « du Vieil ordre ». Il s'agissait de confirmer qu'il n'y avait aucune différence clinique entre ces patients Amish et ceux qui avaient été repérés à l'île de La Réunion. Ceci était exact, mais seulement pour la partie de la communauté située dans le Nord de l'Etat d'Indiana. En effet dans le Sud du même Etat, d'autres patients, appartenant aussi à la communauté Amish, avaient un tableau clinique un peu différent avec en particulier une macroglossie et des gros mollets.

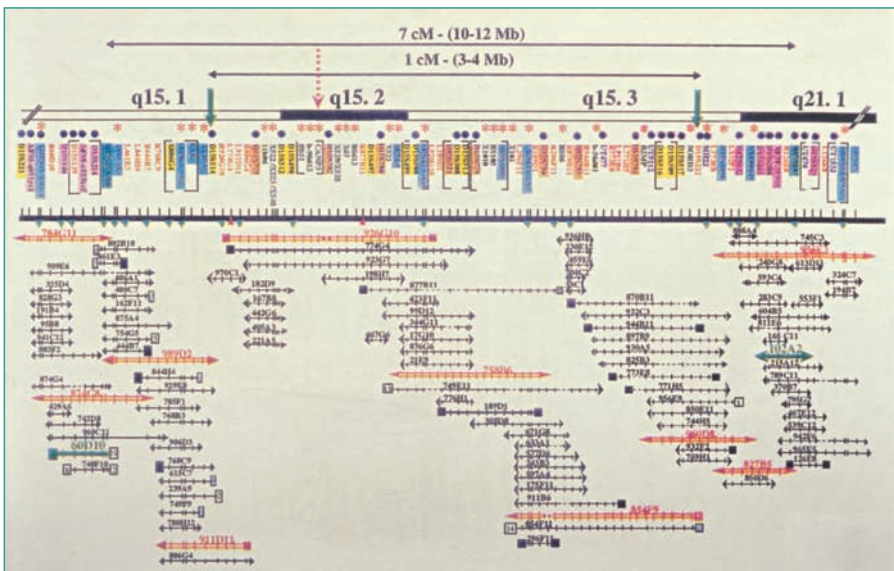


Illustration du travail de clonage positionnel (par J. S. Beckmann et son équipe) de l'intervalle q15.1-q21.1 dans lequel le gène *CAPN3* était localisé.

Ces familles devaient être identifiées comme non liées au chromosome 15. Grâce à une collaboration astucieuse avec Kevin Campbell, elles furent localisées sur le chromosome 4 et se révélèrent porteuses de mutations dans le gène de la bêta-sarcoglycane. Il est tout à fait remarquable que deux gènes différents, ayant une expression neuromusculaire aussi voisine, aient pu être détectés dans une communauté Amish aussi fortement consanguine.

### Découverte du gène de la calpaïne 3

J. S. Beckmann, H. Sorimachi

Les outils de cartographie génétique, physique et génique de l'époque étaient rudimentaires. Il fallait donc les inventer et les créer tout en avançant. Nous avons certes un accès privilégié à la banque de microsatellites développée par Jean Weissenbach et son équipe, mais nous devons générer parallèle-

ment la cartographie de la région chromosomique concernée. Quelques cinquante années-personnes furent ainsi requises pour ce travail, avec la participation importante d'Isabelle Richard, Françoise Fougousse, Valérie Allamand, Nuchanard Chiannikulchai, Anete Pereira de Souza et Charles Auffray.

L'analyse des déséquilibres de liaison suggérait une localisation du gène de la dystrophie des ceintures dans la partie proximale de l'intervalle incriminé, permettant la restriction de celui-ci de 4 à 1,6 mégabase. Mais c'était encore énorme ! Nous sommes alors partis du postulat que le gène en question devait s'exprimer dans le tissu musculaire. Ainsi les 17 gènes identifiés dans cette zone, par N. Chiannikulchai, furent tous caractérisés pour leur spécificité d'expression, avec un intérêt évident pour ceux qui s'exprimaient essentiellement dans le tissu musculaire squelettique (Chiannikulchai *et al.*). Deux étaient en tête de liste : l'un était inconnu, l'autre codait une protéase, la calpaïne 3 ou *CAPN3* découverte six ans plus tôt par Hiroyuki Sorimachi dans le laboratoire de K. Suzuki, à Tokyo (Sorimachi *et al.*).

Il fut décidé d'examiner le gène de la calpaïne 3 (*CAPN3*) en premier. La recherche de mutations dans ce gène s'avéra heureusement positive : sur l'ensemble des patients étudiés, 15 mutations différentes furent identifiées. Parmi les patients de l'île de La Réunion, il n'y avait pas qu'une seule mutation mais six mutations différentes (Richard *et al.*, 1995), ce fut la première surprise. La deuxième, peut-être encore plus remarquable, touchait à la nature de la protéine codée, une enzyme de type protéase dont l'absence s'avérait pathogène.

En janvier 1996, à l'occasion d'un voyage à Tokyo, J. S. Beckmann sera amené à partager confidentiellement cette découverte avec H. Sorimachi et K. Suzuki. Cette conversation sera à nouveau déterminante dans la relation de confiance et d'amitié qui s'établira entre tous les acteurs de cette entreprise. Des échanges de chercheurs interviendront entre les deux équipes. C'est ensemble qu'ils modélisèrent et testèrent l'impact de plusieurs mutations faux-sens sur l'activité protéolytique de la calpaïne 3.

Par ailleurs, deux équipes, l'une canadienne et l'autre japonaise (celle de H. Sorimachi), purent modéliser la structure tridimensionnelle de la protéase (cf : la figure en couverture du numéro). Hiroyuki Sorimachi et ses collaborateurs ont ensuite établi que la calpaïne 3 interagissait avec une protéine sarcomérique, la titine, ouvrant ainsi de nouvelles pistes pour les explorations structurales et fonctionnelles (Ojima *et al.*, Hayashi *et al.*).





Soixante personnes concernées au Pays Basque, surtout en Guipuzcoa.

### Les calpainopathies dans le monde

A. Urtizbera

Une fois le gène identifié, enfin en possession d'un outil diagnostique déterminant, le nombre de patients et de familles présentant une myopathie des ceintures classique avec anomalies de la calpaïne n'a cessé de croître (Richard *et al*, 1995). A la génétique moléculaire, arme *a priori* sans faille, mais limitée à quelques grands centres, s'est ajoutée, grâce aux travaux de Louise Anderson (Anderson *et al*), la possibilité de mettre en évidence le déficit en calpaïne 3 sur les biopsies musculaires en utilisant la technique de *western blot*. L'immunofluorescence ne peut pas, en effet, être utilisée en pratique courante pour cette détection. Ces techniques devaient permettre de déceler des déficits secondaires en CAPN3 non liés à une mutation du gène *CAPN3*, mais en lien avec d'autres déficiences protéiques, en particulier les déficiences en titine et en dysferline.

Grâce à ces nouveaux outils, les diagnostics de dystrophie des ceintures furent rapidement validés, d'abord chez les patients de France métropolitaine (Fardeau *et al*, 1996), puis en Italie, au Royaume Uni, au Japon... De nouveaux isolats furent ainsi détectés, en particulier au Pays Basque. Andoni Urtizbera avait eu vent par un collègue, Jean de Recondo, qu'il y avait beaucoup de formes récessives de myopathies des ceintures dans les provinces basques situées en territoire espagnol. Il

effectuait alors des interventions régulières auprès des résidents myopathes du Nid Marin, un centre de rééducation de la Croix-Rouge situé à Hendaye et fondé en partie par Jean Demos. Au cours de l'une d'entre elles, il entra en contact avec deux collègues de San Sebastien, Adolfo Lopez de Munain et Ana Maria Cobo. Ils confirmèrent l'existence de cette grande cohorte de patients (Urtasun *et al*) et manifestèrent leur souhait d'engager une collaboration avec les équipes françaises. Ceci devait permettre d'identifier rapidement une mutation très fréquente en Pays Basque, dont la prévalence était du même ordre que celle de la mutation 946-1, présente à l'île de La Réunion. Des études cliniques et en imagerie furent entreprises. Elles montrèrent que le phénotype clinique était tout à fait semblable à celui trouvé à l'île de La Réunion. Les Basques ayant été de grands voyageurs, il n'a pas été très surprenant de retrouver cette mutation fondatrice un peu partout dans le monde, en particulier dans les pays d'Amérique Latine et même ... à l'île de La Réunion. Une amitié indéfectible se noua entre les équipes espagnole et française. Elle conduisit à des échanges de collaborateurs et à l'élaboration, avec les collègues réunionnais et parisiens, d'un protocole d'évaluation de l'atteinte musculaire de ces patients. D'autres foyers ont depuis été repérés et analysés, en particulier en Croatie (Canki-Klain *et al*) et en Turquie, avec à nouveau une mutation particulière par sa fréquence. En fait, le diagnostic de calpainopathies a été établi dans tous les pays où les moyens de détection sont disponibles, permettant ainsi une réévaluation à la hausse de la prévalence de cette atteinte.

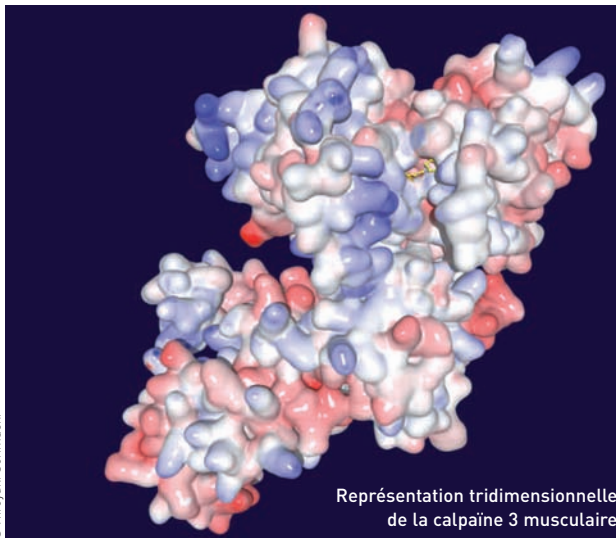
L'équipe transpyrénéenne.



## Conclusion

La découverte de l'implication de la calpaïne 3 dans les dystrophies musculaires des ceintures a certainement marqué un tournant majeur dans l'histoire des myopathies. Depuis l'obtention de ces résultats initiaux, les travaux sur les calpaïnopathies n'ont cessé de se développer schématiquement selon quatre axes principaux.

**Etudes épidémiologiques** : il apparaît aujourd'hui que les calpaïnopathies forment le groupe le plus important de dystrophies des ceintures, leur prévalence variant entre 30 et 60 % de ce groupe selon les régions et les pays.



**Structure et physiologie du gène CAPN3** : on note en particulier l'identification de séquences spécifiques à ce gène, la modélisation de la structure tridimensionnelle de la protéine et sa cristallisation. Ont également été précisés les modes d'épissage alternatif (une dizaine de transcrits différents ayant

été identifiés) ainsi que le pattern d'expression spatio-temporel de la protéine au cours du développement embryonnaire.

**Physiopathologie des désordres musculaires** : plusieurs sites de fixation de la calpaïne 3 ont fait l'objet d'études intensives dont un site intranucléaire et plusieurs sites intra-sarcomériques. Le site intranucléaire a été identifié à la suite des travaux de Baghdiguiian *et al*, au cours desquels il a pu être démontré qu'un déficit en calpaïne 3 pouvait induire une apoptose des fibres musculaires et ce, du fait d'une interaction entre IKappa B alpha et NfKappa B. Les sites de fixation intra-sarcomérique se situent, quant à eux, au voisinage de la ligne M (en relation directe d'une part avec la titine et avec la région N2A de la calpaïne 3). La CAPN3 a pu ainsi être considérée comme assurant un « mécanisme de surveillance » de la longueur sarcomérique (Ojima *et al*).

**Production de modèles animaux** : Isabelle Richard fut la première à mettre au point un modèle murin de cette pathologie (Richard *et al*, 2000), bientôt suivie par d'autres groupes au Japon et aux Etats-Unis. Il a été ainsi possible de reproduire les lésions musculaires avec leur sélectivité, d'en étudier les mécanismes et enfin d'entreprendre leur correction par thérapie génique.

De nouvelles connaissances ne cessent de s'accumuler sur la calpaïne 3, ainsi qu'en témoignent les communications faites aux Journées de la Société Française de Myologie à Hendaye. Mais cette protéine garde encore bien des secrets. Sa fonction biologique, quinze ans après la démonstration de son rôle dans l'étiologie de la forme classique de dystrophie des ceintures, reste encore en grande partie à découvrir (Beckmann et Spencer).

## NOTES

Cet article a été mis en forme par M. Fardeau. Des remerciements vont : à D. Hillaire pour la relecture des deux premières parties de cet article, au Dr C. Mignard pour son accueil et son soutien à La Réunion, au Pr B. Eymard pour sa participation aux expéditions réunionnaises et à l'analyse des familles de France métropolitaine, au Dr Gene Jackson pour l'analyse des familles Amish, aux personnes de La Réunion concernées, pour leur contribution enthousiaste et en particulier à la famille Cadjee.

## REFERENCES

- Anderson L.V. *et al*, *Am J Pathol*, 1998, 153 : 1169-79  
 Baghdiguiian S. *et al*, *Nat Med*, 1999, 5 : 503-11  
 Beckmann J. S. *et al*, *CR Acad Sci [Paris]*, 1991, 312 : 141-8  
 Beckmann J. S. et Spencer M., *Neuromusc Disord*, 2008, 18 : 913-21  
 Brooke M. H., *Adv Neurol*, 1977, 17 : 25-39  
 Canki-Klain N. *et al*, *Am J Hum Genet*, 2004, 125A : 152-6  
 Chiannikulchai N. *et al*, *Hum Mol Genet*, 1995, 4 : 717-25  
 Erb W., *Deutsch Archiv Klin Med*, 1884, 34 : 467-519  
 Fardeau M. *et al*, *Neurology India*, 1989, 37 [suppl] : 7  
 Fardeau M. *et al*, *Brain*, 1996, 119 : 295-308  
 Fardeau M. *et al*, *Neuromusc Disord*, 1996, 6 : 447-53  
 Hayashi C. *et al*, *J Biol Chem*, 2008, 283 : 14801-14  
 Jackson C. E. et Carey J. H., *Pediatrics*, 1961, 28 : 77-84  
 Jackson C. E. et Strehler D. A., *Pediatrics*, 1968, 41 : 495-502  
 Ojima K. *et al*, *J Biol Chem*, 2007, 282 : 14493-504  
 Richard I. *et al*, *Cell*, 1995, 81 : 27-40  
 Richard I. *et al*, *J Cell Biol*, 2000, 151 : 1583-90  
 Sorimachi H. *et al*, *Biol Chem*, 1989, 264 : 20106-11  
 Urtasun M. *et al*, *Brain*, 2005, 128 : 732-42  
 Walton J.N. et Nattrass F. J., *Brain*, 1954, 77 : 169-231

# Le muscle endocrine

SÉBASTIEN BANZET, NATHALIE KOULMANN

La rencontre de la physiologie de l'exercice et de l'immunologie a fait naître le concept inattendu de « muscle endocrine ». Afin d'assurer sa contraction, le muscle squelettique dégrade du glucose pour synthétiser de l'ATP. Quand le glycogène musculaire diminue, le glucose est fourni par le foie, principalement sous contrôle des hormones hyperglycémiantes (glucagon, cortisol). Cependant à l'exercice prolongé, les fibres musculaires actives produisent de l'interleukine-6, cytokine libérée dans le sang qui se lie à ses récepteurs hépatiques et favorise la production de glucose, agissant comme une véritable hormone d'origine musculaire.

Les années 1980-90 ont vu l'essor des sports d'ultra-endurance comme les marathons et triathlons. A la même période, loin des compétitions, les immunologistes décrivaient le rôle clé des cytokines dans les communications intercellulaires au sein du système immunitaire. La physiologie de l'exercice s'est alors attachée à décrypter les interactions complexes qui existent entre l'exercice physique et les fonctions immunitaires. Les exercices intenses et prolongés, très contraignants pour l'organisme, étaient suspectés d'engendrer des lésions musculaires avec des réactions inflammatoires locales ou systémiques plus ou moins marquées. En effet, de nombreux événements immunitaires ont été décrits au cours ou au décours de l'exercice, en particulier des variations des concentrations plasmatiques de diverses cytokines (Pedersen et Hoffman-Goetz, 2000). Pour nombre d'entre elles, ces variations étaient modestes et observées de manière très inconstante, mais l'interleukine-6 (IL-6) a rapidement fait figure d'exception car ses concentrations plasmatiques augmentaient dès lors que l'exercice était de durée prolongée et d'intensité élevée. L'élévation des concentrations d'IL-6 dans le plasma peut être considérable (jusqu'à X 100) et est proportionnelle à l'intensité de l'exercice réalisé. S'agit-il, comme le postulaient les premiers auteurs, du reflet d'une réaction inflammatoire systémique, dont l'IL-6 est un pivot bien connu ? Telle était la question initialement posée et en quelques années, de nombreuses données expérimentales ont conduit à réfuter cette hypothèse. L'augmentation de la concentration plasmatique d'IL-6 à l'exercice n'est pas d'origine inflammatoire car elle est extrêmement transitoire (retour aux valeurs de repos 2 heures après l'arrêt de l'exercice), ne s'accompagne pas de variations de cytokines pro-inflammatoi-

res et survient indépendamment de toute lésion musculaire objectivable. Quelle peut être alors la signification biologique de cet événement ?

## L'interleukine-6, une "myokine"

Les grandes variations systémiques de l'interleukine-6 (IL-6) sont classiquement dues à une libération massive par les cellules immunocompétentes, notamment monocytaires, mais à l'exercice aucune production d'IL-6 n'a été retrouvée dans ces dernières. L'origine de l'IL-6 plasmatique a été mise en évidence par des mesures de différence artérioveineuse fémorale qui ont montré que la molécule est libérée dans le sang par les muscles (Steenberg *et al*, 2000). L'augmentation des ARNm codant IL-6 dans des biopsies musculaires au décours d'un exercice est venue conforter cette donnée. Mais au sein du tissu musculaire, de nombreux types cellulaires comme les cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, fibroblastes, myocytes ou monocytes infiltrants sont capables de produire de l'IL-6 en grande quantité et la question de l'origine cellulaire de l'IL-6 a longtemps été posée. C'est finalement la présence de la protéine dans les fibres musculaires (immuno-histochimie) (Penkowa *et al*, 2003) et l'augmentation considérable des ARNm dans des fibres isolées au décours d'un exercice (Banzet *et al*, 2005) qui ont déterminé l'origine cellulaire plutôt inattendue de cette cytokine, ou « myokine », qui circule dans tout l'organisme.

## Les déterminants de la production d'IL-6

Les études menées sur des cellules musculaires en culture (C2C12, L6 ou myotubes humains) montraient que de nombreux *stimuli* et voies de signalisation cellulaires peuvent induire la production d'IL-6. Stress oxydant, adrénaline, cytokines pro-

Sébastien Banzet  
Nathalie Koulmann  
Institut de Recherche  
Biomédicale des Armées  
Département des  
environnements  
opérationnels  
Brétigny-sur-Orge, France  
sbanzet@crssa.net  
nkoulmann@crssa.net

inflammatoires ou variations des concentrations cytosoliques de calcium étaient autant de pistes à explorer *in vivo*. Deux déterminants importants de la production d'IL-6 sont rapidement apparus : la contraction musculaire et la disponibilité en glucides.

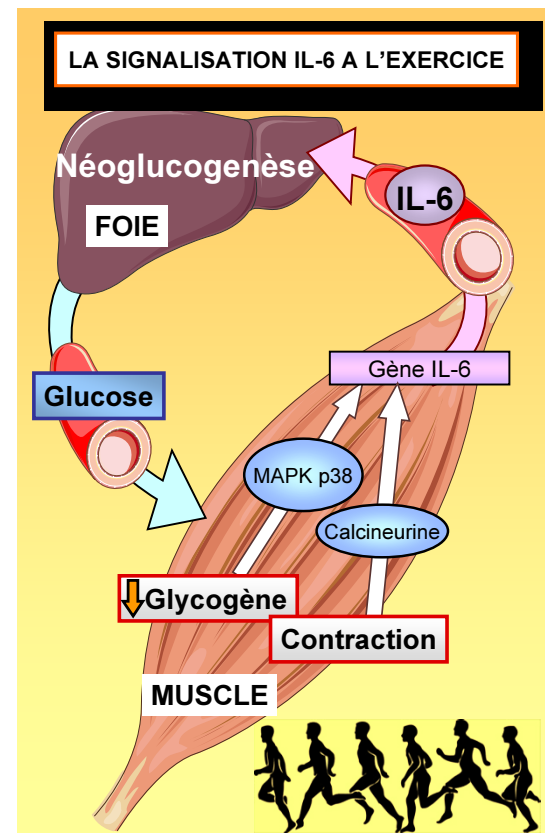
L'importance de la contraction a été montrée par le fait que seuls les muscles actifs produisent de l'IL-6, excluant l'implication de facteurs systémiques. Ainsi, si un sujet réalise un exercice avec un seul membre inférieur, ce dernier produit et libère de l'IL-6 alors que ce n'est pas le cas du membre au repos (Steensberg *et al*, 2000). Les mouvements du calcium entre le réticulum sarcoplasmique et le cytosol sont des événements clés de la contraction musculaire, susceptibles d'activer diverses voies de signalisation cellulaires. La calcineurine est une phosphatase activée par des augmentations faibles mais durables des concentrations cytosoliques de calcium, comme celles observées lors de la contraction des fibres sur un mode tonique. Son implication dans le contrôle de la transcription d'IL-6 à l'exercice a été proposée car elle appartient à une voie de signalisation de première importance dans les réponses et adaptations du muscle à l'exercice et qu'elle contrôle la production de plusieurs cytokines dans le système immunitaire. Dans des fibres musculaires de rats isolées à l'arrêt d'un exercice prolongé, la transcription d'IL-6 est plus marquée dans les fibres à forte activité calcineurine (Banzet *et al*, 2005). Par ailleurs, l'administration de ciclosporine A, un inhibiteur de la calcineurine, réduit les niveaux d'ARNm codant IL-6 dans le muscle et de la protéine dans le plasma à l'arrêt de l'exercice, confirmant l'implication de cette voie dans le contrôle de l'expression du gène (Banzet *et al*, 2007). Lorsque des sujets ingèrent du glucose en cours d'effort, les concentrations plasmatiques d'IL-6 sont plus basses que chez les sujets qui n'ingèrent que de l'eau. Par ailleurs, le niveau des réserves locales en glycogène module la production d'IL-6. Lorsqu'un sujet réalise un exercice de pédalage avec les muscles préalablement appauvris en glycogène (par un exercice et des mesures diététiques), les variations d'ARNm dans le muscle et de protéine dans le plasma sont plus précoces et plus amples que si l'exercice est réalisé avec des réserves en glycogène normales (Keller *et al*, 2001). De plus, si un seul des membres inférieurs est appauvri en glycogène, il libère plus d'IL-6 que l'autre membre pourtant soumis au même exercice et aux mêmes *stimuli* circulants, signant un contrôle par la disponibilité locale du glycogène, indépendamment

de tout facteur systémique. La phosphorylation de la MAP kinase p38 (MAP : *Mitogen-activated protein*) est modifiée dans le muscle par la déplétion du glycogène et semble être la voie de signalisation impliquée dans l'augmentation de l'expression d'IL-6. Ainsi chez des rongeurs réalisant un exercice, le traitement par FK506 inhibe la calcineurine mais aussi p38 et la transcription du gène IL-6 dans les muscles actifs est bloquée.

En somme, l'IL-6 est produite par les fibres musculaires, indépendamment de toute réaction inflammatoire, en réponse aux deux *stimuli* locaux que sont la contraction musculaire (*via* la calcineurine) et la baisse des réserves en glycogène (*via* la MAP kinase p38). Mais quel rôle physiologique cette cytokine peut-elle remplir ?

### IL-6, une molécule signal des réserves énergétiques

L'absence de réaction inflammatoire, l'origine myocytaire et le lien étroit observé entre production d'IL-6 et disponibilité du glycogène ont conduit à explorer la piste d'un ou plusieurs rôles métaboliques. Le glucose est un substrat énergétique essentiel pour la production d'ATP par le muscle à l'exercice et si les réserves locales (glycogène) sont





taries, le plasma devient l'unique source de glucose du muscle. L'IL-6 pourrait avoir d'abord un effet autocrine sur les fibres elles-mêmes, en favorisant la captation du glucose par translocation membranaire de transporteurs spécifiques. Mais quel rôle envisager pour l'IL-6 plasmatique ? En l'absence d'ingestion de glucides, le glucose plasmatique est issu du foie qui le libère soit à partir d'un stock rapidement mobilisable mais limité (glycogène hépatique) soit par synthèse *de novo* à partir de substrats non glucidiques (néoglucogenèse). Cette production hépatique de glucose est fortement contrôlée par voie hormonale (insuline, glucagon et cortisol), mais des auteurs ont proposé que l'IL-6 issue du muscle puisse contribuer au maintien de la glycémie en favorisant la libération de glucose par le foie. En effet, la littérature suggère qu'indépendamment de l'exercice, IL-6 est capable d'augmenter la libération de glucose par les hépatocytes *in vitro* ou par le foie *in vivo*. Ces effets, pas constamment retrouvés, dépendent de temps de stimulation longs (plusieurs dizaines d'heures) ou à de concentrations très supérieures à celles observées durant l'exercice. Une expérimentation a abordé cette question en mesurant la production endogène de glucose (par le foie) chez des sujets réalisant un exercice d'intensité modérée ou élevée. Bien sûr, la production de glucose et la libération d'IL-6 étaient plus faibles dans l'exercice modéré, mais si au cours de cette épreuve les sujets recevaient une perfusion d'IL-6 mimant les concentrations plasmatiques mesurées dans l'épreuve à haute intensité, la production de glucose augmentait très significativement (Febbraio *et al*, 2004). Ainsi, il a été démontré que l'IL-6 peut augmenter la production hépatique de glucose à l'exercice.

Plus récemment, il a été montré que cet effet est indépendant des hormones glucorégulatrices et repose sur une action directe de l'IL-6 sur le tissu hépatique, où l'IL-6 favorise la transcription d'un gène clé de la néoglucogenèse, étape limitante de cette voie métabolique (Banzet *et al*, 2009).

Ainsi se dessine une signalisation originale issue des fibres musculaires. Celles-ci se contractent alors que leurs réserves énergétiques locales s'amenuisent. Pour maintenir leur approvisionnement en glucose, elles libèrent de l'IL-6 en grande quantité dans la circulation. Cette cytokine agit localement en augmentant la captation de glucose par les fibres, mais elle agit aussi à distance sur le foie, seul organe capable de mettre à disposition ce glucose pour l'ensemble de l'organisme. L'IL-6 apparaît donc comme une molécule signal

des réserves énergétiques musculaires et le muscle se comporte alors comme un organe endocrine capable de moduler la production hépatique de glucose lors d'exercices prolongés et intenses (Pedersen et Febbraio, 2008).

Des polymorphismes décrits dans la région promotrice du gène codant IL-6 pourraient, dans certains cas, affecter les niveaux d'expression d'IL-6. L'un d'entre eux, qui concerne la zone promotrice du gène (-174G/C), a été assez largement étudié et des génotypes ont été associés à un risque accru d'apparition ou d'évolution péjorative de pathologies infectieuses, métaboliques ou tumorales. A ce jour, il n'existe pas d'argument pour penser que des différences interindividuelles de tolérance ou de réponse aiguë à l'exercice puissent reposer sur des variations génotypiques du gène IL-6. Cependant une question importante en physiologie est la grande disparité observée dans les capacités de réponse à l'entraînement des individus. L'étude de ces variations (et bien d'autres) contribuera à mieux comprendre pourquoi un individu est plus ou moins « entraînable ».

D'autres protéines ou peptides sécrétés par le muscle ont été décrits, dont certains comme l'IL-15 ont des actions endocrines, à distance du tissu musculaire. Le muscle strié squelettique a longtemps été considéré simplement comme « destinataire » d'un certain nombre de signaux nerveux, hormonaux et métaboliques visant à assurer sa fonction, son ravitaillement en substrats et sa trophicité. L'ensemble des connaissances récentes sur IL-6 et plus largement sur la fonction sécrétoire du muscle strié squelettique suggère maintenant que ce dernier est véritablement au cœur d'un réseau de communications entre le foie, le tissu adipeux et peut-être le système nerveux central. Ces connaissances physiologiques nouvelles font alors s'interroger sur l'existence de pathologies du muscle endocrine, ayant pour support des déficits de ces myokines ou de leurs récepteurs et qui pourraient avoir des expressions cliniques extrêmement variées, tant musculaires que métaboliques.

## REFERENCES

- Banzet S. *et al*, *J Cell Physiol*, 2007, 210 : 596-601.  
 Banzet S. *et al*, *J Physiol*, 2005, 566 : 839-47.  
 Banzet S. *et al*, *J Appl Physiol*, 2009, 107 : 1830-9.  
 Febbraio M. A. *et al*, *Diabetes*, 2004, 53 : 1643-8.  
 Keller C. *et al*, *FASEB J*, 2001, 15 : 2748-50.  
 Pedersen B. K. & Febbraio M. A., *Physiol Rev*, 2008, 88 : 1379-406.  
 Pedersen B. K. & Hoffman-Goetz L., *Physiol Rev*, 2000, 80 : 1055-81.  
 Penkowa M. *et al*, *FASEB J*, 2003, 17 : 2166-8.  
 Steensberg A. *et al*, *J Physiol*, 2000, 529 : 237-42.

# Déficit en thymidine kinase de type 2 : un diagnostic à évoquer aussi chez l'adulte

ANTHONY BEHIN, CLAUDE JARDEL, KRISTL CLAEYS, NORMA ROMERO, BRUNO EYMARD, ANNE LOMBÈS

Le déficit en thymidine kinase de type 2, codée par le gène *TK2*, est responsable d'une myopathie mitochondriale à début pédiatrique précoce, d'évolution extrêmement sévère, associée à une déplétion profonde de l'ADN mitochondrial (ADNmt) musculaire. Nous présentons ici le cas d'un adulte ambulatoire atteint d'une myopathie mitochondriale avec déplétion de l'ADNmt consécutive à deux mutations du gène *TK2*. Cette observation élargit le spectre des déficits en *TK2* et souligne l'importance de la biopsie musculaire pour orienter le diagnostic.

## Observation

Le patient, âgé de 31 ans, consulta en raison d'un ptosis et d'une faiblesse musculaire progressive. Sa naissance et son enfance s'étaient déroulées sans difficulté, en dehors d'une tendance à dormir les yeux entr'ouverts. Il avait pu mener des études secondaires et obtenir un travail. Il n'y avait aucune notion d'épilepsie, de baisse d'audition, de neuropathie périphérique ou d'ataxie, ni de consanguinité

cou avec impossibilité de soulever la tête du plan du lit et les abdominaux. Il atteignait, avec une faiblesse modérée, les muscles distaux des quatre membres (extenseurs des doigts et releveurs du pied à 3/5) et les muscles proximaux des membres inférieurs (psoas et ischiojambiers à 4/5). Les autres muscles, de force normale ou subnormale, permettaient une bonne qualité de vie. Il n'y avait pas d'atteinte cardiaque. Par contre, il existait une insuffisance respiratoire restrictive avec une capacité vitale forcée mesurée à 62% de la normale théorique (2,86 litres). Les CPK sériques étaient à 3 fois la normale et la lactacidémie à 2 mmol/l à jeun ( $n < 1.8$ ). La créatininémie était basse à 30  $\mu\text{mol/l}$  ( $n > 62$ ), témoignant d'une diminution globale de la masse musculaire. L'EMG montrait des tracés myogènes en détection et aucune anomalie en stimulodétection.

Une biopsie musculaire deltoïdienne révéla des anomalies mitochondriales patentes, comportant un grand nombre de fibres rouges déchiquetées (RRF) au trichrome de Gomori et 4% de fibres COX négatives. De nombreuses fibres anormales étaient visibles en SDH, avec des anomalies non spécifiques : variation de la taille des fibres, augmentation du nombre des noyaux internalisés, fibres segmentées, prédominance des fibres de type 1 et une fibre en nécrose. L'analyse spectrophotométrique de la chaîne respiratoire sur un fragment musculaire congelé montrait des valeurs dans la limite de la normale. L'analyse des gènes d'ARN de transfert de la leucine et de la lysine montra l'absence des mutations MERRF et MELAS. La quantification de l'ADNmt par PCR quantitative révéla une déplétion modérée, à environ 30% de la valeur normale (3 500 copies d'ADNmt/cellule), accompagnée de délétions multiples de l'ADNmt mises en évidence par PCR longue. Le séquençage direct du gène *TK2* montra que le patient était hétérozygote composite.

Figure A

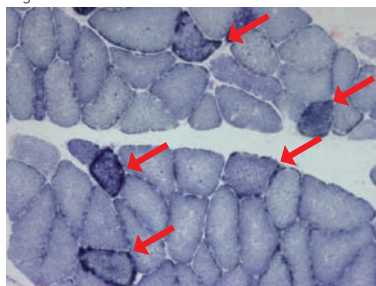
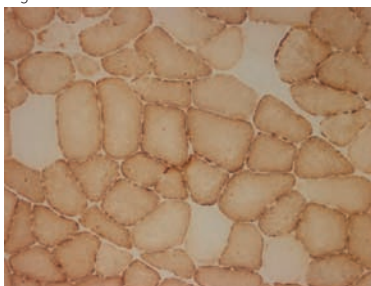


Figure B



Biopsie musculaire deltoïdienne colorée en SDH (A) montrant de nombreuses fibres présentant des anomalies mitochondriales (flèches) et en COX (B) montrant des fibres dépourvues d'activité cytochrome oxydase.

évidente. Les deux frères aînés du patient ainsi que ses parents ne présentaient pas de symptômes neuromusculaires. L'histoire commença par un ptosis vers l'âge de 13 ans, une dysarthrie sans trouble de déglutition vers l'âge de 15 ans, puis un déficit musculaire proximal des membres inférieurs vers l'âge de 25 ans, avec des difficultés pour se lever d'un siège bas, pour monter les escaliers en l'absence de rampe ou pour marcher sur terrain inégal et une intolérance à l'effort modérée. A l'âge de 31 ans, le ptosis était bilatéral, symétrique et non fluctuant, avec une limitation du regard vers le haut. Le patient, à la voix hypophonique et rauque, présentait un morphotype grêle. Au testing musculaire, le déficit était axial, prédominant sur les fléchisseurs du

**Anthony Behin**  
**Bruno Eymard**  
**Claude Jardel**  
**Kristl Claeys**  
**Norma Romero**  
**Anne Lombès**  
 GH Pitié-Salpêtrière,  
 Paris  
**Contact**  
 anthony.behin@psl.aphp.fr

Une duplication en position 134 du cDNA (c.134dup, p.Trp46ValfsX40) dans l'exon 1 était d'origine paternelle et entraînait à la fois mutations faux-sens et codon stop prématuré. Une transition en position 394 (c.394C>T, p.Arg132Cys) dans l'exon 4, d'origine maternelle, entraînait un faux-sens avec changement important de l'acide aminé 132. L'analyse parallèle du gène *PEO1* ne révéla aucune anomalie. L'activité thymidine kinase de type 2 des fibroblastes cutanés en culture était effondrée avec un taux de thymidine phosphorylée de 0.3 pmol/mn/mg de protéine, contre 10.1 pmoles chez deux contrôles analysés en parallèle (2,9%).

### Commentaire

Les mutations du gène *TK2*, au nombre de 24 (Poulton *et al*) sont une cause classique de myo-

Une élévation parfois importante des CPK (pouvant aller jusqu'à plusieurs dizaines de fois la normale) est fréquente dans les déficits en TK2 où elle témoigne de la souffrance musculaire qui est inhabituellement sévère pour une mitochondriopathie. Le taux de CPK diminue secondairement, probablement en rapport avec la perte massive de masse musculaire dont témoigne également la diminution de la créatininémie.

La biopsie musculaire montre toujours des anomalies caractéristiques de myopathie mitochondriale associant fibres RRF et fibres totalement dépourvues d'activité cytochrome c oxydase. Chez notre patient, elle a conduit au diagnostic. Cet aspect caractéristique est rare chez l'enfant et doit faire d'emblée suspecter une déplétion de l'ADNmt.

La thymidine kinase de type 2 participe à la préservation du pool des désoxynucléotides mitochondriaux qui sont essentiels au renouvellement permanent de l'ADNmt dans le muscle. L'enzyme présente dans le foie et le cerveau semble moins limitante puisque les patients développent essentiellement une myopathie squelettique. Par contre, les souris invalidées pour *TK2* développent une défaillance multiviscérale précoce. Malgré un déficit profond de l'activité de TK2, notre patient n'a développé qu'une atteinte clinique relativement modérée et a pu maintenir un taux résiduel moyen d'ADNmt musculaire. Il a donc pu mettre en œuvre des mécanismes compensateurs dont l'élucidation serait importante dans la perspective de traitement des formes beaucoup plus sévères de l'enfant.

Trois grandes présentations cliniques sont associées à une déplétion sévère de l'ADNmt. La forme myopathique (Moraes *et al*) est caractérisée par une atteinte le plus souvent isolée du muscle squelettique. Les deux autres (Mandel *et al*) comportent une atteinte neurologique centrale généralement sévère et précoce avec atteinte hépatique (forme hépatocérébrale) ou une atteinte musculaire (forme encéphalomyopathique). Une dizaine de gènes sont associés à ces différentes maladies. Ils codent des protéines impliquées dans la réplication de l'ADNmt, comme l'ADN polymérase  $\gamma$  (*POLG*) ou l'hélicase Twinkle (*PEO1*), ou dans le métabolisme des nucléotides nécessaires pour la réplication de l'ADNmt dans le compartiment mitochondrial, comme la thymidine kinase 2 (*TK2*).

### REFERENCES

- Mandel H. *et al*, *Nat Genet*, 2001, 29(3) : 337-41  
 Moraes C.T. *et al*, *Am J Hum Genet*, 1991, 48 : 492-501  
 Poulton J. *et al*, *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792 : 1109-12  
 Spinazzola A. *et al*, *J Inherit Metab Dis*, 2009, 32 : 143-58

### Principaux gènes responsables des syndromes de déplétion de l'ADNmt

Forme	Gènes impliqués
Forme myopathique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thymidine kinase de type 2 (<i>TK2</i>)</li> </ul>
Forme encéphalo(myo)-pathique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Succinate synthase A (<i>SUCLA2</i>)</li> <li>Succinate synthase B (<i>SUCLG1</i>)</li> </ul>
Forme hépatocérébrale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Twinkle (<i>PEO1</i>)</li> <li>Polymerase-gamma (<i>POLG1</i>)</li> <li>Deoxyguanosine kinase (<i>DGUOK</i>)</li> <li>MPV17 (<i>MPV17</i>)</li> </ul>
Forme « généralisée » (atteinte musculaire, rénale, digestive,...)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sous-unité B de la ribonucléotide réductase induite par p53 (<i>RRM2B</i>)</li> </ul>

pathie avec déplétion de l'ADNmt. Elles représentent 46% des cas de déplétion de l'ADNmt chez 13 enfants (Spinazzola *et al*). Dans un contexte pédiatrique (37 cas), avec début précoce avant 1 an dans la majorité des cas, le tableau est caractérisé par la survenue, après un développement psychomoteur se déroulant norma-

lement, d'un déficit musculaire progressif, surtout proximal. Il peut prendre le masque d'une amyotrophie spinale évoluant vers un déficit complet des quatre membres, incluant un déficit axial et facial avec possible ptosis et diplégie faciale. Une atteinte centrale (troubles cognitifs, épilepsie), toujours au second plan, a été décrite chez moins de 20% des enfants.

Le pronostic dépend de l'atteinte de la déglutition et de la ventilation. Une insuffisance respiratoire est le plus souvent cause de décès survenant avant l'âge de 5 ans dans environ 2/3 des cas. Quelques patients ont survécu jusqu'à l'adolescence.

Notre patient présente un tableau beaucoup moins sévère, plutôt évocateur en première instance de myopathie congénitale, notamment centronucléaire. Toutefois, l'atteinte oculomotrice, compatible avec ce diagnostic, apparaissait inhabituellement sévère pour ce type de myopathie. L'association à un ptosis marqué faisait aussi évoquer d'emblée une mitochondriopathie.

# Amyotrophie spinale : une cause trompeuse d'hypomobilité foetale

ISABELLE DESGUERRE, MARJOLAINE WILHEMS, ITXASO MARTI

L'hypomobilité foetale avec arthrogrypose reste encore un diagnostic étiologique difficile pour les neuropédiatres et généticiens. L'atteinte de la corne antérieure avec mutation dans le gène *SMN* est une cause classiquement citée mais rare. Elle peut s'associer à une dysmorphie faciale trompeuse et à une malformation cardiaque qui peuvent faire errer le diagnostic. Dans les huit dernières années, sur 40 cas d'hypomobilité foetale d'origine neuromusculaire avec arthrogrypose admis en réanimation néonatale, ce diagnostic a été établi dans trois cas. Ces trois patients présentaient une abolition des réflexes ostéotendineux, une amimie faciale complète avec micrognathisme et des fasciculations linguales, une absence totale d'autonomie respiratoire et une malformation cardiaque dans deux tiers des cas.



© D.R.

L'hypomobilité foetale peut conduire à des limitations articulaires et même des déformations articulaires fixées ou arthrogrypose.

Différents mécanismes sont à l'origine de cette hypomobilité et trois grands groupes sont classiquement distingués : les causes neurologiques centrales, les causes neuromusculaires et un groupe indéterminé où persiste malgré tout un risque de récurrence génétique. Les atteintes articulaires sont distales, proximales et parfois diffuses. La présentation par le siège est plus fréquente au moment de la naissance (Bonilla Misoles *et al.*).

L'abolition des réflexes ostéotendineux est associée à une amyotrophie musculaire globale. Il n'y a aucun mouvement respiratoire spontané et la dépendance ventilatoire va persister. L'imagerie cérébromédullaire est normale ainsi que l'électroencéphalogramme (EEG). Les radiographies du squelette sont normales et l'échographie cardiaque retrouve une petite communication inter-ventriculaire (CIV). Les fasciculations linguales sont observées au 3<sup>e</sup> jour avec une amimie complète sans trismus. Il existe une ouverture spontanée des yeux sans mouvement oculaire. La biopsie musculaire réalisée au niveau du deltoïde met en évidence un processus neurogène et une prédominance massive des fibres de type 2 avec une protéolyse myofilaire. L'étude du gène *SMN* permet d'identifier une délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1* avec une copie unique du gène *SMN2*. Devant l'absence d'autonomie, la réanimation est interrompue au 15<sup>e</sup> jour. Le caryotype et l'analyse génomique en *CGH-Array* (hybridation génomique comparative sur des puces à ADN), réalisés devant la dysmorphie et les éléments malformatifs, sont normaux.

## Observation

Il s'agit de la première enfant d'un couple de parents jeunes non consanguins. La grossesse s'est déroulée sans problème particulier, mais la maman signale un enfant bougeant moins le dernier mois de grossesse. L'enfant naît à terme par voie basse. Elle est intubée d'emblée pour hypotonie majeure et absence de ventilation spontanée. Elle présente une microcéphalie relative (PC = 32cm), un micrognathisme, un flessum de hanches non réductible, une déformation des mains avec un coup de vent cubital, une absence complète de mobilité spontanée ou provoquée, une absence de déglutition.

## Commentaire

Les causes neurologiques classiques d'hypomobilité foetale se répartissent en deux groupes : les atteintes centrales et/ou cytogénétiques (75%) et les causes neuromusculaires (25%).

L'existence d'une microcéphalie, argument en faveur d'une cause cérébrale, est très inconsistante. Il peut s'agir d'anomalies de la gyration sus-tentorielles dont l'étiologie est ischémique, virale (cytomégalo-virus) ou génétique, d'agénésie du corps calleux avec corne antérieure (syndrome d'Anderman) (Takano *et al.*). Des hypoplasies ponto-cérébelleuses

**Isabelle Desguerre**  
Neuropédiatre PH,  
Hôpital Necker, Paris  
isabelle.desguerre@nck.aphp.fr

**Marjolaine Wilhems**  
Généticienne  
(service du Pr Munnich),  
Hôpital Necker, Paris  
marjolaine.wilhems@nck.aphp.fr

**Itxaso Marti**  
Pédiatre,  
Hospital Donostia,  
San Sebastian,  
Espagne  
itxasomarti@gmail.com



associées à une atteinte de la corne antérieure ont été rapportées [Fedrizzi *et al*]. Certaines malformations cérébrales intègrent un tableau malformatif plus complexe d'origine génétique de type syndromique ou lié à une anomalie chromosomique identifiée. Les atteintes médullaires seront évoquées si l'atteinte prédomine aux membres inférieurs. De rares maladies métaboliques, en particulier certaines mucopolysaccharidoses, peuvent conduire à un tableau d'arthrogrypose associée à un anasarque avec une hépato-splénomégalie [Tabartel *et al*, Moses *et al*]. Les causes neuromusculaires sont plus rares et difficiles à explorer (25%). L'existence d'une atteinte respiratoire (intercostaux, diaphragme) doit faire rechercher en priorité une pathologie neuromusculaire. Celle-ci peut concerner le muscle (myopathie congénitale, Steinert congénital étant la cause la plus fréquente), le nerf périphérique (neuropathie congénitale), le motoneurone (amyotrophie spinale) ou la plaque neuromusculaire (syndromes myasthéniques congénitaux). L'atteinte faciale est quasi constante avec, en anténatal, un défaut de succion, déglutition possible et surtout, en postnatal, une amimie faciale plus ou moins sévère avec des troubles de succion et de déglutition, parfois un trismus, une paralysie oculomotrice et un ptosis. La biopsie musculaire est contributive, dans environ 50 % des cas, en révélant des anomalies structurelles typiques : némaline, central core, multiminicore, myotubulaire ou neurogène [gène *SMN*].

Les dystrophies musculaires congénitales représentent un autre groupe. Elles sont associées, dans la moitié des cas, à des anomalies cérébrales à type d'anomalies de la substance blanche, des anomalies de gyration ou des malformations de la fosse postérieure. Un défaut de la O-glycosylation avec anomalie de l'alpha-dystroglycane à la biopsie est recherché.

Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des pathologies de la jonction neuromusculaire d'origine génétique. La forme la plus fréquente, à révélation anténatale ou néonatale, est de transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par de possibles déformations articulaires anténatales, un ptosis, une ophtalmoplégie, des troubles bulbaire, des malaises et une hypotonie globale [gène *rapsyn*]. La myasthénie autoimmune maternelle peut conduire à une hypomobilité foetale pouvant être sévère et qui n'est absolument pas corrélée à la gravité de la myasthénie maternelle. La mère peut être pauci et même asymptomatique [dosage des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine]. Il existe des cas de mort foetale *in utero*, des arthrogryposes

sévères avec une atteinte faciale constante et des formes plus modestes avec hypotonie néonatale, une détresse respiratoire transitoire et des troubles de déglutition.

Dans notre expérience, sur 40 cas d'hypomobilité foetale d'origine neuromusculaire probable, une étiologie a été trouvée dans 50% des cas : Steinert congénital (3 cas), myopathie congénitale structurelle [4 dont 2 myopathies à central core et 2 myopathies à némaline], dystrophie musculaire congénitale (2), syndrome myasthénique congénital avec mutation *SMN1* (3), corne antérieure avec atrophie olivopontocérébelleuse [4], syndrome de Marfan (1). Dans 2 des 3 cas d'amyotrophie spinale, il existait un déficit cardiaque septal et la dysmorphie faciale était constante. La biopsie musculaire montrait un aspect neurogène et éliminait une myopathie structurelle souvent évoquée devant la sévérité de l'atteinte faciale.

L'amyotrophie spinale est donc une cause rare, mais qui doit être reconnue, d'hypomobilité foetale avec arthrogrypose. Dans la série de Rudnik-Schöneborn, sur 65 cas d'amyotrophie spinale type 1 avec délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*, 4 cas avaient une copie unique du gène *SMN2* et présentaient une forme sévère anténatale avec des rétractions et une dépendance ventilatoire totale. Trois des 4 cas étaient atteints d'une malformation cardiaque avec une CIV ou une anomalie atrioventriculaire [Rudnik-Schöneborn *et al*]. Dans deux cas, l'étude cytogénétique réalisée devant la malformation cardiaque et une dysmorphie faciale était normale. La survie était de 15 jours en moyenne. La revue de la littérature plus générale retrouve 19 cas d'hypomobilité sévère avec arthrogrypose et malformations cardiaques. Il s'agit toujours de défaut septal ventriculaire, atrial ou de persistance d'un canal atrioventriculaire. Ces cas anciens ne comportent pas d'analyse du nombre de copies du gène *SMN2* dans 17 cas. L'impact du gène *SMN* dans la cardiogénèse n'est pas connu.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale ne doit pas être méconnu devant un tableau d'arthrogrypose avec hypotonie paralytique complète et atteinte faciale, même s'il existe une impression de dysmorphie faciale et/ou un défaut septal cardiaque.

#### REFERENCES

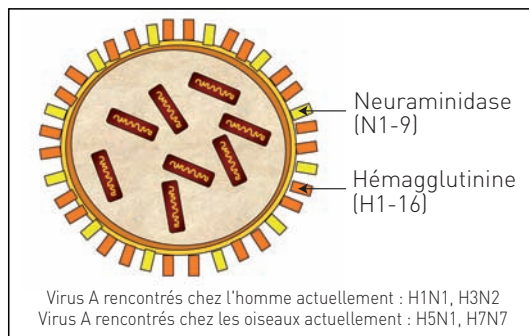
- Bonilla Misoles F *et al*, *J Perinat Med*, 2002, 30 : 99-104  
 Fedrizzi E *et al*, *Pediatr Neurol*, 1993, 152 : 343-8  
 Moses SW *et al*, *Curr Mol Med*, 2002, 2 : 177-188.  
 Rudnik-Schöneborn S *et al*, *J Med Genet*, 2008, 45(10) : 635-8  
 Takano T *et al*, *Pediatr Neurol*, 2001, 3 : 247-9  
 Tabartel Y *et al*, *Arch F Pediatr*, 1989, 46 : 737-40.

# Grippe A(H1N1), la vaccination chez les patients neuromusculaires

GRUPE D'EXPERTS MNM ET INFECTION PANDÉMIQUE

Les patients atteints de maladies neuromusculaires font partie des personnes prioritaires pour la vaccination contre la grippe A(H1N1). Dans la plupart des cas, les effets secondaires sont mineurs et temporaires. Le bénéfice de la vaccination (protection contre la grippe et prévention des complications associées) est nettement supérieur aux risques encourus lors d'une contamination par le virus A(H1N1).

La grippe A(H1N1) résulte de recombinaisons du virus de la grippe à partir de souches porcine, humaine et aviaire. Le virus en cause est différent du virus de la grippe saisonnière qui est exclusivement d'origine humaine. La transmission se fait d'humain à humain principalement par voie aérienne mais peut également être manu portée. L'Institut de Veille sanitaire (INVS) définit un cas possible de grippe A(H1N1) selon les critères suivants : troubles respiratoires à début brutal avec fièvre > à 38°C ou



courbatures, toux ou essoufflement. D'autres signes peuvent s'ajouter tels que fatigue, diarrhées, vomissements... La période d'incubation est de 24 à 48 heures et peut aller jusqu'à 7 jours. La durée de contagiosité d'une personne atteinte du virus de la grippe A est de 24 à 48 heures avant le début des symptômes et pendant 7 jours après le début des symptômes chez l'adulte, 10 jours après le début des symptômes chez l'enfant. Ce délai est raccourci par le traitement antiviral spécifique.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), après avis du comité technique des vaccinations et de la commission spécialisée Maladies transmissibles, a défini ainsi les objectifs de la vaccination : « la réduction du risque d'apparition des formes graves et du risque de décès de grippe, beaucoup plus que la maîtrise épidémique ».

Pour l'élaboration du vaccin A(H1N1), l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Américaine du Médicament (*Food and Drug Admi-*

*nistration ou FDA*) ont adopté une procédure d'évaluation accélérée dite « de prototype » fondée sur un raisonnement par extrapolation. En Europe, on a utilisé le prototype du vaccin H5N1 (de la grippe aviaire), lequel est prédictif du vaccin A(H1N1) en terme d'immunogénéité et de tolérance.

## Un vaccin avec ou sans adjuvant

Deux vaccins avec adjuvant ont reçu un avis favorable de l'EMA : le Pandemrix® (GlaxoSmithKline) et le Forcetria® (Novartis). Seule la souche virale a été remplacée par la nouvelle souche A(H1N1). L'intérêt des adjuvants est de « booster » la réponse immunitaire et, dans le cas où le virus mute, d'assurer une immunité croisée entraînant une meilleure protection. Les adjuvants type squalène contenus dans les vaccins Pandemrix® et Forcetria® ont été suspectés de donner des complications type Guillain-Barré. Or, ces adjuvants sont des émulsions lipidiques contenues dans l'alimentation (un litre d'huile d'olive contient 7 grammes de squalène). Selon l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), le syndrome de Guillain-Barré serait davantage lié au virus de la grippe qu'au vaccin lui-même. Dans deux tiers des cas, sa survenue est précédée d'une infection bactérienne ou virale (un simple rhume, une grippe ou une gastro-entérite). Dans un tiers des cas, l'origine de ce syndrome n'est pas connue. L'incidence du syndrome de Guillain-Barré post-vaccinal (lors de vaccination contre la grippe saisonnière) est estimée à un cas sur un million de personnes vaccinées. Alors que l'incidence du syndrome de Guillain-Barré post-grippal est estimée à 7 fois plus.

Plus de 45 millions de personnes ont été vaccinées, dans le monde, avec le *Gripguard*, un vaccin contre la grippe saisonnière contenant un adjuvant type squalène, sans qu'il y ait d'alerte de pharmacovigilance.

En vertu du principe de précaution (inscrit dans la Constitution), le Haut Conseil de la Santé Publique

### Brigitte Chabrol

Neuropédiatre,  
Hôpital de la Timone,  
Marseille

### Stéphane Debelleix

Pneumopédiatre,  
Hôpital de Bordeaux-  
Groupe hospitalier sud

### El Hadi Hammouda

Actions Médicales,  
AFM, Evry

### Brigitte Estournet

Pneumopédiatre,  
Hôpital Raymond  
Poincaré, Garches

### J. Andoni Urtizberea

Praticien Hospitalier,  
MPR, APHP,  
Hôpital Marin de Hendaye

### Louis Viollet

Neuropédiatre,  
Hôpital Necker, Paris  
**Contact** : ehammouda@  
afm.genethon.fr

(HCSP) recommande l'utilisation d'un vaccin sans adjuvant pour certaines catégories de personnes : les femmes enceintes, les enfants âgés de 6 à 23 mois et les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression (transplantés, splénectomisés et personnes atteintes de maladies auto-immunes sévères). Deux vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et sont mis à disposition de certains établissements : Panenza® (Sanofi-Pasteur) et Celvapan® (Baxter). Panenza®, vaccin non adjuvé produit sur œuf et fragmenté, est homologué pour l'immunisation active contre la grippe A(H1N1) des adultes et des enfants de plus de 6 mois. Celvapan®, vaccin non adjuvé préparé sur cultures de cellules, est exclusivement réservé aux personnes âgées de plus de six mois, présentant une allergie de type anaphylactique aux protéines aviaires.

Le HCSP ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant, en l'absence de données cliniques, chez les sujets porteurs de maladies systémiques ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée et chez les nourrissons de 6 à 23 mois sans facteur de risque. Le HCSP recommande alors de vacciner l'entourage.

Deux vaccins avec adjuvant ont reçu un avis favorable de l'EMA : le Pandemrix® (GlaxoSmith-Kline) et le Forcetria® (Novartis). Deux autres vaccins ont reçu l'AMM : le Panenza®, vaccin non adjuvé (Sanofi-Pasteur) et le Celvapan®, vaccin ne contenant pas de protéines aviaires (Baxter).

#### Un vaccin avec ou sans conservateur

Les conservateurs type Thiomersal ont pour rôle de diminuer le risque de contamination bactérienne. S'ils ont été suspectés de donner des syndromes autistiques, cette suspicion n'a jamais été prouvée. Par ailleurs, la quantité de mercure entrant dans la composition du Thiomersal est infinitésimale.

#### La vaccination chez le patient neuromusculaire

La vaccination contre la grippe A(H1N1) est préconisée chez les patients atteints de maladies neuromusculaires. Les éventuels effets secondaires sont en général mineurs et temporaires (réactions locales : érythème, gonflement, douleur au site d'injection ; myalgies, céphalées et ce, pendant 48 heures environ). Le bénéfice de la vaccination est

nettement supérieur aux risques encourus. TREAT-NMD, réseau européen dédié aux maladies neuromusculaires, recommande, notamment, que les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ou d'amyotrophie spinale soient vaccinés contre la grippe A(H1N1).

Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination anti-grippale A(H1N1), même chez les patients (enfants ou adultes) atteints de maladies inflammatoires ou autoimmunes et traités par des corticoïdes ou des immunosuppresseurs. Par mesure de précaution, les patients atteints de myasthénie ou de dermatopolymyosite, traités ou non par immunosuppresseurs, doivent bénéficier d'un vaccin non adjuvé. Le vaccin Panenza® est ainsi recommandé à partir de l'âge de 6 mois. Il est aussi recommandé de vacciner l'entourage.

Une seule injection (intramusculaire) est effectuée, sauf pour les enfants de moins de 9 ans et chez les personnes atteintes d'un dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis pour lesquelles deux injections sont recommandées. Un sujet pour lequel l'administration de deux doses est nécessaire doit recevoir deux doses du même vaccin. Si l'injection intramusculaire s'avère impossible (atrophie musculaire importante), le vaccin Panenza® peut être utilisé par voie sous-cutanée.

La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée chez les personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures. Le Haut Conseil de la santé publique recommande un intervalle minimal de 21 jours (intervalle minimal pour la stabilisation de la réponse immunitaire) entre l'administration des deux vaccins : saisonnier et pandémique A(H1N1). Chez les enfants de moins de 3 ans n'ayant jamais été vaccinés ou n'ayant jamais eu la grippe saisonnière, le schéma vaccinal est de deux demi-doses à un mois d'intervalle.

La grippe A(H1N1) et la grippe saisonnière peuvent favoriser, chez les personnes à risque, des surinfections pulmonaires à pneumocoques. Le vaccin anti-pneumococcique est donc recommandé pour les patients atteints de maladies neuromusculaires à risque de complications respiratoires. Un traitement immunosuppresseur ou une corticothérapie au long cours ne sont pas une contre-indication à cette vaccination anti-pneumococcique. Il n'y a pas de délai à respecter entre les vaccinations anti-grippales et celle contre le pneumocoque, mais elles doivent être effectuées à des sites d'injection différents.

# Le positionnement en fauteuil roulant : une dynamique complexe

ELISE DUPITIER

Le positionnement en fauteuil roulant participe à la prévention et au traitement des troubles orthopédiques de l'utilisateur pour garantir sa qualité de vie. Veiller à l'installation posturale de la personne consiste à l'orienter vers des choix de fauteuils roulants appropriés, à proposer des fonctions électriques judicieuses et à vérifier les réglages. L'installation peut être complétée par des aides techniques à la posture adaptées et ajustées. Ceci ne va pas sans une éducation aux techniques de positionnement, tant de l'utilisateur que de son entourage.



© D.R.

Installation avec dossier souple réglable en tension, cales tronc et appui-tête avec appuis nucaux et occipitaux accompagnés d'appuis latéraux faciaux.

A ce jour, les éléments liés à la propulsion et à la maniabilité du fauteuil roulant n'ont cessé d'évoluer pour améliorer le confort des déplacements. Toutefois, le confort postural a souvent été négligé, le fauteuil roulant étant considéré comme un simple moyen de déplacement. Au demeurant, la première démarche pour s'installer dans un fauteuil roulant est de s'y asseoir. La deuxième étape est de se déplacer et de participer au mieux aux activités de la vie quotidienne. Être bien positionné dans un fauteuil roulant permet de prévenir, corriger ou pallier les troubles posturaux. Conséquences d'une affection neurologique, musculaire ou articulaire, ces troubles peuvent également être causés par un mauvais ajustement des éléments de l'aide technique à la mobilité. Être installé confortablement dans son fauteuil roulant produit des effets bénéfiques tant sur l'état clinique et fonctionnel que sur la qualité de vie de l'utilisateur.

Le positionnement en fauteuil roulant s'intègre donc dans une démarche de réadaptation et se traduit comme un processus visant à placer une personne dans une position requise. Ce processus est une dynamique complexe exigeant un encadrement par une équipe pluridisciplinaire formée. Un protocole et des outils d'évaluation pertinents sont nécessaires afin de proposer un service de qualité.

### Une équipe pluridisciplinaire structurée

Le temps clinique dédié au positionnement en fauteuil roulant doit être mené par un médecin spécialisé en médecine physique et de réadaptation, un ergothérapeute et un technicien ou un orthoprotésiste. Ceux-ci constituent le trio de base nécessaire à l'expertise du positionnement. Ils ont en charge l'évaluation des aptitudes de la personne et de ses habitudes de vie, ainsi que l'analyse posturale et environnementale. Ils élaborent un rapport d'expertise entraînant la prescription et la réalisation des Aides Techniques à la Posture (ATP). Autour de ce trio, gravitent les différents professionnels de santé permettant de compléter le bilan médical et fonctionnel (kinésithérapeute, neuropsychologue, éventuellement orthophoniste, nutritionniste...).

Le processus de positionnement doit être standar-

### Positionnement en fauteuil roulant : 4 étapes

#### 1 - Évaluation

Des déficiences, aptitudes, déformations orthopédiques, habitudes de vie, environnement, besoins et priorités de l'utilisateur

#### 2 - Essais

Si moulage : fabrication du système d'assise  
Si modulaire : essais des coussins et dossiers avec les éléments de maintien et soutien

#### 3 - Installation

Installation des ATP sur le fauteuil roulant de l'utilisateur

#### 4 - Suivi post attribution, ajustements

**Elise Dupitier**  
Ergothérapeute,  
Projet Positi'F,  
Service Aides Techniques,  
AFM, Evry  
edupitier@afm.genethon.fr



disé. Pour ce faire, il doit suivre quatre étapes où les intervenants et leur rôle respectif sont bien définis. L'absence d'une démarche reposant sur des critères et des paramètres objectivables bien établis peut mener à des prises de décisions non adaptées et coûteuses.

### Les Aides Techniques à la Posture (ATP)

Les Aides Techniques à la Posture se définissent comme les moyens permettant à la personne d'adopter ou de maintenir une attitude particulière du corps. Elles visent à prévenir, à diminuer ou à compenser les vices posturaux provoquant une situation de handicap ou une aggravation des atteintes (scoliose, atteinte respiratoire, digestive...). Ce sont soit des systèmes d'appareillages (corset, sièges coquilles), soit des éléments de soutien (module siège/dossier), des éléments de maintien (cales tronc, butée d'abduction/adduction, harnais...) ou bien certaines fonctions du fauteuil roulant (inclinaison électrique du dossier, bascule d'assise électrique, verticalisation...).



Il est proposé différentes tailles de dossier, en fonction des besoins de maintien, de l'utilisateur, avec ou sans cale-tronc.

### Le positionnement en France

Actuellement, le nombre de personnes ayant reçu une formation spécifique sur les techniques d'installation au fauteuil est encore restreint. De plus, ces professionnels se trouvent souvent isolés et manquent de moyens. Quelques services de réadaptation ont développé un secteur uniquement destiné à la résolution des problématiques de positionnement et/ou d'aide au choix du fauteuil roulant. A noter que beaucoup d'utilisateurs n'ont pas conscience que leur installation en fauteuil

roulant pourrait être améliorée. Il faut aussi savoir que l'évaluation et la prise en charge financière des aides techniques à la posture s'avèrent mal adaptées.

De ce fait, l'Association Française contre les Myopathies a décidé de répondre plus globalement à cette problématique, en instaurant un nouveau processus autour des prestations de positionnement en fauteuil roulant. Cette réponse s'inspire du modèle québécois de « clinique du positionnement ». L'objectif est de développer le concept de « temps clinique du positionnement » au sein des consultations spécialisées pour les maladies neuromusculaires. Ce temps clinique devrait être testé, au cours de l'année 2010, par quelques consultations neuromusculaires.

### De l'importance de la prévention

Une installation posturale bien étudiée (au cas par cas) dès la première acquisition du fauteuil roulant ou lors de chaque étape de l'évolution de la maladie est primordiale.

Pour l'utilisateur, elle est bénéfique à différents niveaux. En effet, elle permet de ralentir ou de maîtriser l'apparition de déformations orthopédiques d'origine neuromusculaire. Les douleurs sont atténuées voire même inhibées. Les capacités fonctionnelles motrices, respiratoires ou digestives par exemple, sont optimisées. De ce fait, la qualité d'utilisation du fauteuil roulant est meilleure puisqu'elle est sécurisée et confortable.

Grâce à un positionnement correct dès les premiers jours d'utilisation du fauteuil, l'apparition de déformations orthopédiques et/ou de phénomènes douloureux directement causés par une configuration d'assise inadaptée (origine environnementale) est également évitée. Il peut s'agir d'un simple défaut de profondeur d'assise et/ou d'une mauvaise hauteur d'accoudoir qui seront initialement corrigés en travaillant sur les réglages, les formes et les matériaux appropriés aux besoins de la personne.

Ce processus de prévention, au cœur du projet Positi'F (développé par l'AFM), induit une prise en charge paramédicale voire médicale moins « lourde », car faisant appel à des réponses techniques plus simples, moins chronophages et donc moins coûteuses.

# Dystrophie Myotonique de Steinert (DM1) : la fatigue, plainte principale

BENJAMIN GALLAIS

La fatigue est l'une des plaintes principales des patients atteints de DM1. Sa fréquence et son intensité peuvent majorer les difficultés physiques, sociales, cognitives et émotionnelles rencontrées par le patient dans la vie quotidienne. Son étiologie multifactorielle doit conduire à une prise en charge pluridisciplinaire comprenant des approches diverses telles que les traitements médicamenteux, le réentraînement à l'exercice, l'amélioration de la qualité du sommeil et une prise en charge psychologique adaptée.

La fatigue est une plainte psychophysologique fréquemment exprimée dans les pathologies neuromusculaires, que ce soit dans sa dimension objective ou subjective. Chez les sujets sains, elle apparaît suite à un effort musculaire prolongé ou à une attention soutenue. Elle est alors naturellement réversible par le repos et/ou par le sommeil. Elle peut être le renforcement positif d'un effort coûteux mais productif. Elle valorise alors l'activité et disparaît naturellement après celle-ci. A l'inverse, la fatigue peut être induite par l'ennui ou une diminution de la motivation. Chez certains sujets, la fatigue « pathologique » a pour principales caractéristiques d'apparaître d'emblée, même sans effort (fatigue « chronique »), sans disparaître après le repos ; chez d'autres, ce sont ses manifestations excessives, conséquence d'une activité, qui sont problématiques (fatigue « aiguë », immédiatement après ou à distance de l'activité).

La fatigue toucherait 74% des sujets atteints de DM1 (Kalkman *et al*) provoquant chez eux des changements du comportement et une souffrance psychosociale. Il est notamment observé une diminution des activités pouvant conduire au retrait social, une réduction de la capacité à maintenir son attention pouvant entraîner des difficultés scolaires ou professionnelles et une perte de motivation et d'initiative ayant des conséquences sur les relations intimes et amicales. Une étude en cours chez 40 sujets adultes atteints de DM1 montre que la fatigue est la plainte principale. Elle est excessive pour 68% d'entre eux et considérée comme l'un des trois symptômes les plus invalidants de leur maladie par 79% des patients évalués. Une meilleure compréhension de celle-ci pourrait améliorer la prise en charge des patients.

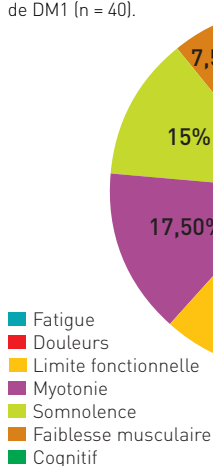
## Quels sont les facteurs en jeu ?

Des **altérations cognitives** spécifiques sont associées à la DM1, notamment des troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, de l'attention et un ralentissement psychomoteur. L'hypothèse du coping (Belmont *et al*) comme source de fatigue cognitive peut être posée. La fatigue serait due à l'effort supplémentaire fourni par les patients pour maintenir un bon niveau de performance dans la vie quotidienne, malgré leurs déficits et leur ralentissement cognitifs. La réalisation d'une tâche cognitive (lire le journal, se concentrer au travail) nécessiterait une mobilisation importante, un « hyper-effort », pouvant entraîner une sensation de fatigue.

Le **handicap fonctionnel** induit par la maladie progressivement invalidante, nécessite des efforts musculaires pour de nombreux gestes et déplacements (sources de fatigue physique). Il suscite une attention soutenue pour prévenir les chutes, ainsi qu'une mobilisation mentale accrue afin d'anticiper les risques potentiels de chaque activité (sources de fatigue mentale). Prévoir une sortie entre amis peut paraître un fait anodin, mais il requiert, de la part de la personne malade, d'anticiper l'accessibilité des locaux, de prévoir le transport, de s'assurer qu'il pourra s'asseoir ou au contraire rester debout avec appuis... Autant de pensées qui « coûtent » de l'énergie et polluent le plaisir de la spontanéité. La fatigue « adaptative » est la conséquence des efforts nécessaires, qu'ils soient physiques et/ou cognitifs, pour compenser le handicap.

La plainte de fatigue peut masquer une **dépression** et/ou un **trouble de l'anxiété**. Chez la personne déprimée, la fatigue traduit le plus souvent une lassitude, une inappétence à l'action. Dans les troubles anxieux, la fatigue peut apparaître directement comme la conséquence des perturbations du sommeil (difficultés d'endormissement, agitations nocturnes) ou indirectement, comme la conséquence d'une « hypervigilance » aux *stimuli* de

Plainte des patients atteints de DM1 (n = 40).



**Benjamin Gallais**  
Psychologue clinicien  
A.T.E.R. Laboratoire de  
Psychopathologie et  
Neuropsychologie  
(EA 2027)  
Université Paris 8  
Institut de Myologie, GH  
Pitié-Salpêtrière, Paris  
bgallais@hotmail.com

l'environnement (état d'alerte cognitif et de tension somatique).

### La prise en charge pluridisciplinaire

La prise en charge (PEC) pluridisciplinaire de la fatigue nécessite la participation associée des médecins, rééducateurs et psychologues. Elle requiert plusieurs étapes. D'abord, l'évaluation de la fatigue qui est réalisée à l'aide d'outils spécifiques et d'un entretien. Puis, l'évaluation des aspects physiologiques (atteintes respiratoires, endocriniennes, infectieuses, troubles du sommeil...) qui peuvent être les facteurs étiologiques de la fatigue et leur prise en charge. Des techniques de réentraînement à l'exercice peuvent être proposées (Féasson *et al.*). Si des scores importants subsistent aux échelles de fatigue malgré la PEC des éventuels aspects physiologiques, il peut s'avérer nécessaire de proposer une

Principaux outils d'évaluation de la fatigue			
Outil	Nombre d'items	Type d'échelle	Dimensions
CIS-Fatigue Checklist Individual Strength	20	7-point Likert	- Fatigue subjective - Concentration - Motivation - Activité motrice
FSS Fatigue Severity Scale	9	7-point Likert	- Multi-dimensionnelle mais un seul score
CFS Chalder Fatigue Scale	11	oui/non 4-point Likert	- Fatigue physique - Fatigue mentale

PEC psycho-comportementale personnalisée. En effet, l'entretien avec le patient est d'une importance capitale. Il permet d'interpréter le sens des symptômes de la fatigue subjective, selon le vécu et l'histoire du patient. La fatigue est fréquemment associée au stress chronique, à l'anxiété ou à la dépression. Si la fatigue s'avère être le signe révélateur d'un trouble de l'humeur masqué, elle nécessitera un traitement par psychotrope. De plus, il s'agira de travailler les sentiments de honte, de culpabilité ressentis par le patient autour de la fatigue et de restaurer la confiance et l'estime de ce corps fragilisé et limité.

### Les thérapies comportementales et cognitives

Les thérapies comportementales et cognitives ont fait leurs preuves dans la PEC de la fatigue associée au cancer, à la sclérose en plaques ou dans le syndrome de fatigue chronique.

Dans la DM1, la réalité du handicap fonctionnel conduit à des renoncements successifs et à un isolement progressif, accentués par la tendance des patients à être phobiques, anxieux, évitants. Ce repli sur soi sera vécu sous la forme d'un sentiment de fatigue, accompagné de pensées négatives (perte d'estime de soi, dévalorisation, sentiment d'incapacité). Ces pensées vont mener à une anticipation négative de toute activité potentielle, pouvant aller jusqu'à l'évitement et la passivité excessive. Un moyen de lutter contre ce cercle vicieux serait la mise en place d'un programme cognitif. Il a pour objectif de modifier les pensées automatiques négatives accompagnant la fatigue, ainsi que les émotions qui en découlent telles que la monotonie et la lassitude.

Il convient également d'accompagner le patient dans la gestion des comportements, selon ses modes de pensée. Les activités seront augmentées de manière progressive, luttant contre le déconditionnement et la solitude. Par exemple, le thérapeute va aider le patient à visualiser son potentiel énergétique (par des représentations graphiques ou à l'aide de jetons). Avec sa participation, ce potentiel va être géré comme des « actions en bourse », en évaluant les gains et les pertes sur investissement : combien cette activité m'a-t-elle apporté en termes de plaisir ? En termes de fatigue ? Combien est-ce que je peux miser le lendemain ? A noter que les activités doivent être proposées graduellement et toujours liées au plaisir, l'hédonie étant souvent le meilleur remède contre la fatigue ! Il s'agit ici d'une sensibilisation progressive à l'effort.

Une thérapie de type relaxation peut aussi être proposée au patient. Celle-ci peut agir sur les ruminations anxieuses. De plus, elle favorisera la maîtrise et l'investissement corporel. L'association d'une thérapie comportementale et cognitive et d'une thérapie par la relaxation peut être envisagée. Cependant, les données actuelles ne permettent pas encore d'évaluer l'apport de ces différentes interventions.

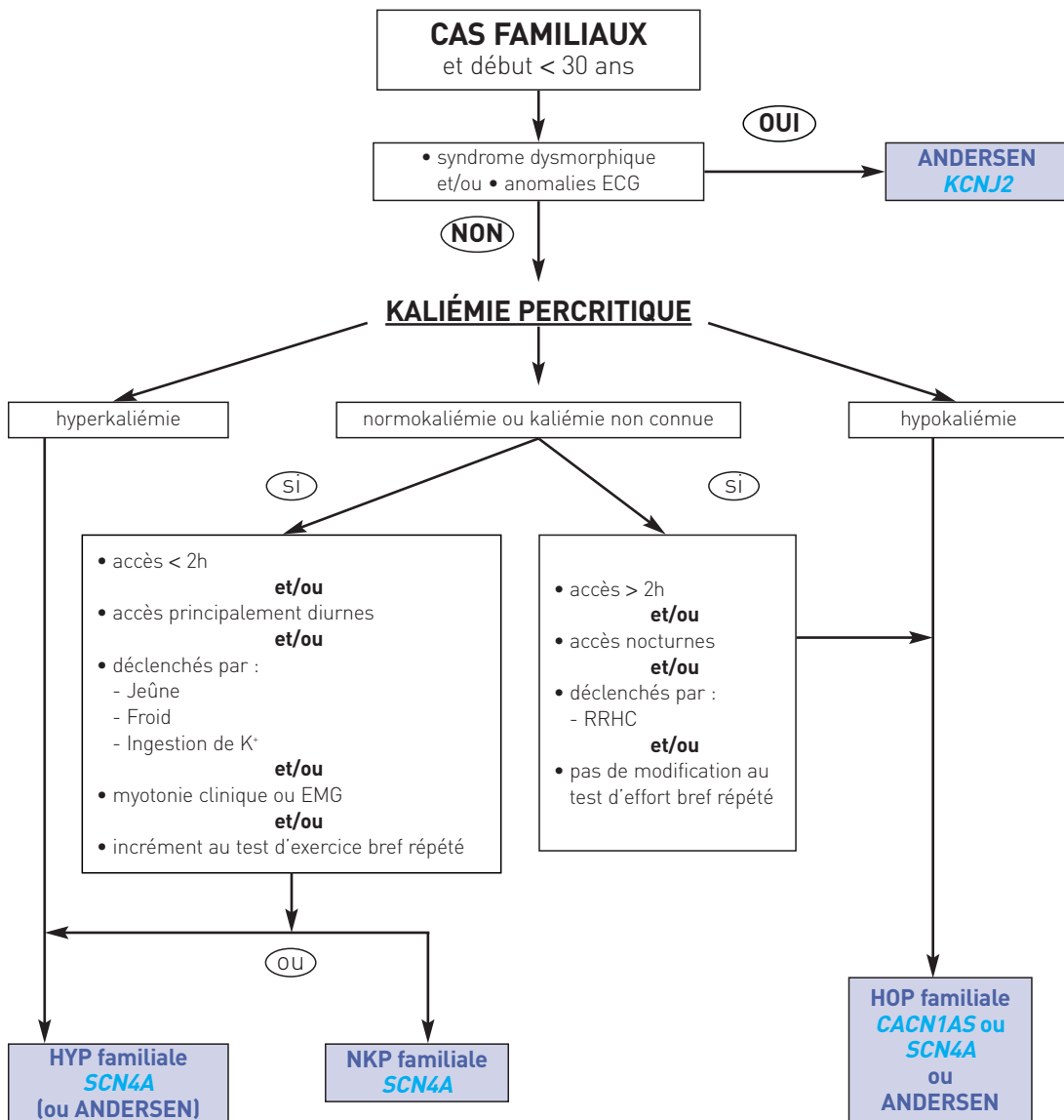
### REFERENCES

Belmont *et al.*, *Ann Readapt Med Phys*, 2006, 49(6) : 283-8, 370-4  
Féasson *et al.*, *Rev Neurol*, 2009, Epub ahead of print 2009, p 1-10  
Kalkman *et al.*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(10) : 1406-9

# Accès de paralysie périodique : orientation diagnostique

SAVINE VICART

A évoquer devant des accès (récurrents) de paraparésie /quadriparésie d'installation rapide, déclenchés par RAE et/ou IP sans autre atteinte neurologique associée au moment des accès, avec un décrétement du CMAP >30% au test d'effort long.



**Savine Vicart**  
Centre de Référence  
Maladies Rares  
« Canalopathies  
Musculaires »  
Département de  
Neurologie  
Hôpital Pitié-Salpêtrière -  
Paris  
savine.vicart@psl.aphp.fr

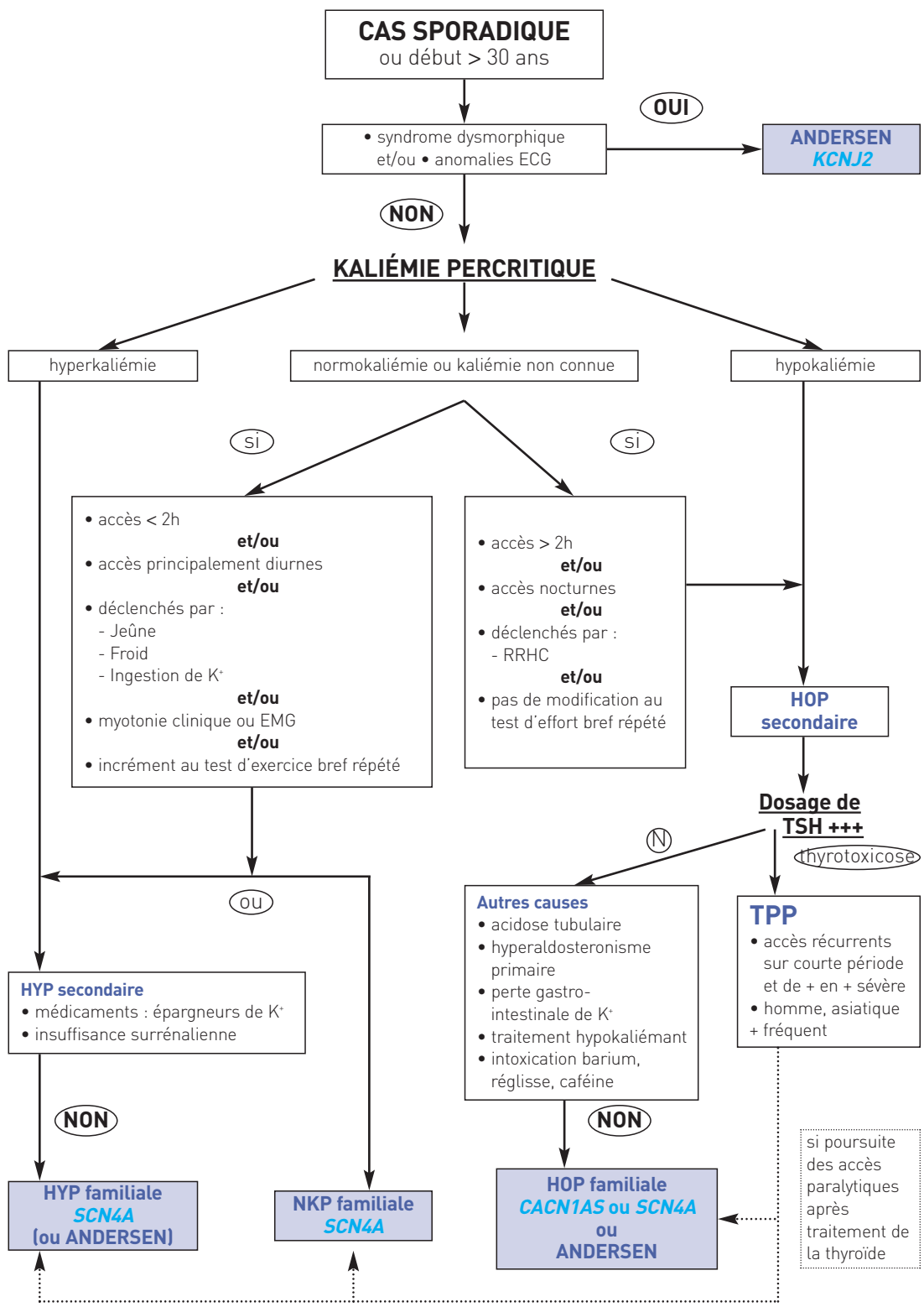
**SOURCE**  
Atelier « Paralysies  
périodiques » des  
2<sup>e</sup> Journées de Recherche  
Clinique 2009 (Marseille).

**CMAP** : Compound Muscle Action Potential - **IP** : immobilité prolongée - **HOP** : paralysie périodique hypokaliémique - **HYP** : paralysie périodique hyperkaliémique - **NKP** : paralysie périodique normokaliémique - **RAE** : repos après un effort soutenu - **RRHC** : repas riche en hydrate de carbone - **SCN4A** : gène codant la sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire - **CACN1A5** : gène codant le canal calcium musculaire - **KCNJ2** : gène codant le canal potassium modificateur interne Kir2.1 - **TSH** : hormone thyroïdienne - **TPP** : paralysie périodique thyrotoxique

**REFERENCE**

Venance SL et al, *The primary periodic paralyses : diagnosis, pathogenesis and treatment*, Brain, 2006 ; 129 (Pt 1) : 8-17





# La Mesure de Fonction Motrice, une échelle validée pour les MNM

CAROLE BÉRARD, CAROLE VUILLEROT, FRANÇOISE GIRARDOT, DALIL HAMROUN, CHRISTINE PAYAN

La Mesure de Fonction Motrice (MFM) évalue la fonction motrice des enfants et des adultes porteurs d'une maladie neuromusculaire (MNM) quel que soit le niveau de sévérité de la maladie. L'étude de validation a distingué 3 dimensions : D1 station debout et transferts, D2 motricité axiale et proximale, D3 motricité distale. Avec la passation de 32 items ou seulement de 20 items chez l'enfant de moins de 7 ans, un score total et un score par dimension objectivent la sévérité de l'atteinte chez les patients ayant ou non la possibilité de marcher. Cet outil permet de suivre l'évolution des patients, de prévoir certains événements comme la perte de la marche et d'évaluer le retentissement des thérapeutiques. Le grand nombre de MFM collecté grâce à la banque de données doit permettre d'affiner la description de l'histoire naturelle des maladies.

Le profil évolutif naturel de nombreuses maladies neuromusculaires (MNM), qu'elles débutent dans l'enfance ou à l'âge adulte, consiste en une réduction progressive de la force musculaire entraînant une dégradation des capacités fonctionnelles motrices des patients. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des maladies et l'appréciation de l'effet éventuel des traitements dans le cadre d'essais thérapeutiques imposent de disposer d'outils capables de mesurer de façon précise, fiable et sensible la faiblesse musculaire et son retentissement. Les études de l'histoire naturelle permettent d'améliorer la connaissance des cliniciens, de mieux informer les familles en vue de l'aménagement de leur environnement et parfois de prévenir les conséquences délétères de l'évolution de la maladie.

En dehors des mesures de mobilité articulaire, d'activités de vie quotidienne [Vandervelde *et al*] ou de qualité de vie qui ne sont liées qu'indirectement à la force musculaire et dépendent d'autres facteurs environnementaux ou personnels [Vuillerot *et al*, 2010a], deux types d'outils d'évaluation sont en lien direct avec la faiblesse musculaire : les mesures de force musculaire et les mesures dites fonctionnelles. En termes de Classification Internationale du Fonctionnement et de la santé (CIF), si les mesures de force (testing manuel ou quantifié et épreuves dynamométriques) évaluent la déficience, les mesures de fonction motrice permettent une évaluation des limitations d'activité. Il n'y a pas toujours de corrélation franche entre le testing musculaire et les capacités fonctionnelles [Iannacone]. Chez l'enfant encore plus que chez l'adulte, les mesures de force sont peu reproductibles dans le cadre d'une étude multicentrique et la coopération des patients

est parfois délicate. De plus, le testing peut être stable alors que la fonction motrice se détériore [Iannacone]. Inversement, la fonction motrice peut être inchangée et la force d'un ou de plusieurs muscles modifiée. Les mesures de capacité vitale en lien avec la force des muscles respiratoires sont dépendantes des mesures thérapeutiques mises en œuvre [Barois *et al*]. En complément des mesures de force musculaire, les mesures de fonction motrice sont donc indispensables pour étudier l'évolutivité des MNM [Scott *et al*, 2006].

Ces 20 dernières années, suite aux travaux de Vignos et Brooke, de nombreux outils d'évaluation de la fonction motrice ont été développés. La MFM ou Mesure de Fonction Motrice [Bérard *et al*, 2005 et 2006], utilisable chez tous les patients atteints d'une MNM quel que soit leur statut fonctionnel, a été développée à partir de 1998.

## Outils de mesure de la fonction motrice

### • Les scores fonctionnels

Les travaux de Vignos en 1963 puis de Brooke en 1981 ont permis d'établir les premiers scores fonctionnels ou *functional rating scales*. Ces outils permettent une description simple relativement imagée du patient. Ils donnent rapidement un grade ou un stade évolutif plus qu'une réelle mesure descriptive quantitative des limitations fonctionnelles motrices. Ils manquent de précision et de sensibilité au changement, le changement de fonction motrice nécessaire pour passer d'un niveau à un autre étant trop important. Ces outils sont surtout intéressants en recherche clinique pour une description de la population d'étude ou pour servir de référence dans des études de validation d'outils de mesure, mais

**Carole Bérard**  
carole.berard@chu-lyon.fr  
**Carole Vuillerot**  
**Françoise Girardot**  
Hospices civils de Lyon,  
Hôpital Femme Mère  
Enfant, service de  
rééducation pédiatrique  
**Dalil Hamroun**  
Laboratoire de  
génétique moléculaire,  
CHU de Montpellier,  
Inserm U827  
**Christine Payan**  
Hôpital Pitié Salpêtrière,  
Institut de Myologie, Paris

sont insuffisamment précis pour être utilisés seuls dans un essai thérapeutique.

- **Les tests chronométrés**

Les tests chronométrés sont un autre type de mesure fonctionnelle motrice, actuellement utilisés dans les essais thérapeutiques. Ils consistent à mesurer le temps nécessaire pour passer d'une position (assise ou couchée) à une autre (debout) ou pour parcourir une distance donnée (10 mètres). Il peut s'agir aussi de mesurer la distance maximale parcourue par le patient pendant un temps donné par exemple le « 12 minutes *walk test* » ou le « 6 minutes *walk test* » [McDonald *et al*, 2008 et 2009]. Un des inconvénients majeurs de ces tests chronométrés est qu'ils ne s'adressent qu'aux patients pouvant marcher ou capables de réaliser les activités motrices demandées. Ils ne permettent donc pas de suivre le patient durant toute l'évolution de sa maladie. Ils apparaissent aussi très dépendants de la compliance du patient. Scott *et al* rapportent une mauvaise reproductibilité « test-retest » liée aux possibles erreurs de mesures du temps, même si les positions de départ et d'arrivée sont parfaitement définies [Scott *et al*, 2006].

- **Les échelles fonctionnelles**

Les échelles de mesure quantitative de la fonction motrice ont été développées ces 10 dernières années. Le patient est soumis à une série d'exercices, la qualité de réalisation de chaque exercice (ou item) étant cotée sur une échelle de valeur allant de parfaitement réalisé à totalement échoué. Cette échelle de valeur ou échelle de Likert peut être au minimum binaire (0 pour échoué et 1 pour réussi) et au maximum décrire très précisément en différents niveaux la qualité du mouvement. Une cotation détaillée permet une estimation plus précise et garantit une meilleure sensibilité au changement si la reproductibilité est bonne [Bérard *et al*, 2008]. Le nombre d'items constitutifs de l'outil est aussi un critère important. Il détermine la faisabilité de l'échelle (temps de passation) mais participe aussi à la validité de l'outil.

Certaines échelles ne s'adressent qu'aux patients ambulants [O'Hagen *et al*; Scott *et al*, 1982; Mazzone *et al*]. Elles sont donc difficilement utilisables pour le suivi de l'évolution de certaines MNM au cours de laquelle certains patients peuvent perdre la marche.

### **La MFM, une construction par étapes**

La construction de la MFM s'est inspirée des principes ayant présidé à la construction de la GMFM

(*Gross Motor Function Measure*) : échelle de Likert en 4 niveaux, manuel de l'utilisateur avec consignes de cotation détaillées, précision des positions de départ.

- **Selon l'âge des patients**

#### **La « MFM-32 », de 6 à 60 ans**

Une cinquantaine d'équipes de 10 pays européens et nord-américains ont coopéré, initialement, au projet en commentant une version provisoire de 75 items. Un groupe d'étude francophone fut alors constitué pour la rédaction d'une 1<sup>re</sup> version de la MFM (51 items). Celle-ci fut testée chez 376 patients adultes et enfants (entre 2000 et 2001). A l'analyse des résultats, les items de cette version se regroupaient en 3 dimensions : D1, appelée station debout et transferts ; D2, motricité axiale et proximale et D3, motricité distale. La 2<sup>e</sup> version réduite à 32 items fut la version définitive, validée entre 2002 et 2003 par l'étude de 303 patients âgés de 6 à 60 ans [Bérard *et al*, 2005]. La sensibilité au changement de cette version définitive fut testée en 2003-2004 chez 152 patients [Bérard *et al*, 2006].

#### **La « MFM-20 », pour les jeunes enfants**

La durée de passation de la MFM-32 et la complexité de certains items n'étaient pas adaptées à de jeunes patients. L'étude initiale n'avait pas pris en compte le développement psychomoteur du jeune enfant. La MFM-32 a été testée chez 191 enfants valides âgés de moins de 7 ans. Ont été retenus pour la construction de la MFM-20 les items pour lesquels au moins 80% des enfants avaient obtenu un score maximal [De Lattre *et al*]. La validation de cette version courte a été réalisée, entre mars 2008 et mars 2009, avec la participation de 88 enfants atteints de maladie neuromusculaire et âgés de 2 à 7 ans.

- **Selon la pathologie**

Les maladies significativement représentées lors de l'étude de validation de la MFM-32 étaient : dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker (DMD/DMB), myopathie facio-scapulo-humérale (FSH), dystrophie myotonique de Steinert (DM1), myopathie des ceintures, amyotrophie spinale infantile, dystrophie musculaire congénitale, myopathie congénitale et neuropathies héréditaires. A ce jour, l'utilisation de la MFM dans d'autres pathologies caractérisées par une faiblesse musculaire a permis de confirmer son intérêt dans le suivi de ces pathologies (exemple : la maladie de Pompe).

En pratique, toute affection se caractérisant principalement par une faiblesse musculaire peut être évaluée par la MFM.

Différentes échelles fonctionnelles motrices avec leurs principales caractéristiques

	HAMMERSMITH MOTOR ABILITY SCALE (HMAS)	HAMMERSMITH FUNCTIONAL MOTOR SCALE (HFMS)	MODIFIED HAMMERSMITH FUNCTIONAL MOTOR SCALE	EXPANDED HAMMERSMITH FUNCTIONAL MOTOR SCALE	MOTOR FUNCTION MEASURE (MFM)	NORTH STAR AMBULATORY ASSESSMENT (NSAA)
Population concernée	Enfants	Enfants	Enfants	Enfants	Enfants et adultes	Enfants
Pathologies concernées	DMD				DMD	DMD
		ASI II & III	ASI II & III	ASI III	ASI	
					Autres pathologies neuromusculaires	
Statut fonctionnel	Ambulant	Non ambulant	Non ambulant	Ambulant	Ambulant et non ambulant	Ambulant
<b>DESCRIPTION</b>						
Formation à l'utilisation conseillée	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Nombre d'items de l'échelle	20	20	20	33	32 (> 7 ans) 20 (<7 ans)	17
Durée de la passation en moyenne		10-15 minutes mais aucune moyenne exacte notée	15-30 minutes		36 minutes (MFM 32) 20-30 minutes (MFM 20)	10 minutes
Cotation	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2	0-1-2-3	0-1-2
versions disponibles	anglais	anglais	anglais	anglais	français, anglais, portugais hollandais, espagnol	anglais
<b>QUALITÉS MÉTROLOGIQUES</b>						
méthodologie de construction		Tous les items ont été passés à des enfants contrôles sains à partir de 10 mois pour déterminer l'âge de 30 mois puis à une population d'enfants atteints d'ASI	Modifications de l'HFMS pour qu'elle soit utilisable en multicentrique chez les enfants < 30 mois	Association 20 items HFMS + 13 items sélectionnés dans la GMFM	Cf texte de l'article	Adaptation de l'échelle aux patients DMD sous corticoïdes: identification de quelques items supplémentaires + items de la HMAS
Validité contre critère				Corrélation Spearman = 0,97 (GMFM 75) = 0,90 (grades fonctionnels non validés)	Corrélation Spearman pour le score total: EVA médecin (0,88), EVA kiné (0,91), Vignos (0,91), Brooke (0,85), MIF (0,91) Analyse en composantes principales avec rotation varimax. Identification des 3 dimensions expliquant 75% de la variance. Cohérence interne = coefficient de Cronbach entre 0,89 et 0,98 pour les dimensions et 0,99 pour le score total	Scores chronométrés cités mais aucune publication
Analyse factorielle						
Validité de construit		Population de 35 enfants ICC > 0,99 Coefficient de corrélation entre 0,9 et 1				
Fiabilité interobservateur			ICC=0,953 (95%CI)		ICC=0,96 (95%CI)	ICC=0,995(95%CI)
Fiabilité intraobservateur			ICC=0,986 (95%CI)	ICC=0,99 (95%CI)	ICC=0,99 (95%CI)	ICC=0,95(95%CI)
Sensibilité au changement					Cf texte de l'article	
<b>RÉFÉRENCES</b>	[Scott 1982]	[Main 2003]	[Krosschell 2006]	[O'Hagen 2007]	[Bérard 2005] [Vuillerot ASI 2009-2010]	[Mazzone 2009]



### Qualité métrologique des MFM-32 et 20

Le travail de validation a été mené en collaboration avec des spécialistes de la méthodologie. L'étude statistique des données recueillies, lors de l'étude de validation de la MFM, a confirmé les propriétés métrologiques suivantes : bonne reproductibilité inter et intra-observateur de tous les items, scores dimensionnels et score total ; validité du construit avec analyse factorielle (identification des 3 dimensions), validité convergente (corrélations avec d'autres critères de mesure : Grades de Brooke et Vignos, MIF ou Mesure d'Indépendance Fonctionnelle, l'impression clinique globale des thérapeutes CGI-sévérité), validité discriminante (selon les diagnostics, la sévérité) ; sensibilité au changement (comparaison des variations des scores selon les appréciations des patients, médecins et kinésithérapeutes sur l'évolution de l'atteinte motrice).

Ces propriétés restent inchangées lorsqu'on réduit l'échelle aux 20 items sélectionnés pour la version enfant. Elles sont confirmées dans la population d'enfants (présentant les mêmes pathologies, excepté la FSH, que celles étudiées lors de la validation de la MFM-32) ayant participé à sa validation. Les résultats préliminaires montrent une bonne reproductibilité inter et intra-observateur de tous les items sauf un et l'identification des trois dimensions par analyse factorielle.

### La MFM en pratique

Un manuel de l'utilisateur de la MFM, détaillé et précis, facilite la cotation des performances de chaque patient. L'utilisation de la MFM chez les marchants et les non marchants permet de garder le même outil de suivi pour un patient atteint de DMD ou d'amyotrophie spinale type III, même après la perte de la marche. En France et à l'étranger, de nombreuses consultations assurant le suivi des patients atteints de MNM utilisent la MFM en routine. C'est, le plus souvent, le kinésithérapeute qui évalue annuellement les capacités motrices du patient. Ceci permet de suivre l'évolution de la maladie ainsi que le retentissement d'événements intercurrents ou thérapeutiques. Dans le cadre d'une consultation pour adultes, Bénéïm apprécie l'outil en particulier pour les patients atteints de dystrophie myotonique et de myopathie facio-scapulo-humérale. Il propose de compléter l'évaluation fonctionnelle fournie par la MFM avec un testing de la face [Bénéïm *et al.*]. Dans le cadre d'une étude spécifique, une seule dimension peut être examinée : Pangalila utilise les 6 items distaux des membres supérieurs dans une population d'adultes DMD.

### • Une formation nécessaire

Afin de se familiariser à l'utilisation de la MFM et à ses principes de passation rigoureuse, une formation est préconisée. Elle peut se faire auprès d'un collègue déjà formé ou en participant à une journée de formation. Durant cette journée, les précisions apportées par le formateur et les discussions entre les participants améliorent les compétences de l'utilisateur et concourent à l'amélioration de l'outil. Le contrôle du bon usage de la MFM est effectué avec la passation d'un test de validation en fin de session de formation. De juin 2004 à novembre 2009, plus de 470 thérapeutes ont bénéficié d'une formation à la MFM, principalement des kinésithérapeutes, des médecins et des ergothérapeutes. La formation est également proposée aux psychomotriciens. En France métropolitaine et outremer, en Angleterre, en Hollande et au Liban, la formation a été dispensée par le même professionnel. En pratique clinique, la formation est souhaitable et il est recommandé de s'entraîner avec au moins deux sujets avant de prendre en compte les cotations attribuées. Dans un contexte de recherche, elle est indispensable et une réussite au test de validation (de fin de session) est impérative pour la pratique de la MFM.

Une actualisation des compétences de l'utilisateur de la MFM est possible par l'analyse de clips vidéo disponibles sur le site [www.mfm-nmd.org](http://www.mfm-nmd.org). Le thérapeute peut réaliser autant de sessions « Quizz » qu'il le souhaite et vérifier ainsi ses compétences. En amont de la participation à une recherche clinique, il peut être demandé aux investigateurs d'obtenir une note minimale de huit à deux sessions du « Quizz compétences ». Une actualisation des compétences est également proposée aux investigateurs lors d'études cliniques pour lesquelles la MFM est un des critères d'évaluation.

Un DVD d'autoformation sera disponible courant 2010 permettant ainsi aux thérapeutes isolés de se former avec rigueur. Un CD d'initiation à l'utilisation de la MFM est disponible pour les instituts de formation en masso-kinésithérapie.

### • La passation et la cotation

Le matériel nécessaire à la passation de la MFM se trouve habituellement dans une salle de kinésithérapie. Quelques instruments sont nécessaires : un chronomètre, un CD collé sur une feuille cartonnée, dix pièces de monnaie, une balle de tennis, une table et une chaise réglables en hauteur ou des modèles de tailles différentes si l'on évalue des enfants. Le patient évalué par la MFM doit être dans une tenue ne gênant pas les mouvements et pieds nus. Si le

■ Items MFM 32 (de 6 à 60 ans)	Dimension
■ Items MFM 20 (enfant de moins de 7 ans)	
■ 1 COUCHE SUR LE DOS, TÊTE DANS L'AXE : maintient la tête dans l'axe puis la tourne complètement d'un côté puis de l'autre.	D2
■ 2 COUCHE SUR LE DOS : soulève la tête et la maintient soulevée.	D2
■ 3 COUCHE SUR LE DOS : fléchit la hanche et le genou de plus de 90° en soulevant le pied du tapis durant tout le mouvement.	D2
■ 4 COUCHE SUR LE DOS, JAMBE SOUTENUE PAR L'EXAMINATEUR : de la position pied en flexion plantaire, réalise une flexion dorsale du pied à 90° par rapport à la jambe.	D3
■ 5 COUCHE SUR LE DOS : soulève la main et la porte jusqu'à l'épaule opposée.	D2
■ 6 COUCHE SUR LE DOS, MEMBRES INFÉRIEURS DEMI FLECHIS, ROTULES AU ZENITH, PIEDS SUR LE TAPIS LÉGEREMENT ECARTÉS : soulève le bassin ; la colonne lombaire, le bassin et les cuisses sont alignés et les pieds légèrement écartés.	D1
■ 7 COUCHE SUR LE DOS : se retourne sur le ventre et dégage les membres supérieurs de dessous le tronc.	D2
■ 8 COUCHE SUR LE DOS : sans appui des membres supérieurs s'assied.	D1
■ 9 ASSIS SUR LE TAPIS : sans appui des membres supérieurs, maintient 5 secondes la position assise puis maintient 5 secondes un contact entre les 2 mains.	D2
■ 10 ASSIS SUR LE TAPIS, LA BALLE DE TENNIS DEVANT LE SUJET : sans appui des membres supérieurs se penche en avant, touche la balle puis se redresse.	D2
■ 11 ASSIS SUR LE TAPIS : sans appui des membres supérieurs, se met debout.	D1
■ 12 DEBOUT : sans appui des membres supérieurs, s'assied sur la chaise en gardant les pieds légèrement écartés.	D1
■ 13 ASSIS SUR LA CHAISE : sans appui des membres supérieurs et sans appui contre le dossier de la chaise, maintient 5 secondes la position assise, tête et tronc dans l'axe.	D2
■ 14 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, TÊTE POSITIONNÉE EN FLEXION : de la position tête fléchie complètement, relève la tête puis la maintient relevée 5 secondes, le mouvement et le maintien se faisant tête dans l'axe.	D2
■ 15 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, AVANT-BRAS POSES SUR LA TABLE, COUDES EN DEHORS DE LA TABLE : porte en même temps les 2 mains sur le sommet du crâne, la tête et le tronc restant dans l'axe.	D2
■ 16 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, LE CRAYON SUR LA TABLE : sans bouger le tronc, atteint le crayon avec la main, avant-bras et main soulevés de la table, coude en extension complète en fin de mouvement.	D2
■ 17 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, 10 PIÈCES DE MONNAIE SUR LA TABLE : prend successivement et stocke 10 pièces dans une main au bout de 20 secondes.	D3
■ 18 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, UN DOIGT POSE AU CENTRE D'UN CD FIXE : fait le tour du CD avec le doigt, sans appui de la main.	D3
■ 19 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, LE CRAYON SUR LA TABLE : prend le crayon puis dessine une série continue de boucles sur toute la longueur du cadre touchant les bords supérieur et inférieur du cadre.	D3
■ 20 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, LA FEUILLE DE PAPIER DANS LES MAINS : déchire la feuille pliée en 4 en commençant par le pli.	D3
■ 21 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, LA BALLE DE TENNIS SUR LA TABLE : soulève la balle puis retourne la main complètement en tenant la balle.	D3
■ 22 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, UN DOIGT POSE AU CENTRE DU CARRE : soulève le doigt puis le pose successivement sur les 8 dessins de la figure sans toucher le quadrillage.	D3
■ 23 ASSIS SUR LA CHAISE OU DANS SON FAUTEUIL, MEMBRES SUPÉRIEURS LE LONG DU CORPS : pose en même temps les 2 avant-bras et/ou les mains sur la table sans bouger le tronc.	D2
■ 24 ASSIS SUR LA CHAISE : sans appui des membres supérieurs, se met debout les pieds rapprochés.	D1
■ 25 DEBOUT AVEC APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS SUR UN MATÉRIEL : sans appui des membres supérieurs maintient 5 secondes la position debout pieds légèrement écartés, tête, tronc et membres inférieurs dans l'axe.	D1
■ 26 DEBOUT, AVEC APPUI DES MEMBRES SUPÉRIEURS SUR UN MATÉRIEL : sans appui des membres supérieurs, lève un pied 10 secondes.	D1
■ 27 DEBOUT : sans appui, touche le sol avec une main puis se relève.	D1
■ 28 DEBOUT SANS APPUI : fait 10 pas en avant sur les 2 talons.	D1
■ 29 DEBOUT SANS APPUI : fait 10 pas en avant sur une ligne droite.	D1
■ 30 DEBOUT SANS APPUI : court 10 mètres.	D1
■ 31 DEBOUT SUR UN PIED SANS APPUI : saute sur un pied 10 fois de suite sur place.	D1
■ 32 DEBOUT SANS APPUI : sans appui des membres supérieurs, atteint la position accroupie puis se relève 2 fois de suite.	D1

port du corset est indispensable, la cotation est 0 pour certains items. Selon les items, le sujet est installé en position couchée sur le dos, assise ou debout. Pour la passation de certains items, le sujet peut être assis dans son fauteuil roulant.

Pour chaque item, le manuel de l'utilisateur définit la position de départ et la « tâche à accomplir » qui indique l'action testée. Le thérapeute donne une consigne en fonction des différents niveaux de cotation, des performances attendues, de l'âge et du niveau de compréhension du sujet. Pour la cotation de chaque item, le sujet peut réaliser deux essais. Un 2<sup>e</sup> essai est proposé dans la mesure où l'examineur pense que le sujet peut obtenir un meilleur score que celui obtenu au 1<sup>er</sup> essai, le meilleur des deux résultats est gardé. Si l'examineur hésite entre deux cotations, il retient la plus basse. Pour les items concernant un côté, le sujet choisit le côté testé avant de passer l'item. Si l'examineur le demande ou si le sujet le désire, deux essais peuvent être réalisés de chaque côté. La meilleure performance réalisée est prise en compte pour le calcul des scores.

Sauf précision spécifique, la MFM doit être passée sans aide manuelle apportée par l'examineur ou une tierce personne. En revanche, l'examineur encourage le patient afin qu'il obtienne la meilleure cotation possible. Tout au long du test, l'examineur doit être vigilant au risque de chute d'un sujet qui tenterait des performances motrices au-delà de ses possibilités. L'étude de validation a montré que la plupart des sujets ont une bonne connaissance de leurs capacités motrices et refusent de passer certains items ou certaines cotations qui les mettraient en danger. Il est néanmoins nécessaire d'encourager les sujets à tenter des items. Au cours de l'étude de validation, la passation de l'échelle a permis de révéler des possibilités motrices insoupçonnées dans 14% des cas.

La passation de l'échelle doit se dérouler en une seule séance si possible ou en deux séances espacées au maximum de 7 jours. Le temps de passation de la MFM est de 30 à 40 minutes pour la MFM-32 et de 20 à 30 minutes pour la MFM-20. Le temps moyen de passation de 36 minutes, calculé lors de l'étude de validation de la MFM-32, apparaît trop important à certaines équipes qui privilégient dans leur pratique des échelles plus rapidement passées. Plusieurs critères essentiels à la reproductibilité et à la sensibilité au changement d'une échelle entraînent un temps de passation non compressible. Il s'agit de la précision de la position de départ, des consignes et du détail des cotations. Respecter ces

critères exige un investissement en temps pour le thérapeute et le patient [Bérard *et al*, 2008].

La feuille de cotation visualise la dimension de chaque item et facilite la transcription des cotations ainsi que les calculs des scores pour la MFM-32 et la MFM-20. Les lignes « commentaires » de la feuille de cotation et l'espace de saisie de la banque de données MFM permettent de noter toutes les particularités observées lors de la passation. Certains commentaires renseignent sur la cotation donnée et sont utiles pour l'interprétation des scores et leur évolution dans le temps. Les scores par dimension et le score total sont exprimés en pourcentage par rapport à la cotation maximale représentant ainsi un score de réussite (100% = aucun déficit). Pour les MFM enregistrées dans la Banque de données, le calcul des scores et leur représentation graphique sont automatiques.

#### • La banque de données MFM

Depuis 2007, la banque de données MFM recueille les résultats des MFM passées chez tout sujet enfant ou adulte présentant une maladie neuromusculaire identifiée ou suspectée. La création s'est faite en collaboration avec D. Hamroun et C. Bérout à Montpellier (Inserm U827, directeur M. Claustres) qui coordonnent la mise en place des banques de données UMD (*Universal Mutation Database*). La banque de données MFM est accessible gratuitement aux différents centres d'évaluation français et étrangers. Elle permet à tout praticien identifié, rééducateur ou médecin, de recueillir et de consulter ses données. La banque de données a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) (N° 1255105, septembre 2007). Son fonctionnement est régi par une charte et un règlement intérieur.

#### • Le comité de pilotage

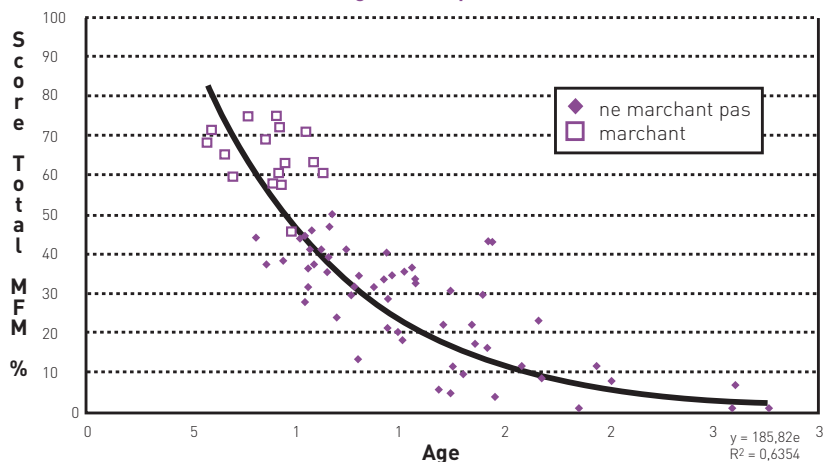
Le comité de pilotage MFM est le garant de la qualité scientifique de la MFM. Il veille à la rigueur des études utilisant les données de la banque. Il s'occupe de la diffusion de l'outil sur le plan international. Il assure la qualité des traductions du manuel de l'utilisateur et diffuse les outils de formation.

#### La MFM en recherche clinique

##### • Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

Soixante douze patients atteints de DMD [Vuillerot *et al*, 2010b], non traités par corticoïdes, ont participé à l'étude de validation de la 2<sup>e</sup> version. Il apparaît une décroissance exponentielle et progressive de la fonction motrice des patients en fonction de l'âge,

Score total de MFM en fonction de l'âge chez 72 patients avec DMD



confirmant les données connues concernant l'évolution motrice dans la DMD. La représentation graphique des scores totaux en fonction de l'âge permet de définir, à un âge donné, un degré de sévérité « moyen » et des écart-types. Cette classification peut être utile pour définir et comparer des petits groupes de patients dans des essais cliniques.

Dans l'étude de sensibilité au changement, 41 patients ( $14,1 \pm 5,4$  ans), sans corticoïdes, ont été inclus et évalués par la MFM à deux reprises (intervalle d'un 1 an entre les deux). Treize patients également non traités ( $11,7 \pm 1,9$  ans) ont été inclus et évalués à deux reprises avec un intervalle de trois mois. Enfin, 12 patients traités par corticoïdes ( $10,1 \pm 2,1$  ans) ont été comparés en terme de score total de MFM à 12 patients non traités appariés selon l'âge et la fonction motrice.

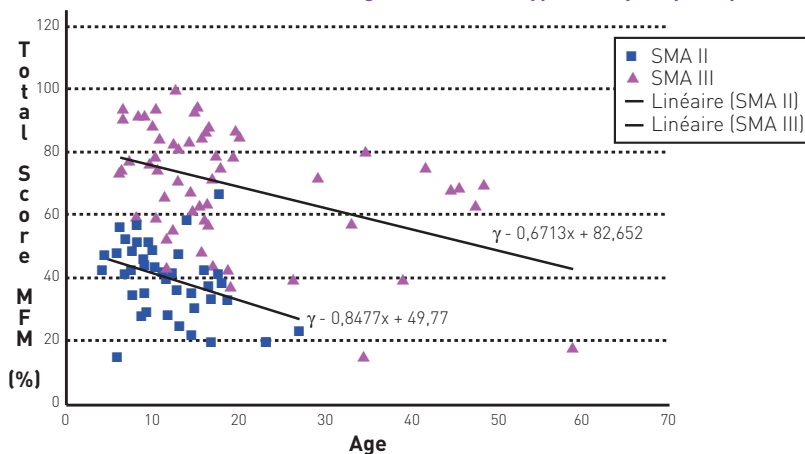
Sur une période de trois mois, le seul score MFM montrant une diminution significative est le score D1 (station debout et transferts). Sur une période d'un an, les scores D1, D2 (motricité axiale et proximale), D3 (motricité distale) et le score total MFM montrent

une diminution significative. Durant l'étude, six patients ont perdu la marche à un âge moyen de 9,4 ans. Sur une période d'un an, il existe une différence significative de l'évolution de la fonction motrice mesurée par la MFM dans le groupe de 12 patients traités par corticoïdes avec une stabilisation de la fonction motrice, contrairement au groupe non traité dont la fonction motrice continue à diminuer.

#### • Amyotrophie spinale infantile (ASI)

Une étude rétrospective a été réalisée dans une population de patients atteints d'une ASI ayant bénéficié d'au moins une MFM durant leur suivi [Vuillerot *et al*, 2009]. Quarante-neuf patients atteints d'une ASI (ASI de type I, de type II et de type III), âgés de plus de 6 ans, ont été inclus dans cette étude. Celle-ci a été menée, en France, en Belgique et en Suisse, dans 18 services spécialisés dans le suivi de patients atteints d'une maladie neuromusculaire. Un total de 164 MFM a été réalisé chez ces patients. Quarante patients ont été évalués au moins deux fois par la MFM avec un intervalle allant de

Score total de MFM en fonction de l'âge dans les trois types d'amyotrophie spinale infantile





1 mois à 5 ans et demi (28 patients ont bénéficié d'un suivi supérieur à un an).

En terme d'évolution de fonction motrice mesurée par la MFM, l'ASI apparaît comme une seule et même maladie avec une gravité variable. Une classification de sévérité peut être établie à partir de la MFM. De même, il existe une relation inverse entre la fonction motrice et l'âge des patients atteints d'ASI de types II et III. En effet, il est observé une diminution de la fonction motrice chez les patients les plus âgés. Chez les patients ayant eu un suivi inférieur à six mois, il n'existe pas de différence significative entre les scores MFM. Par contre pour les patients ayant bénéficié de deux MFM à plus de six mois d'intervalle, il est observé une diminution significative (-3,05% par an) pour la dimension D2 dans l'ASI de type II et pour la dimension D1 (-6,22% par an) dans l'ASI de type III (âge 10 à 15 ans). Ces résultats confirment la dégradation dans le temps des capacités motrices des patients quels que soient le type de l'ASI et l'âge (Barois *et al.*).

#### • Dans d'autres pathologies

Lors de la mise en place d'études de l'histoire naturelle de maladie, la MFM a été retenue pour le suivi de patients présentant une forme à début tardif de la maladie de Pompe (glycogénose de type II) ou une forme de déficit en calpaïne 3, formes caractérisées par une progression très lente de la myopathie. Ces études permettent de comparer les résultats obtenus avec la MFM et d'autres mesures, telles que des mesures de force quantifiée (QMT), de testing manuel (MMT) et de tests chronométrés. Dans la maladie de Pompe, les résultats préliminaires montrent une corrélation entre la durée de la maladie et les scores de la MFM, notamment pour le score D1. Une corrélation modérée a été observée avec le score total ou MMT : certains patients présentant des atteintes respiratoire et motrice très sévères ayant des scores préservés sur un certain nombre de muscles testés mais un score total à la MFM très faible. Sur une période de douze mois, la diminution du score total MFM (chez des patients non traités par enzymothérapie substitutive) était en moyenne de trois points (pour un score initial de 70%). Chez les patients présentant une calpaïnopathie, il a aussi été montré une bonne corrélation du score total avec la durée de la maladie et une corrélation importante avec le score total du MMT. En terme d'évolution, les pentes calculées sur deux ans des différents scores (Total, D1, D2) étaient faibles mais significatives (environ 2% par an pour le score total pour un score initial de 55).

#### Une diffusion internationale

Suite à la publication des résultats de l'étude de validation et à la présentation de l'échelle dans plusieurs congrès internationaux, de nombreux contacts ont été établis dans les cinq continents et plusieurs traductions ont été réalisées. Pour valider une traduction, outre une traduction reverse, un workshop de validation est proposé. Au cours de ce workshop, les textes des items sont contrôlés à l'aide de clips vidéo. Un copyright protège les textes. Parmi les non-francophones, les néerlandais et les brésiliens ont été les plus intéressés et ils ont diffusé la MFM dans leurs pays respectifs (Iwabe *et al.*). L'adoption de la MFM par de nombreuses équipes doit faciliter le suivi des patients et les travaux multicentriques de recherche clinique. L'identification d'un référent, dans chaque pays utilisateur, doit faciliter la diffusion de l'échelle et permettre une formation homogène.

#### Les référents internationaux

Royaume Uni (UK) : Marion Main, Pays Bas : Imelda de Groot, Belgique : Nathalie Goemans (partie flamande) et Anne Renders (partie francophone), Brésil : Cristina Iwabe, Turquie : Inal Serap, Portugal : José Corte Real, Espagne : David Salicio, Liban : Rayan Bou Serhal.

Une réunion annuelle à l'Institut de Myologie, en lien par visioconférence avec les pays les plus éloignés, doit assurer une cohésion de l'ensemble des professionnels et le partage des connaissances. La 1<sup>re</sup> réunion a eu lieu en juillet 2009.

Depuis 2007, un site internet facilite la diffusion des informations concernant la MFM et son développement. Il est développé en trois langues : français, anglais et espagnol.

Sur le site [www.mfm-nmd.org](http://www.mfm-nmd.org) se trouvent toutes les informations concernant l'historique de la MFM, les publications, les projets de recherche, les possibilités de formation (avec les dates et lieux des différentes sessions) et l'accès au quizz permettant l'actualisation des compétences.

Le Manuel de l'utilisateur et la feuille de cotation sont téléchargeables gratuitement dans les différentes langues.

Enfin, il est possible de s'inscrire à la newsletter pour recevoir deux ou trois fois par an les actualités concernant la MFM.

## Résumé

La MFM est une mesure générique évaluant le retentissement de la faiblesse musculaire sur la posture (tenue de tête, station assise, position debout) et le mouvement (tête, tronc, membres supérieurs et inférieurs) dans les maladies neuromusculaires. La MFM est utilisable pour les patients ayant ou non conservé la marche quelle que soit la sévérité de la maladie. Des exercices précis avec une position de départ définie de façon rigoureuse sont exécutés par le patient sans aide extérieure et sont cotés de 0 (échoué) à 3 (réalisation normale). Un manuel de l'utilisateur décrit les compensations possibles et la cotation de chaque situation. La version MFM-32, validée de 6 à 60 ans et la version MFM-20, validée de 2 à 6 ans sont composées de trois dimensions : D1 (station debout et transferts), D2 (motricité axiale et proximale) et D3 (motricité distale). Un score total et un score par dimension sont exprimés en pourcentage. Un site [www.mfm-nmd.org](http://www.mfm-nmd.org), en anglais, espagnol et français, facilite la diffusion des informations concernant la MFM et son développement.

**Mots clés :** mesure - échelle - évaluation - fonction motrice - maladie neuromusculaire

## Abstract

*The MFM is a generic tool measuring the impact of muscular weakness on posture (head posture, sitting position, upright position) and motion (head, trunk, upper and lower limbs) in neuromuscular patients. The MFM can be used in ambulant and non-ambulant patients irrespective of disease severity. Specific movements with a rigorously defined starting position are carried out by the patient without any outside assistance and are scored from 0 (failed) to 3 (normal). A user's manual describes the possible compensations and appropriate scoring of each situation. The validated version MFM-32 for patients from 6 to 60 years old and the validated version MFM-20 for children from 2 to 6 years old follow 3 dimensions : D1 (upright position and transfers), D2 (axial and proximal motricity) and D3 (distal motricity). A global score and a score for each dimension are expressed in percentages. A multilingual website ([www.mfm-nmd.org](http://www.mfm-nmd.org)) facilitates dissemination of the information and developments related to the MFM.*

**Keywords :** measure - scale - evaluation - motor function - neuromuscular disease

## REFERENCES

- Barois A. *et al*, *Bull Acad Natle Méd*, 2005,189(6) : 1181-99  
 Bénéaim C. *et al*, *Rev neurol (Paris)*, 2010, 166(1) : 49-53  
 Bérard C. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2005, 15(7) : 463-70  
 Bérard C. *et al*, *Rev Neurol (Paris)*, 2006, 162(4) : 485-93  
 Bérard C. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2008,18(7) : 593-4  
 Brooke M. H., *Muscle Nerve*, 1981, 4(3) : 186-97  
 De Lattre C. *et al*, *Neuromuscul disord*, 2009,19(8-9) : 571  
 Iannaccone S. T., *Arch Neurol*, 2002, 59(9) : 1445-50  
 Iwabe C. *et al*, *Rev Bras Fisioter*, 2008, 12(5) : 417-24  
 Krosschell K. J. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2006, 16(7) : 417-26  
 McDonald C. M. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(9-10) : 739  
 McDonald C. M. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(8-9) : 601-2  
 Main M. *et al*, *Eur J Paediatr Neurol*, 2003, 7(4) : 155-9  
 Mazzone E. S. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(7) : 458-61.  
 O'Hagen J. M. *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(9-10) : 693-7  
 Scott E. *et al*, *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(6) : 540-4  
 Scott O. M. *et al*, *Muscle Nerve*,1982, 5(4) : 291-301  
 Vandervelde L. *et al*, *Neuromuscul disord*, 2007, 17(6) : 459-69  
 Vignos P. J. *et al*, *J Am Med Assoc*, 1963, 184 : 89-96.  
 Vuillerot C. *et al*, *J Adol Health*, 2010a, 46(1) : 70-6  
 Vuillerot C. *et al*, *Dev Med Child Neurol*, 2010b, 52 : 60-65  
 Vuillerot C. *et al*, *Neuromuscul disord*, 2009, 19(8-9) : 573

## SMA : un nouvel aminoglycoside pour franchir le codon stop

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Un nouvel aminoglycoside TC007 est utilisé dans des modèles cellulaires et animaux de l'amyotrophie spinale (SMA). Dans des cultures de motoneurons dérivés à partir de cellules iPS de patients atteints de SMA, une augmentation des niveaux de SMN intracellulaires (comptage des inclusions appelées "gems") a été observée. Dans un modèle murin de SMA, après administration directe du TC007 dans le système nerveux central, la production de SMN dans le cerveau et la moelle épinière ainsi que le nombre de cellules dans la corne ventrale ont augmenté. De même, l'espérance de vie a été améliorée de 27%. Dans ce modèle à courte durée de vie (deux semaines), les injections intracérébrales répétées n'ont pas présenté de toxicité.

L'amyotrophie spinale est due à la perte de fonctionnalité du gène *SMN1*. Une copie quasi identique de ce gène (*SMN2*) est présente chez l'Homme, mais contient une simple transition C-T dans l'exon 7 qui bloque la fonction d'un site *enhancer* naturel et entraîne la formation d'une isoforme majoritaire tronquée et intrinsèquement instable. Tel quel, le gène *SMN2* ne peut donc suppléer le déficit en protéine SMN normale, car la protéine SMN tronquée est rapidement dégradée. Des séquences hétérologues, allongées, peuvent compenser partiellement le déficit initial. Ainsi, des molécules de la famille des aminoglycosides permettent d'augmenter le taux d'une protéine SMN fonctionnelle dans des fibroblastes de patients en culture. Ces molécules agiraient sur le premier codon stop situé dans l'exon 8 et ne tenant pas compte du signal d'arrêt, favoriseraient l'élongation de la protéine tronquée en lui ajoutant cinq acides aminés.

*Mattis VB, Ebert AD, Fosso MY, Chang CW, Lorson CL, Delivery of a read-through inducing compound, TC007, lessens the severity of a spinal muscular atrophy model, Hum Mol Genet, 2009, 18 : 3906-13*

Plusieurs stratégies moléculaires sont développées afin de parvenir à la production de messagers utiles à partir du gène *SMN2* (trans-épissage, actions sur des séquences *enhancers* ou *silencers* situées dans l'exon 7). Le concept proposé relève indirectement du mécanisme connu consistant à "court-circuiter" un codon stop à l'aide de molécules de la classe des aminosides ou ayant des propriétés stériques similaires (Welch EM *et al*, *Nature*, 2007, 447 : 87-91).

Habituellement, ce court-circuit est utilisé pour rétablir une protéine dans son intégrité, à l'exception d'un acide aminé aléatoire intégré à la place de l'information de terminaison. Dans cette étude, ce court-circuit est mis à profit en aval de la mutation, afin d'obtenir un produit hétérologue de longueur supérieure. La protéine SMN naturelle participe à l'assemblage et au transport de complexes ribonucléoprotéiques nucléaires et la raison pour laquelle les motoneurons sont particulièrement sensibles au défaut de SMN n'est pas déterminée. Le mécanisme de la fonctionnalité des protéines SMN hétérologues n'est, à plus forte raison, pas élucidé. Cependant, leur qualité thérapeutique mérite d'être approfondie. Les réserves que l'on peut émettre concernent la toxicité "moléculaire" de ce nouvel aminoglycoside. Il est proposé de court-circuiter un codon stop naturel, probablement stabilisé, ce qui peut amener des questionnements quand à l'effet de cette molécule sur tous les autres codons stop naturels.

## Administration locorégionale de plasmides par voie veineuse

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

Un plasmide contenant le cDNA complet de la dystrophine murine a été administré à des souris *mdx* et à des souris contrôles par voie veineuse sous légère pression hydrodynamique. Différentes combinaisons ont été testées (âge des souris, volume d'injection et vitesse d'injection, promoteurs). L'injection dans une patte postérieure est réalisée par voie percutanée dans la veine saphène. Elle dure une dizaine de minutes, le rythme et le volume final dépendant de la taille des animaux et de celle des loges musculaires. Ce protocole n'entraîne pas de dommages musculaires et l'efficacité est similaire qu'il s'agisse de souris jeunes ou âgées, *mdx* ou

Les approches de complémentation génique doivent inclure la problématique de l'administration des vecteurs ou molécules, particulièrement cruciale lorsqu'il s'agit de particules physiques non solubles, même de très petite taille. Les vecteurs diffusent faiblement lors d'une injection intramusculaire directe, alors qu'un adressage plus large serait souhaitable dans la plupart des maladies neuromusculaires. Cette étude s'inscrit parmi les développements de l'administration locorégionale, envisagée par voie artérielle ou veineuse sous différentes conditions dans plusieurs espèces ani-

## LU POUR VOUS

contrôles. Des injections répétées sont possibles, bien tolérées et améliorent les rendements finaux de transduction. Des examens histologiques et des tests fonctionnels mettent en évidence une protection des fibres musculaires des souris traitées (d'un facteur 2.5 à 5 par rapport aux souris non traitées) et une amélioration des performances mécaniques. L'expression quantitative de la dystrophine, à un niveau de 18 à 20% ou par 11 à 16% des fibres musculaires, suffit à conférer cette protection importante et persistante. La nature de la construction conditionne l'intensité de l'expression du transgène. Enfin, la production de dystrophine provoque une réaction immunologique de type humoral qui n'entraîne cependant pas l'élimination des fibres transduites.

*Zhang G, Wooddell CI, Hegge JO, Griffin JB, Huss T, Braun S, Wolff JA, Functional efficacy of dystrophin expression from plasmids delivered to mdx mice by hydrodynamic limb vein injection, Hum Gene Ther, 2009, doi: 10.1089/hum.133, In Press*

males (Hagstrom *et al*, *Mol Ther*, 2004,10 : 386-98; Zhang *et al*, *Hum Gene Ther*, 2001,12 : 427-38; Rodino-Klapac *et al*, 2007, *J Transl Med.*, 5 : 45). La technique présentée allie des avantages de rapidité, de simplicité, d'efficacité et de bonne tolérance, lorsqu'on la compare aux techniques d'injection artérielle, à l'utilisation d'agents vasoactifs, voire même à l'électroporation intramusculaire *in vivo*. A ce titre, il s'agit certainement d'un outil expérimental précieux pour le développement préclinique et la recherche fondamentale. En outre, cette étude repositionne l'utilisation des plasmides nus dans l'arsenal des vecteurs de thérapie génique. Elle suggère également des seuils de transduction nécessaires à l'obtention d'une protection significative et durable des fibres musculaires. Cette méthodologie reste encore limitée à la transduction locorégionale.

## DM1 : un oligonucléotide antisens réduit les agrégats

JEAN-THOMAS VILQUIN

COMMENTAIRE

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1), maladie à transmission dominante, est liée à la toxicité d'une expansion d'un triplet localisé dans les transcrits de la protéine DMPK (expansion CUG). Ce long segment serait impliqué notamment dans la séquestration de la protéine *Muscleblind* (Mbnl1), formant des agrégats ribonucléaires ainsi que dans la stabilisation de CUGBP1 (*CUG binding protein 1*). Ceci induit des déséquilibres entre facteurs de transcription et facteurs d'épissage provoquant des épissages aberrants de nombreux pré-messagers. Les effets toxiques de ces transcrits sont cependant réversibles dans des modèles cellulaires et animaux.

Un nouveau modèle murin est décrit, la souris DM300, qui exprime un gène *DMPK* humain mutant contenant (CUG)300. En utilisant des myoblastes et des myotubes issus de ce nouveau modèle murin ainsi que des cellules de patients atteints de DM1, un oligonucléotide antisens (le composé PS58) a été mis au point. Il contient une séquence (CAG)7 capable de réduire au silence l'expression du transcrit *DMPK* mutant et de réduire le nombre d'agrégats ribonucléaires. Cet effet est rapide, persistant dans le temps et n'empêche pas le fonctionnement des transcrits normaux du gène *DMPK*. *In vivo*, l'administration intramusculaire de cet oligonucléotide dans le modèle murin réduit la toxicité de l'expansion mutée. Ceci se traduit par une diminution du nombre et de la taille des agrégats ribonucléaires et par la normalisation de l'épissage de pré-messagers, notamment l'élimination des épissages de types embryonnaires.

*Mulders SA, van den Broek WJ, Wheeler TM, Croes HJ, van Kuik-Romeijn P, de Kimpe SJ, Furling D, Platenburg GJ, Gourdon G, Thornton CA, Wieringa B, Wansink DG, Triplet-repeat oligonucleotide-mediated reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy, Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 33 :13915-20*

Cet article propose un usage alternatif des méthodes dites "antisens". La molécule PS58 utilisée inhibe, de manière directe ou indirecte, des interactions délétères entre des protéines normales et un ARN pathogène contenant ces expansions de triplet. Cette méthode assez générale agirait sur la toxicité dans son ensemble : en aval de la formation de RNAs toxiques, puis en cascade. Des résultats analogues ont été obtenus par d'autres équipes (Wheeler *et al*, *Science*, 2009, 325 :336-9), en utilisant des modèles cellulaires et animaux différents. Ils soulignent le côté dynamique de la formation (et de la résorption éventuelle) des agrégats ribonucléaires. Le principe pourrait être étendu à d'autres maladies liées à des expansions de triplets, telles que la dystrophie myotonique de type 2 (DM2), le syndrome de l'X fragile (FRAXA), la dystrophie musculaire oculopharyngée. L'un des défis est de concevoir et de délivrer des oligonucléotides antisens adaptés à la voie systémique. Dans cette étude, il s'agissait de transfecter des cellules à l'aide de vecteurs non viraux ou de transduire les muscles squelettiques par électroporation de plasmides *in vivo*. Les progrès récents concernant la biodisponibilité de nouvelles classes d'oligonucléotides permettent d'espérer l'identification de molécules adaptées à l'usage systémique. Enfin, des études devront porter sur les doses actives permettant une interaction efficace avec les cibles mutées sans affecter les séquences CUG naturellement présentes.



## CMT1A : confirmation de l'inefficacité de la vitamine C

LEÏLA LAZARO

COMMENTAIRE

Sur la base des effets bénéfiques de l'acide ascorbique (vitamine C) obtenus sur le modèle animal de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), plusieurs équipes cliniques ont récemment lancé différents essais thérapeutiques chez l'homme. Dans un article publié en novembre 2009, une équipe néerlandaise rapporte les résultats d'un essai mené en double aveugle contre placebo chez onze personnes de moins de 25 ans, atteintes de CMT1A. Ces patients ont reçu de fortes doses de vitamine C *per os* (un gramme deux fois par jour pendant un an). Si le traitement a été relativement bien toléré (un seul patient a arrêté le traitement en raison d'une éruption cutanée), l'efficacité sur les différents critères cliniques et électrophysiologiques (vitesse de conduction du nerf médian) testés, y compris sur les paramètres secondaires (comme le score composite CMT), n'a pas été statistiquement prouvée. Ces résultats négatifs confirment que, même à raison de deux grammes par jour, l'acide ascorbique ne produit pas l'effet escompté et qu'il ne peut donc pas être recommandé comme traitement dans la CMT1A pour le moment.

*Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, Baas F, de Visser M, van Schaik IN, Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial, BMC Med, 2009, 7(1) : 70*

La CMT1A, maladie autosomique dominante, est la plus fréquente des neuropathies héréditaires (1/5 000 personnes). Elle est due à une duplication sur le chromosome 17 conduisant à 3 copies du gène et de la protéine PMP22. Elle se manifeste par une démyélinisation, les premières années de vie, suivie d'une atteinte axonale. Tout traitement permettant de restaurer la myéline chez les jeunes patients a donc pour objectif la prévention de l'atteinte axonale secondaire. Les auteurs de cet essai de phase II se sont donc appuyés sur une étude sérieuse réalisée sur le modèle animal (Passage *et al*, *Nat Med*, 2004, 10(4) : 396-401). Celle-ci avait montré que de fortes doses d'acide ascorbique *in vitro* réprimaient l'expression du gène *PMP22*, entraînant une remyélinisation et une amélioration des performances motrices chez le modèle souris. L'essai néerlandais, mené chez des sujets jeunes, n'a pas démontré l'efficacité clinique et électrophysiologique attendue. Il semble que le modèle animal souris utilisé soit, sur le plan physiopathologique, très différent de l'être humain. Ce modèle a 7 copies supplémentaires du gène *PMP22* contre un chez l'homme, d'où une démyélinisation beaucoup plus sévère. Par ailleurs le métabolisme de l'acide ascorbique est aussi très différent chez la souris et chez l'homme, la souris synthétisant son propre acide ascorbique. Les effets des intermédiaires métaboliques sur les tissus et cellules ne sont pas non plus comparables. Cet essai confirme les données d'une étude récemment publiée (Burns *et al*, *Lancet Neurol*, 2009, 8(6) : 537-44). Ceci pose la question de la validité du modèle souris utilisé pour les études précliniques.

## Myasthénie : de l'innocuité du vaccin anti-grippal

LEÏLA LAZARO

COMMENTAIRE

Du fait du caractère auto-immun de la myasthénie et des traitements immunosuppresseurs prescrits aux patients, la vaccination anti-grippale n'a pas toujours fait l'objet d'un consensus. Cette vaccination est associée à des effets secondaires comme le syndrome de Guillain-Barré. Pour ces raisons, certains médecins ne la proposent pas à leurs patients atteints de myasthénie. Une équipe canadienne a étudié l'incidence des éventuelles complications consécutives à une vaccination anti-grippale chez les patients atteints de myasthénie suivis, de 1992 à 2006, dans la province d'Ontario. Sur 3667 hospitalisations pour crises myasthéniques, seules 513 étaient survenues dans les 42 semaines suivant la vaccination

La myasthénie est une affection neuromusculaire d'origine auto-immune, entraînant, dans les cas les moins sévères, des paralysies oculomotrices et une fatigabilité caractérisée par de grandes fluctuations. Le dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire, à l'origine de ces troubles, est dû à la production non contrôlée d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine (RACH) ou la protéine MuSK. Ces derniers mois les risques de la vaccination anti-grippale, notamment la survenue dans la population générale de maladies neurodysimmunitaires comme le syndrome de Guillain-Barré, ont été largement débattus. Au

anti-grippale (celles survenant dans les 6 premières étant considérées comme significatives). Il n'a pas été noté de tendance saisonnière aux hospitalisations pour crises myasthéniques. Parmi elles, 52% concernaient des hommes, la moyenne d'âge était de 74 ans et 17% avaient eu une thymectomie. Aucun caractère saisonnier à ces poussées n'a été mis en évidence. Des études comparatives plus approfondies ont montré que le risque de poussées n'était pas plus élevé que dans une population comparable, non vaccinée, de personnes atteintes de myasthénie. Ces résultats permettent de souligner l'intérêt de la vaccination chez ces patients.

Zinman L, Thoma J, Kwong JC, Kopp A, Stukel TA, Juurlink DN, *Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis : a population-based study, Muscle Nerve, 2009, 40(6) : 947-51*

demeurant, cette étude ne confirme pas d'association entre la vaccination anti-grippale chez les sujets atteints de myasthénie auto-immune et des complications telles que le syndrome de Guillain-Barré. Des analyses ont même permis une association entre la vaccination et une diminution à court terme du risque d'hospitalisation pour crise myasthénique. La solidité de cette étude vient de sa durée (plus d'une dizaine d'années), de sa réalisation dans un même hôpital et dans une région où les campagnes de vaccination ont été les plus importantes au monde. Cependant, les patients ayant éventuellement présenté, après vaccination, une décompensation modérée de la maladie myasthénique sans nécessité d'hospitalisation ne sont pas comptabilisés, d'où un biais. Par ailleurs, cette étude ne permet pas d'analyser les sous-groupes de patients (thymectomie ou pas, forme généralisée ou oculaire). Quoiqu'il en soit, les conclusions permettent de proposer la vaccination anti-grippale aux patients atteints de myasthénie.

## Déficit sévère en COX : récupération spontanée expliquée

NORMA BEATRIZ ROMERO

COMMENTAIRE

Les encéphalomyopathies mitochondriales à début précoce sont généralement très sévères, rapidement progressives avec une issue fatale vraisemblable. Toutefois, S. Di Mauro décrit, il y a presque 30 ans, une maladie musculaire infantile qui laissait perplexes. En effet après une période initiale marquée par un profond déficit enzymatique, elle évoluait vers une guérison spontanée. Les enfants atteints survivaient les 1<sup>ers</sup> mois de vie et atteignaient l'adolescence voire au-delà. Cette myopathie mitochondriale est une exception et a été longtemps reconnue comme «*benign cytochrome c oxidase deficiency myopathy*». Horvath et collaborateurs décrivent les bases moléculaires de la forme réversible de la myopathie mitochondriale avec déficit en cytochrome c oxydase (COX), en identifiant une mutation homoplasmique m.14674T>C mt-tRNA (Glu), chez 17 patients issus de 12 familles. Cette mutation a été héritée de la mère. Les auteurs suggèrent que le processus séquentiel du développement tissu-spécifique devrait jouer un rôle à la fois dans l'expression âge-dépendante et dans la réversibilité du déficit enzymatique. Une des hypothèses émises est que l'augmentation du nombre de copies de l'ADN mitochondrial et donc la hausse du nombre des molécules d'ARNt (Glu) pourrait compenser le défaut enzymatique et ainsi compenser les conséquences fonctionnelles de la mutation homoplasmique ARNt dans le muscle squelettique. Une autre explication tente de relier la reprise de l'activité enzymatique aux effets des gènes modificateurs spécifiques du muscle, régulés au cours du développement.

Horvath R, Kemp JP, Tuppen HA, Hudson G, Oldfors A, Marie SK, Moslemi AR, Servidei S et al, *Molecular basis of infantile reversible cytochrome c oxidase deficiency myopathy, Brain, 2009, 132(Pt 11) : 3165-74*

Jusqu'à la publication des résultats des travaux de Horvath et collaborateurs en août 2009, il n'y avait pas possibilité de distinguer les enfants atteints d'une myopathie mitochondriale avec déficit en cytochrome c oxydase (COX) ayant un bon pronostic de ceux ayant une maladie rapidement fatale. De ce fait, la décision de poursuivre ou non les soins intensifs chez ces nouveaux nés était extrêmement difficile à prendre. Ces travaux récemment publiés apportent la preuve par des études fonctionnelles du pouvoir pathogène d'une mutation homoplasmique dans un gène mitochondrial codant un ARN de transfert (ARNt). Ils suggèrent également que des mécanismes liés à la tissu-spécificité du muscle pourraient expliquer la guérison spontanée. Cette étude sérieuse fournit la preuve qu'une analyse moléculaire, *a priori* simple à réaliser, permet d'identifier les nourrissons atteints d'une myopathie mitochondriale avec déficit en COX de bon pronostic. Cette identification est extrêmement importante, car les myopathies mitochondriales sévères chez l'enfant sont généralement irréversibles. Elles obligent les cliniciens et les parents à faire face à de situations relatives aux soins des enfants très difficiles. Ainsi, il semble judicieux de proposer le criblage de cette mutation chez les enfants à risque de myopathie mitochondriale sévère avec déficit en COX.

**Norma Beatriz Romero**  
Unité de Morphologie  
Neuromusculaire  
Institut de Myologie,  
Inserm UMR 974,  
CNRS UMR 7215,  
Université Paris 6  
C.H.U. Pitié-Salpêtrière  
Paris, France  
nb.romero@  
institut-myologie.org

## Séquençage de l'exome et identification de gènes

GISÈLE BONNE

COMMENTAIRE

Une première application réussie de séquençage d'exome visant à découvrir le gène responsable d'une maladie génétique, a été réalisée pour le syndrome de Miller (MIM 263750). A partir de l'ADN des quatre patients atteints de syndrome de Miller, issus de trois familles indépendantes, l'ensemble des régions codantes du génome c'est-à-dire la totalité des exons (exome) a été capturé. Et ce, à l'aide d'une puce ADN de très grande capacité. Puis l'exome a été séquençé avec une couverture moyenne de 40 exemplaires du génome et une "profondeur" ou précision suffisante pour détecter des variants dans 97% environ de chaque exome ciblé. L'analyse des résultats obtenus pour les gènes avec deux variants, jusque-là inconnus chez chacun des quatre patients en utilisant différents filtres et comparaisons avec les bases de données publiques des SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) et huit exomes *HapMap* (exomes de références), a identifié un gène candidat unique. Il s'agit du gène *DHODH* qui code une enzyme clé de la voie de biosynthèse *de novo* pyrimidique, la dihydroorotate deshydrogénase. Le séquençage a confirmé la présence de mutations *DHODH* dans trois familles supplémentaires présentant un syndrome de Miller. Le séquençage de l'exome d'un petit nombre de personnes affectées indépendantes est une stratégie puissante et efficace pour identifier les gènes responsables d'affections mendéliennes rares et transformera probablement l'analyse génétique des maladies monogéniques.

*Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, Huff CD, Shannon PT, Jabs EW, Nickerson DA, Shendure J, Bamshad MJ, Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder, Nat Genet, 2010, 42(1) : 30-5*

Malgré les avancées de la biologie moléculaire et notamment des approches de génétique inverse (ou clonage positionnel), plus de la moitié des bases génétiques des maladies monogéniques reste inconnue à ce jour, en particulier pour les maladies rares. Des approches plus globales telles que le séquençage massif des gènes humains ou de façon plus pertinente de leurs régions codantes sont maintenant disponibles. L'obstacle majeur à l'identification et à la validation de mutations pathogènes dans les maladies rares est la difficulté à constituer des cohortes homogènes de patients, et ce, à cause de leur nombre réduit. Le travail présenté, en combinant une approche basée sur une puce ADN et l'utilisation d'outils bioinformatiques permettant de restreindre le nombre de variants potentiellement intéressants, a permis d'identifier le gène responsable du syndrome de Miller à partir de 4 patients seulement. Ceci n'aurait pas pu être envisagé avec des approches « classiques ». Par ailleurs une publication récente rapportant l'identification d'un autre gène responsable d'une maladie rare, la diarrhée chlorée congénitale (Choi *et al*, *PNAS* 2009 Nov 10 ; 106(45) : 19096-101), confirme donc l'efficacité et la puissance de cette approche. Dans ce contexte, il faut souligner l'existence du réseau européen *NMD-Chip* dont l'objectif est de mettre en place des puces ADN à visée diagnostique pour les maladies neuromusculaires, projet financé dans le cadre du 7<sup>e</sup> PCRDT (Programmes-cadre pour la recherche et le développement technologique) et coordonné par N. Lévy (Marseille).

## Dystrophinopathies : élargissement du spectre des mutations

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et Becker (BMD) ainsi que la cardiomyopathie dilatée liée à l'X (XLDC) sont dues à des mutations dans le gène *DMD*, codant la dystrophine. Une étude menée dans le cadre du consortium multicentrique américain « *United Dystrophinopathy Project* » a permis d'identifier 1 111 mutations dans le gène *DMD* dont 891 associées à un phénotype clinique. Parmi celles-ci, 506 sont des mutations ponctuelles (n'affectant qu'un seul nucléotide) et comprennent 294 mutations non-sens conduisant à des codons stop prématurés. Ces résultats ont permis d'élargir le nombre de mutations responsables de dystrophinopathies et démontrent l'utilité de techniques modernes de diagnostic. Cette étude confirme la propension accrue des mutations

L'identification de mutations dans des gènes de grande taille tels que *DMD* (79 exons répartis sur 2.2 Mb d'ADN génomique) est un processus complexe et d'interprétation difficile. Grâce à l'évolution des techniques de détection, notamment la PCR multiplexe (permettant l'amplification de plusieurs fragments en une seule réaction) et plus récemment l'analyse de type SCAIP (*single-condition amplification/internal primer*), tous les types de mutations responsables de dystrophinopathies peuvent maintenant être détectés de façon routinière. Le travail présenté porte sur une très grande cohorte de 1286 patients et a permis d'identifier 1 111 mutations, en combinant

Gisèle Bonne  
Valérie Allamand  
Institut de Myologie  
UMRS 974 -  
UPMC / U974 -  
Inserm / UMR7215 -  
CNRS  
Hôpital Pitié-Salpêtrière -  
Paris  
g.bonne@  
institut-myologie.org  
v.allamand@  
institut-myologie.org

## LU POUR VOUS

CGA>TGA, établit la fréquence des isoformes protéiques musculaires polymorphes (Dp427m) et révèle des haplotypes (association de génotypes sur un même allèle) génomiques uniques associés à des mutations privées (identifiées chez un seul individu ou famille). Les auteurs notent que 60% des patients inclus dans cette étude pourraient *a priori* bénéficier de l'épissage d'un seul exon du gène *DMD* par l'utilisation d'une approche basée sur les oligonucléotides antisens et 62% d'une approche plus large permettant l'épissage de plusieurs exons, notamment les exons 45 à 55.

*Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, Soltanzadeh P, Gappmaier E, Howard MT, Sampson JB, Mendell JR, Wall C, King WM, Pestronk A, Florence JM, Connolly AM, Mathews KD, Stephan CM, Laubenthal KS, Wong BL, Morehart PJ, Meyer A, Finkel RS, Bonnemann CG, Medne L, Day JW, Dalton JC, Margolis MK, Hinton VJ, United Dystrophinopathy Project Consortium, Weiss RB, Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients : application of modern diagnostic techniques to a large cohort, Hum Mutat, 2009, 30(12) : 1657-66*

la technique SCAIP et d'autres approches modernes de détection de mutations (MLPA pour *multiplex ligation-dependent probe amplification*). La majorité des mutations identifiées était des mutations ponctuelles (46% dont 26,5% conduisant à des codons stop prématurés), des délétions (43%) et des duplications (11%). Ces données confirment la présence de régions préférentielles de délétion et duplication, ce qui n'est pas le cas pour les mutations ponctuelles. Les auteurs mettent en garde contre la surinterprétation des résultats génétiques, lesquels considérés de façon isolée, ne peuvent prédire le phénotype de façon fiable. Cette étude met aussi l'accent sur le fort taux de variations du locus *DMD* et suggère l'existence de 8 variants de l'isoforme musculaire pouvant jouer un éventuel rôle dans la modulation du phénotype clinique des patients.

## Syndrome myasthénique congénital : l'agrine en cause

VALÉRIE ALLAMAND

COMMENTAIRE

Un cas de syndrome myasthénique congénital (SMC) dû à une mutation faux-sens homozygote (c.5125G>C conduisant au changement d'acide aminé p.Gly1709Arg) dans le gène *AGRN* est présenté. Ce gène code l'agrine, une molécule extracellulaire sécrétée par le nerf jouant un rôle primordial dans la formation de la jonction neuromusculaire (JNM). La biopsie musculaire montrait une désorganisation importante de la JNM ainsi que des modifications du cytosquelette de la terminaison nerveuse et la fragmentation des gouttières synaptiques. Des expériences menées sur des cultures de cellules non musculaires ou des myotubes C2C12, utilisant une protéine recombinante mini-agrine sauvage ou mutée, ont montré que cette dernière n'altérait pas l'activation de MuSK ou le nombre total d'agrégats de récepteurs à l'acétylcholine. Cette mutation n'affectait pas non plus la liaison de l'agrine à l' $\alpha$ -dystroglycane. L'injection d'agrine sauvage ou mutée dans le muscle soléaire de rat a permis d'induire la formation d'agrégats non synaptiques de récepteurs à l'acétylcholine, mais la protéine mutante déstabilisait spécifiquement les JNM endogènes. De plus, les changements observés dans le muscle de rat injecté avec l'agrine mutée reproduisent les modifications détectées chez le patient aux niveaux pré- et post-synaptiques. Ces résultats suggèrent que la mutation n'interfère pas avec la capacité de l'agrine à induire des structures post-synaptiques mais qu'elle perturbe de façon dramatique l'intégrité de la JNM.

*Huzé C, Bauché S, Richard P, Chevessier F, Goillot E, Gaudon K, Ben Ammar A, Chaboud A, Grosjean I, Lecuyer HA, Bernard V, Rouche A, Alexandri N, Kuntzer T, Fardeau M, Fournier E, Brancaccio A, Rüegg MA, Koenig J, Eymard B, Schaeffer L, Hantai D, Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function, 2009, Am J Hum Genet, 85(2) : 155-67*

Les SMC sont un groupe hétérogène clinique et génétiquement caractérisé par un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire (JNM) conduisant à une faiblesse musculaire accentuée par l'effort. Depuis 1996 et la première identification d'un gène impliqué dans ces pathologies, le spectre étiologique des SMC s'est élargi et le travail présenté en est une illustration. En effet, il décrit le 12<sup>e</sup> gène impliqué dans une forme autosomique récessive de SMC par une approche gène candidat. Une mutation faux-sens a été identifiée chez 2 patients à l'état homozygote dans le gène *AGRN* (localisé en 1p36.33) codant l'agrine, une glycoprotéine extracellulaire interagissant avec les laminines, LRP4 et l' $\alpha$ -dystroglycane. L'expression de la protéine mutée *in vitro* dans des modèles cellulaires ainsi qu'*in vivo* dans le muscle soléaire de rat a évalué les conséquences pathogéniques de la mutation et a démontré ses effets délétères sur l'intégrité de la JNM. En effet, les observations effectuées à partir du muscle de rat injecté et de la biopsie musculaire du patient sont très similaires. Elles mettent en évidence que la fonction primaire de l'agrine qui est d'induire la formation du compartiment post-synaptique n'est pas affectée. Par contre, les JNM nouvellement formées sont fragmentées, souvent dénervées et comportent des terminaisons axonales modifiées. Ce travail identifie, non seulement un nouveau gène pour les SMC, mais révèle aussi des fonctions jusque-là méconnues de l'agrine.

## Qualité de vie dans la myasthénie auto-immune

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

La myasthénie auto-immune est caractérisée par une fatigabilité et une faiblesse musculaire fluctuantes. Due à la présence d'auto-anticorps au niveau de la jonction post-synaptique de la plaque musculaire, elle affecte davantage les femmes (75%) avec deux pics d'âges (20-40 ans et 60-80 ans).

Une étude italienne a inclus 102 personnes atteintes de myasthénie dont 70 femmes, d'âge moyen 47,2 ans (écart-type 15,7) afin d'évaluer leur qualité de vie liée à la santé (QdV).

L'échelle de l'OMS, WHO-DAS II (*World Health Organisation-Disability Assessment Schedule II*) a été utilisée pour l'évaluation des incapacités et le questionnaire SF-36 pour celle de la qualité de vie. Les scores obtenus chez les patients ont été comparés à ceux de la population générale italienne. Les résultats ont montré le poids de la sévérité des incapacités sur la qualité de vie en général (corrélations négatives significatives) et plus particulièrement sur la QdV physique (moindre corrélation pour la QdV mentale). En cas d'absence de symptômes, la QdV est semblable à celle de la population générale. Chez les patients présentant des degrés différents d'atteintes musculaires, des différences significatives ont été observées dans les scores par le questionnaire de qualité de vie physique SF-36 et de WHO-DAS II, alors qu'aucune différence n'a été notée avec le questionnaire de qualité de vie mentale SF-36. L'étude met particulièrement en évidence l'impact des symptômes bulbaires sur la QdV générale.

*Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, Mantegazza R, The relationship between health, disability and quality of life in Myasthenia Gravis : results from an Italian study, J Neurol, 2009, Aug 8 [Epub ahead of print]*

L'intérêt de cette étude est de mettre en évidence, chez les patients myasthéniques asymptomatiques, l'existence d'une qualité de vie (QdV) globale comparable à celle de la population générale. Comme attendu, les limitations dues à l'altération de l'état physique et aux douleurs affectent la dimension physique de la QdV. Le phénomène douloureux (niveau sévère) a été rapporté chez 38 % des patients myasthéniques dans l'étude de Guy-Coichard *et al* (*J Pain and Symptom Manage*, 2008, 35, 1 : 40-50). A noter le poids des signes bulbaires sur la QdV générale, donnée confirmée dans la littérature sur ce point particulier. Rostedt A. *et al* (*Eur J of Neurol*, 2006, 13 : 191-3) ont effectivement montré l'effet délétère de la dysarthrie et de la dysphagie sur la vie sociale et plus particulièrement sur la QdV mentale. Point également en accord avec les travaux utilisant le questionnaire SF-36, la QdV mentale varie avec des facteurs contextuels, la participation sociale en est un. Ce point suggère l'intérêt de l'utilisation d'outils d'évaluation à la fois spécifiques à une maladie (proches de sa symptomatologie) mais aussi génériques. Ces derniers évaluent plus précisément l'impact du contexte général de vie quotidienne (activités, relations sociales et familiales) sur la QdV.

## Qualité de vie dans la myopathie facio-scapulo-humérale

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) est due à une anomalie génétique localisée dans la région 4q35. La sévérité de la maladie est inversement corrélée au nombre de répétitions KpnI. Selon l'atteinte musculaire, la gêne fonctionnelle est variable d'une personne à une autre. Les tableaux cliniques sont variés, allant de formes très discrètes à des atteintes sévères. L'évolution est généralement lente et l'espérance de vie normale.

Une étude prospective sur la qualité de vie utilisant un protocole multidimensionnel a été réalisée par une équipe italienne chez 65 personnes atteintes de FSHD. L'analyse a été faite selon des critères cliniques (échelle de gravité clinique Rev1), génétiques (p13E-11 EcoRI fragments Rev1), de qualité de vie (questionnaire SF-36), de douleur (échelle visuelle analogique

Cette étude présente un double intérêt. Si les études de qualité de vie sont de plus en plus fréquentes dans le domaine neuromusculaire, elles permettent rarement une comparaison à la population générale, faute de normes établies. Le questionnaire SF-36 est un outil générique international et validé dans de nombreuses pathologies. Ces résultats peuvent, par conséquent, être utiles pour des études transculturelles et des comparaisons inter-pathologies. Les résultats mettent en exergue que si la sévérité clinique est évolutive (évolution également liée à l'âge) et altère la qualité de vie dans le domaine physique quel que soit le sexe, pour la qualité de vie psychique (fonctionnement social, composante émotion-

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



## LU POUR VOUS

EVA et questionnaire Douleur Portenoy-6) et de dépression (inventaire de dépression de Beck, BDI).

Les mesures de qualité de vie (QdV) des patients atteints de FSHD ont été comparées avec celles de la population générale italienne. La QdV est diminuée de façon significative par rapport à la population générale, plus particulièrement pour les aspects physiques et à un degré moindre pour la santé psychique. La QdV physique est d'autant plus médiocre que les signes cliniques sont marqués, lien non retrouvé pour la composante psychique. La perception de la détérioration de la QdV sous ses aspects psychiques est plus accentuée chez les femmes que chez les hommes. Cette étude a aussi montré que la douleur est fréquente chez les patients FSHD. Plus de la moitié des patients a rapporté au moins l'existence d'une douleur d'intensité modérée.

*Padua L, Aprile I, Frusciante R, Iannaccone E, Rossi M, Renna R, Messina S, Frasca G, Ricci E, Quality of life and pain in patients with facioscapulo-humeral muscular dystrophy, Muscle Nerve, 2009, 40 : 200-5*

nelle), cela concerne plus particulièrement les femmes. L'indépendance de lien entre la sévérité clinique et la qualité de vie psychique montre que cette dernière est sous l'effet de déterminants autres que physiques. Enfin, l'importance du phénomène douloureux sur la qualité de vie est mise en évidence chez plus de 50% des patients FSHD. Il a un impact négatif sur le moral (score BDI). Cela confirme l'intérêt croissant suscité par ce problème, d'autant plus important qu'il gêne la vie sociale, influant notamment sur le nombre de jours d'inactivité (Guy-Coichard C *et al*, *J. Pain and Symptom Manage*, 2008, 35, 1 : 40-50). Cette étude de Padua confirme l'importance de la prise en charge de la douleur chez les personnes atteintes de FSHD. Des mesures préventives ou curatives appropriées doivent être instaurées.

## SMA : module d'évaluation PedsQL dans les essais cliniques

CHRISTIAN RÉVEILLÈRE

COMMENTAIRE

Aux USA, en 2000, l'American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) a constitué un groupe de recherche multicentrique (13 centres) dans le but d'établir des mesures cliniques, fiables et valides, pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, atteints d'amyotrophie spinale (SMA). Leur travail a donné lieu à plusieurs publications (Wong *et al*, *J Clin Neuromuscul Dis*, 2007, 8 : 101-10 ; Iannaccone *et al*, *Arch Neurol*, 2003, 60 : 1130-6 ; Nelson *et al*, *Neuromuscul Disord*, 2006, 16 : 374-80). Les domaines évalués sont la force musculaire et les fonctions motrice et respiratoire. Ce groupe a ensuite étendu son travail à la qualité de vie, souhaitant disposer d'un outil adapté à la population pédiatrique SMA. Ils ont utilisé un outil largement reconnu par la communauté scientifique, le PedsQL. Cet inventaire de qualité de vie pédiatrique a donné lieu à plus de 350 publications depuis 2001. C'est un outil d'autoévaluation validé dans la population générale et chez les personnes malades. Il intègre des mesures à la fois génériques et spécifiques à une maladie. La présente étude vise à valider un module adapté aux enfants atteints de SMA : PedsQL NM (*Pediatric Quality of Life Inventory™ Neuromuscular Module*). Cent soixante-seize enfants (moyenne d'âge : 8,5 ans et écart-type : 4,75 ans) atteints de SMA issus des 13 centres et leurs parents ont participé à cette étude. Les résultats ont démontré la bonne faisabilité (ou acceptabilité), la cohérence interne, la fiabilité et la validité de construction du module PedsQL NM pour cette population.

*Iannaccone ST, Hyman LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW, AmSMART Group, The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module, Neuromuscul Disord, 2009 Dec, 19, 12 : 805-12*

Cet article est important dans le cadre d'essais cliniques auprès de la population d'enfants atteints de SMA. Il permet de disposer d'un outil validé et adapté à cette population. En cela, il répond à la recommandation de la *Food and Drug Administration* (FDA) en cas d'essai clinique : inclure dans le protocole un outil d'évaluation de la qualité de vie, outil qui doit être fiable et validé en fonction de l'âge des patients. Plus précisément, cette étude répond à une autre exigence : la nécessité d'utiliser des mesures dans le cadre d'un essai clinique de phases II et III. Ce module spécifique SMA, composé de 25 items, aborde les domaines suivants : maladie et symptomatologie, communication et famille. Il complète les domaines d'évaluation de l'outil générique (PedsQL) : physique, émotionnel, social et scolaire. La bonne fiabilité de l'échelle générique et du module spécifique auprès de cette population américaine permet d'envisager leur validation dans d'autres pays.

En Europe, l'Agence européenne du médicament EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) a également insisté sur l'évaluation de la QdV dans les essais thérapeutiques, lors de la réunion entre l'EMEA et TREAT-NMD sur les essais cliniques dans l'amyotrophie spinale (2008) et dans la dystrophie musculaire de Duchenne sur l'*exon skipping* (2009). L'EMEA a particulièrement souligné l'importance des échelles de qualité de vie pertinentes corrélées à des échelles de mesures fonctionnelles.

## MYOLOGIE DANS LE MONDE

# MyoSuisse, un réseau de spécialistes et d'organisations dédiés aux MNM

THIERRY KUNTZER

En Suisse, la Myologie s'est développée petit à petit à partir de différentes unités, scientifiques et cliniques, dans un pays où les structures, la culture et la monnaie sont farouchement décentralisées. Depuis peu, les structures interagissent grâce au travail réalisé par les associations de patients atteints de maladies musculaires. Leur action et leur soutien financier permettent le développement d'une nouvelle organisation nommée MyoSuisse (MyoSuisse dans toutes les langues !).



Journées Annuelles de la Société Française de Myologie, organisées au Musée Olympique de Lausanne en octobre 2008.

### La Myologie en Suisse, toute une histoire

La Suisse est une Confédération de vingt-six cantons qui jouissent d'une grande autonomie. Seules les écoles polytechniques, de Zürich et de Lausanne, relèvent de la compétence de la Confédération qui légifère sur la formation professionnelle et encourage la recherche. Le pays est petit, comptant 7,6 millions d'habitants et la société est multiculturelle. Quatre langues sont officialisées ne facilitant pas forcément la communication ! L'Allemand est parlé au Centre et à l'Est, le Français à l'Ouest, l'Italien au Sud et le Romanche dans les Grisons. L'Allemand parlé forme un groupe de dialectes, le *Schwyzerdütsch*.

Les médecins s'intéressant aux maladies neurologiques ont créé la Société Suisse de Neurologie en 1908, consécutivement à l'ouverture (en 1887) de la première clinique neurologique à Zurich par Constantin von Monakov. Par la suite, d'autres cliniques universitaires se sont ouvertes à Bâle, Berne, Genève et Lausanne. Plusieurs noms viennent à l'esprit pour illustrer la renommée suisse dans le domaine des maladies neuromusculaires : Felix Jerusalem de Zürich et son livre, « *Muskelerkrankungen : Klinik, Therapie* », paru en 1979 ; Marco Mumenthaler de Berne, remarquable enseignant et auteur de multiples écrits pédagogiques ; le pathologiste Claus Meier, le neuropédiatre Hans Moser, la généticienne Sabrina Liechti-Gallati, tous

trois de Berne. Le syndrome de Kaeser (Heinrich P Kaeser de Bâle), qui décrivait une myopathie scapulo-humérale, a ultérieurement été étiqueté desminopathie ou mutation du gène *DES*. Le syndrome de Roussy et Lévy (Gustave Roussy et Gabrielle Lévy), qui rapportait une neuropathie ataxiante avec tremor (Maladie de Charcot-Marie-Tooth ou CMT), a été ultérieurement lié à une mutation du gène *MPZ* codant la protéine P0 de la myéline (CMT1B).

L'isolement relatif de certaines vallées a favorisé, non seulement l'émergence de plusieurs foyers de maladies neuromusculaires génétiques, comme certaines formes d'amylose (Omim 176300), d'hyperthermie maligne (Omim 180901), de myasthénie congénitale (Omim 254300), de dystrophie musculaire de type LGMD2A (Omim 253600), de myoglobiurie familiale mitochondriale (Omim 160010), de fibrose familiale des muscles extraoculaires (Omim 608283), de myopathie myotubulaire (Omim 310400) et de maladie de Danon (Omim 300257), mais aussi celle de modèles animaux d'amyotrophies spinales de bovins (Omim 253300).

Des travaux fondamentaux ont été développés à Zürich par Ueli Suter (sur des souris *KO*) démontrant le rôle de gènes modulant la myélinisation des nerfs périphériques, à Genève par Charles Bader et Laurent Bernheim, dans les mécanismes de régénérescence musculaire, à Lausanne et Genève par

**Thierry Kuntzer**  
Unité nerf-muscle,  
service de neurologie,  
CHU Vaudois, Lausanne,  
Suisse  
thierry.kuntzer@chuv.ch

Urs Ruegg, dans l'homéostasie musculaire du calcium, à Bâle par Markus Rüegg, dans l'étude de la formation des synapses neuromusculaires, à Berne par Hans Hoppeler, dans la plasticité du tissu musculaire à l'exercice, parmi d'autres scientifiques de renom.

#### Actuellement, qui fait quoi ?

Aujourd'hui, la tendance est à la spécialisation, comme partout dans le monde. Les premières consultations neuromusculaires ont été introduites dans les années 80, en pédiatrie, à Berne, puis dans les années 90, à Genève et à Lausanne pour les adultes. Aujourd'hui, des unités spécialisées sont implantées dans les services de neurologie et de neuropédiatrie attachées aux universités de Zurich, Bâle, Genève, Lausanne et Berne. Des consultations sont réalisées (plus rarement) dans les hôpitaux cantonaux à St-Gall, Aarau, Lugano, Lucerne et Sion. Depuis 15 ans, des regroupements linguistiques ont permis la présentation d'observations de patients, puis la tenue de vidéoconférences.

Après la création, en 1985, de la Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires (FSRMM, [www.fsrmm.ch](http://www.fsrmm.ch)), Jacques Rognon et ses proches ont lancé le téléthon suisse (3 ans plus tard). Leurs activités ont été récompensées par un prix de l'Université de Lausanne en 1999. La FSRMM, par l'octroi de bourses d'études fondamentales, allait permettre l'organisation de réunions annuelles, véritables bouillons de culture d'idées pour les récipiendaires. Petit à petit, les synergies et les échanges d'informations ont cristallisé les efforts de regroupement et la spécialisation « à la française » de plusieurs médecins actuellement en charge des consultations, lesquels ont effectué un passage à Paris à l'Institut de Myologie.

Ces dernières années, deux réunions « phares » en myologie ont été organisées en Suisse. En 2008, les 6<sup>e</sup> Journées Annuelles de la Société Française de Myologie (thème central, contrôle de la masse musculaire, voir [www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)) se sont tenues au Musée Olympique de Lausanne. En 2009, c'est à Genève que le 14<sup>e</sup> Congrès International de la

*World Muscle Society* a eu lieu ([www.worldmuscle-society.org](http://www.worldmuscle-society.org)). Ce congrès incluant une réunion satellite d'enseignement, celle-ci s'est déroulée à Lausanne.

#### MyoSuisse, un réseau en action

Dès les années 70, l'ASRIM (Association Suisse Romande et Italienne contre les Myopathies, [www.asrim.ch](http://www.asrim.ch)) et la SGMK (*Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke*, [www.muskelkrank.ch](http://www.muskelkrank.ch)) se sont impliquées dans l'aide directe aux patients atteints d'un handicap moteur. Les objectifs étaient d'améliorer la vie au quotidien, de créer des camps de vacances, de soutenir financièrement leurs membres (actuellement près de 1700), d'aider au respect du droit dans la jungle des assurances sociales des vingt-six cantons et de promouvoir l'information. Le financement des associations provient essentiellement du Téléthon suisse. Au fil des années, d'autres projets ont vu le jour, visant notamment à l'essor des consultations neuromusculaires des hôpitaux, au financement d'un projet de conduite automobile assistée par joystick, à la participation à l'établissement d'un registre de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et d'amyotrophie spinale (ASI) dans le cadre du programme européen TREAT-NMD ([www.treat-nmd.eu](http://www.treat-nmd.eu)) et au soutien des activités de l'*European Neuromuscular Center* ([www.enmc.org](http://www.enmc.org)).

Récemment, les 3 associations que sont l'ASRIM, la SGMK et la FSRMM se sont regroupées pour mettre en place MyoSuisse, un réseau incluant tous les spécialistes et organisations qui interviennent en Suisse en faveur des patients atteints d'une maladie neuromusculaire. Le réseau veut garantir l'existence des consultations avec une réadaptation spécialisée pour ces maladies dans toutes les régions de Suisse. C'est ainsi que des centres régionaux ont été inaugurés à St-Gall, Berne, Bâle, Zurich, Lausanne, Genève et Lugano et qu'un financement extraordinaire soutient la venue, à la Faculté de Médecine de l'Université de Bâle, de Michael Sinnreich, formé au *Montreal Neurological Institute*. Myologiquement suisse, vous êtes les bienvenus !

#### Relecture

Pierre-Yves Jeannet,  
Paulette Wyss,  
Emmanuel Dubochet,  
Jacques Rognon,  
Charles Bader, Urs Ruegg,  
Jacques Beckmann

# TREAT-NMD, Conférence Internationale en collaboration avec le NIH

FRANÇOISE ROUAULT

Plus de 350 participants, originaires d'une trentaine de pays, se sont réunis à Bruxelles en novembre dernier sous l'égide de TREAT-NMD. L'objectif de cette première Conférence Internationale était de favoriser la recherche collaborative sur les maladies neuromusculaires. Au cours de cette réunion très interactive, l'accent a notamment été mis sur les questions clés concernant le passage aux essais cliniques dans le domaine neuromusculaire.

En novembre 2009, a eu lieu la première conférence internationale de TREAT-NMD à Bruxelles, ville symbolique du rapprochement européen. L'objectif déclaré de cette conférence était double : favoriser la collaboration entre les différents laboratoires de recherche préclinique, notamment pour les travaux sur les animaux modèles des maladies neuromusculaires ; renforcer les liens communautaires afin de pérenniser le réseau TREAT-NMD et ce, au-delà du financement accordé (jusqu'à fin 2011) par la Commission Européenne pour sa mise en place. Bien que ce réseau soit à l'origine européen, il est ouvert autant à l'Est qu'à l'Ouest, le grand nombre de participants venus d'Europe de l'Est et le Co-sponsoring de la conférence par le NIH (Institut National américain de Santé) en témoignent.

essais cliniques, a été structurée autour des différentes étapes conduisant de la recherche préclinique aux outils cliniques pour le passage aux essais cliniques : identification des cibles thérapeutiques et des candidats ; validation de modèles animaux selon des protocoles établis ; critères de sélection des candidats thérapeutiques les plus appropriés ; considérations éthiques liées à la mise en place d'essais cliniques ; établissement des registres internationaux de patients ; outils d'évaluation des résultats cliniques ; effets thérapeutiques à long terme. Ces différents thèmes ont été traités à la fois de façon synthétique et très interactive. Pour chaque sujet abordé, une présentation par un expert faisait le point de la situation actuelle. Elle était systématiquement suivie d'un débat entre un panel d'experts et les participants au congrès.

Les problèmes éthiques liés aux essais cliniques incluant de jeunes patients ont représenté un temps fort. Une proposition, soumise comme base de réflexion, a été à l'origine d'un débat passionné au cours duquel les différences culturelles, les parcours personnels ou professionnels des participants furent exposés. En dehors des questions éthiques, d'autres points de divergence potentielle furent discutés lors de ce congrès et ce, afin d'accélérer l'élaboration (par des comités d'experts) de consensus indispensables à la mise en place d'essais cliniques internationaux. La dimension internationale est particulièrement nécessaire pour les maladies rares dont les patients potentiels sont dispersés dans des pays aux traditions thérapeutiques différentes.

**Pour en savoir plus :** [www.treat-nmd.eu/about/treat-nmd-conference/introduction/](http://www.treat-nmd.eu/about/treat-nmd-conference/introduction/)

La prochaine Conférence Internationale organisée par le réseau TREAT-NMD se tiendra à Barcelone du 7 au 9 juin 2010.



Vote sur les questions éthiques liées aux essais cliniques enrôlant de jeunes patients

**Françoise Rouault**  
AFM  
Affaires scientifiques  
internationales  
Correspondant  
TREAT-NMD  
frouault@afm.genethon.fr

La conférence bruxelloise a rassemblé la communauté scientifique et médicale, des patients ou des associations les représentant (tel que l'AFM), mais aussi des industriels. Effectivement, plusieurs essais cliniques sont en cours actuellement et d'autres, faisant appel à des principes thérapeutiques différents, sont maintenant envisageables. Cette rencontre, axée sur la réduction des freins aux

## Génomique et Médecine : l'heure du bilan

JEAN-CLAUDE KAPLAN

« Les trente glorieuses » (1979-2009) ont vu l'acquisition progressive des outils conceptuels et méthodologiques de la génétique moléculaire avec en acmé, la reconstitution de la séquence des 3 milliards de paires de bases du génome humain. Le recul est suffisant pour examiner si les retombées médicales ont correspondu aux espérances.

Si l'on considère uniquement la médecine comme la **science des maladies**, le bilan est enthousiasmant.

Plus de 2000 gènes de maladies ont été identifiés dont 272 gènes différents pour la myologie (500 phénotypes pathologiques distincts)<sup>(1)</sup>. La nosologie phénotypique classique a éclaté et elle est désormais confrontée à la nosologie moléculaire, fondatrice d'une médecine des causes. Plus généralement, l'enrichissement fabuleux de nos connaissances en matière de protéomique est porteur d'immenses espoirs thérapeutiques. Et ce, grâce à la reconstruction progressive du puzzle des interactions protéiques (interactome) et à ses implications physio-pathologiques.

En revanche si l'on considère la médecine comme **l'art de soigner voire de guérir**, il faut reconnaître que le bilan est moins glorieux. En effet, force est de reconnaître qu'en dehors de leurs applications immédiates en matière de diagnostic et de conseil génétique, les immenses progrès cognitifs n'ont pas encore débouché sur des stratégies thérapeutiques salvatrices. Ceci est particulièrement cuisant pour les myopathies. Puisque 23 ans après la découverte du gène DMD, le « retour thérapeutique sur investissement » est encore modeste. C'est à dessein que j'emploie cette figure de style à la mode, car on peut assimiler les familles de malades à une assemblée d'actionnaires qui demanderaient des comptes à ceux qui leur ont tenu le langage suivant dès 1986<sup>(2)</sup> : « *Vous allez voir ce que vous allez voir ! Une fois le coupable démasqué (le gène DMD) les stratégies thérapeutiques en découleront automatiquement, tant il est vrai qu'il est plus facile de combattre une maladie dont on a élucidé la cause* ». Ce langage que nous, médecins et chercheurs, avons tous tenu et de bonne foi, était le credo de l'époque. Tout était exact dans cette profession de foi, mais l'adverbe « automatiquement » est trompeur car il impliquait une immédiateté qui n'a pas été au rendez-vous. Ce discours relevait d'un angélisme compréhensible

après coup. En effet, novices dans le champ nouvellement exploré, nous étions galvanisés par le succès rencontré dans la chasse aux gènes de maladie et convaincus que l'élaboration de schémas thérapeutiques ne serait pas plus ardue que l'identification du gène en cause par clonage positionnel.

Comment expliquer ce « déficit thérapeutique » ? Il a fallu près de 20 ans pour se rendre compte que l'ADN n'est pas un médicament et que la thérapie génique de première génération (la correction des maladies génétiques par « simple » apport d'une version normale du gène en cause) n'est ni la seule ni la plus prometteuse des stratégies. Apporter une version fonctionnelle du gène de la dystrophine dans toutes les cellules de la musculature striée ou prioritairement dans les muscles vitaux est une gageure dont la difficulté n'a pas été suffisamment mesurée au départ. On sait aujourd'hui que les seuls résultats cliniquement encourageants ont été obtenus dans deux catégories particulières : les cas où la greffe rétrovirale d'ADN correcteur confère aux cellules un pouvoir prolifératif assurant la colonisation du système hématopoïétique (SCID, adrénoleucodystrophie) et la thérapie génique topique (la rétine dans l'amaurose de Leber).

Depuis peu, les approches thérapeutiques se sont heureusement diversifiées en élargissant le champ d'investigation à toutes les cibles possibles. Comme elles dérivent de la connaissance du gène défectueux, on parle de *gene-based therapy*. Pour reprendre l'exemple des dystrophinopathies, on peut schématiquement identifier trois types de cibles : **les cibles situées en amont de la dystrophine**, non pas tant le génome que le post-génome, soit au niveau du transcrite primaire du gène *DMD* (épissage par saut d'exon pour rétablir le cadre de lecture), soit au niveau de la traduction (translecture des codons non-sens prématurés). Ces cibles sont par définition allèles-spécifiques, elles reposent sur la connaissance de la mutation chez chaque malade ; **les cibles situées en aval de la dystrophine**, c'est-à-dire la cascade des perturbations physio-pathologiques, au niveau du protéome et au niveau de la cellule. De très nombreuses molécules sont à l'étude dans cette approche pharmacologique ; **les cellules à capacité myogénique** capables de recoloniser le muscle malade (cytothérapie).

A suivre...



© AFM/Laurent Audinet

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

## NOTES

- (1) <http://www.musclegenetables.org>  
(2) Date de l'identification du gène *DMD*, défectueux dans les myopathies de Duchenne/Becker



# Le premier Plan National Maladies Rares est mort... Vive le deuxième !

JEAN POUGET

Né du Plan National Maladies Rares 1, le label « Centre de Référence » est obtenu pour une durée de cinq ans. Les premiers Centres labellisés, en 2004, ont été soumis l'an passé à évaluation. Une procédure contraignante, mais riche d'enseignements collectifs alors que s'annonce le Plan National Maladies Rares 2 et l'une de ses cibles prioritaires : l'adoption de bases de données.

Le premier Plan National Maladies Rares (PNMR) 2004-2009 a indiscutablement structuré la prise en charge des maladies rares en France. L'importance de la prévalence cumulée de l'ensemble des maladies neuromusculaires a permis une distribution territoriale homogène si l'on tient compte des Centres de Référence (CR) et des Centres de Compétence neuromusculaires. Les premiers CR neuromusculaires, labellisés en 2004, ont été évalués au bout de leurs cinq ans de fonctionnement en 2009. Ce fût pour eux l'occasion d'en tirer des enseignements importants pour l'avenir de leur fonctionnement et pour les CR qui seront évalués dans les années à venir.

dien, d'une formalisation de nos pratiques et d'un engagement dans une démarche prospective obligeant à prendre le recul nécessaire. Elle peut irriter par ses contraintes méthodologiques très « administratives » et son caractère formel si éloigné de notre activité de terrain et de la véritable qualité des soins que nous essayons d'optimiser. Elle est de toute façon indispensable et, si nous n'avons pas le choix, essayons de nous en servir...

## Des bases communes

Les objectifs prioritaires du PNMR2, non encore officialisés mais qui ressortent des conclusions des groupes de travail préparatoires, sont fort logiquement de combler les principaux manques du PNMR1. L'un d'entre eux concerne le développement des bases de données visant à mieux évaluer l'épidémiologie des pathologies rares que nous prenons en charge. La réflexion a été faite, *a posteriori* hélas, de se doter, autant que faire se peut, d'un outil commun pour l'ensemble des CR Maladies Rares. La base de données Cemara est indiscutablement apparue comme l'outil de référence. Félicitons-nous de notre choix (un peu long et difficile certes) et du travail accompli permettant d'utiliser Cemara depuis début 2010. Remercions le groupe de travail qui a accompli un important travail d'harmonisation de notre thésaurus neuromusculaire avec celui d'Orphanet. Ceci était une étape préliminaire indispensable. Par ailleurs, les bases de données maladie spécifique continuent à progresser et seront un élément important pour la conduite des protocoles de recherche clinique. Elles ont démontré leur utilité pour l'identification des patients porteurs d'une mutation du gène de la dystrophine pouvant être inclus dans certains essais thérapeutiques mutation-dépendants. L'étape ultérieure sera la constitution de collections biologiques adossées à ces bases de données phénotypiques. Cet objectif ambitieux nécessitera beaucoup de réflexion et de travail, mais il est à notre portée.



© AFM/Laurent Audinet

Certaines recommandations peuvent être proposées pour la future évaluation de ces CR : ne pas avoir d'objectifs trop nombreux ou trop ambitieux lors de l'auto-évaluation, anticiper la visite du CR par l'établissement d'un calendrier d'actions précis et en impliquant l'institution hospitalière (cellule qualité et direction générale), établir un rapport annuel d'activité qui fait partie du cahier des charges de l'évaluation, avoir un représentant de chaque site et des membres paramédicaux dans le comité de pilotage, préparation partagée entre les différents sites avec affichage d'une bonne entente entre les équipes, souligner l'intrication clinique/recherche, entrer dans une procédure d'EPP et penser aux enquêtes d'évaluation patients. Cette culture de l'évaluation a les conséquences positives d'une réflexion commune sur notre fonctionnement quoti-

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

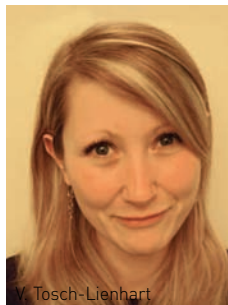
# Prix Master de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

**CLAUDE DESNUELLE**

**Le Prix Master de la Société Française de Myologie (SFM) est une des actions marquantes de cette société savante. Depuis 3 ans, ce prix, créé en partenariat avec les laboratoires Genzyme, récompense chaque année un travail de Master 2 scientifique en rapport avec la Myologie.**

L'objectif du prix Master de la SFM est double : reconnaître la qualité d'un travail réalisé au sein d'une équipe de recherche en Myologie pendant cette phase du cursus universitaire ; être une force d'incitation à la continuité de ce travail scientifique en doctorat d'Etat et ainsi faciliter l'orientation de jeunes scientifiques vers la recherche appliquée aux maladies du muscle.

L'originalité de ce prix est non seulement de donner une récompense incitative et valorisante, mais surtout de participer au financement d'un travail de thèse (sous réserve que celui-ci soit en rapport avec la Myologie et que l'équipe scientifique d'accueil soit reconnue par une Ecole doctorale).



Tosch-Lienhart



M. Cacheux



A. Mayeuf

### Le Prix Master en pratique

Un prix de 1000 € récompense la qualité d'un mémoire de Master2. Une subvention de 9000 € directement versée au laboratoire d'accueil (selon des conditions établies) y est associée. Selon l'analyse d'un rapport d'activités intermédiaire, cette subvention peut être renouvelée une 2<sup>e</sup> année. Tous les ans, un jury désigné par la SFM classe selon des critères définis les candidatures reçues. Le Prix est remis à l'occasion des Journées Annuelles de la SFM.

### 2007, 2008 et 2009, trois lauréates

A ce jour, trois candidates ont été récompensées. Le 1<sup>er</sup> prix Master de la SFM a été attribué, en 2007, à Valérie Tosch-Lienhart à propos de « l'impact de mutations ou d'anomalies d'épissage retrouvées dans l'Amphiphysine II et la Dynamine 2 dans la

genèse des myopathies centronucléaires ». Elle a continué son travail de thèse sur le même sujet dans le laboratoire IGBMC à Strasbourg sous la direction de Jocelyn Laporte. Elle a bénéficié d'un renouvellement de la subvention pour l'année 2008. « L'identification des domaines fonctionnels du récepteur de la Ryanodine » a permis à Marine Cacheux d'être lauréate en 2008 et d'effectuer un travail de thèse sur le même thème sous la direction d'Isabelle Marty à l'U836 INSERM de Grenoble. Le renouvellement de la subvention recherche lui a été accordé pour

2009. En octobre 2009, le prix a été remis à Alicia Mayeuf pour son mémoire portant sur « le rôle de Notch dans la régulation myogénique » et un projet de thèse à suivre sur « la régulation de la

différenciation des cellules multipotentes du dermo-myotome chez l'embryon de souris ». Ce travail doit être réalisé dans le laboratoire CNRS/URA 2578 à l'Institut Pasteur à Paris, dans l'équipe de Margaret Buckingham.

Lors des Journées de la SFM, en octobre 2009 à Hendaye, Valérie Tosch-Lienhart et Marine Cacheux ont présenté l'avancée de leurs travaux et Alicia Mayeuf a exposé son mémoire de Master. Le Prix Master 2010 sera remis à l'occasion des Journées de la SFM qui auront lieu à Nice les 24 et 25 novembre 2010.

Pour tous renseignements sur les conditions de soumission au Prix Master de la SFM, consulter le site [www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)

**Claude Desnuelle**  
Président de la Société Française de Myologie  
Centre de Référence DHOS, Maladies Neuromusculaires et SLA, GH Archet, Nice  
CNRS UMR 6543/IFR 50, Faculté de Médecine, Université de Nice Sophia Antipolis

**SYLVIE MARION**

**La collaboration des consultations neuromusculaires et des services régionaux de l'AFM ne peut être que bénéfique aux patients atteints de maladies neuromusculaires. L'AFM a publié une brochure sur le sujet. Conçue par un groupe de travail pluridisciplinaire, elle propose des pistes d'action et des outils pratiques qui facilitent la mise en œuvre de ce partenariat et optimise son efficacité.**

Les consultations spécialisées et les services régionaux de l'AFM sont deux acteurs majeurs de la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires. Ils remplissent auprès d'eux des rôles complémentaires autour de missions partagées. Leurs finalités communes consistent à promouvoir une prise en charge de qualité, respectueuse du patient, à assurer une approche globale de sa situation et à co-construire avec lui son parcours de soins. La collaboration des consultations spécialisées et des services régionaux facilite l'atteinte de ces objectifs. L'AFM a édité un document<sup>(1)</sup> sur ce thème :

« Consultations neuromusculaires et services régionaux de l'AFM - Des repères pour bien collaborer ».

### Une collaboration qui va de soi

Elaboré par des représentants de consultations neuromusculaires et de services régionaux de l'AFM, ce document met en exergue les apports mutuels des deux intervenants, au regard de la complémentarité de leurs actions. Interlocuteurs privilégiés des patients et de leur famille, les services régionaux interviennent en effet dans l'aide à la connaissance et à la compréhension de la maladie, de sa prise en charge et de ses implications au quotidien. Ils jouent également un rôle dans la prévention des conséquences de la maladie et aident à la mise en relation entre le patient et les différents intervenants médico-sociaux. Les consultations neuromusculaires assurent pour leur part le diagnostic, le suivi médical régulier, la mise en place

de la prise en charge et son accompagnement. La collaboration des services régionaux et des consultations spécialisées permet la mutualisation des informations, clé d'une prise en charge optimale, efficace et adaptée au patient dans son environnement.

### Le temps de la consultation... et dans la durée

Le document édité par l'AFM propose des repères et des outils qui facilitent la mise en œuvre de cette collaboration, au long cours comme lors de chaque consultation. Il en précise les objectifs et propose des pistes d'action pour chacun d'entre eux, à l'exemple d'une fiche de liaison dont un modèle figure en annexe. Cet outil permet de faire un point synthétique et global sur la situation du patient avant la consultation : prise en charge médicale, droits sociaux, conditions de vie, aides humaines et techniques. Le document comporte également un modèle de tableau de suivi des patients, utile pour répertorier dans le temps les actions engagées après la consultation. De même, un modèle de convention de

partenariat aide à formaliser les engagements de chacune des parties, les modalités de partage des informations ou encore les questions de responsabilité. Les consultations spécialisées et les services régionaux peuvent s'approprier ces différents outils et les adapter à leurs spécificités.

(1) Brochure disponible auprès de : AFM - Direction des Actions Médicales actionsmedicales@afm.genethon.fr



Sylvie Marion  
 AFM-Myoinfo  
 smarion@afm.genethon.fr

## COURRIER

« Courrier », une nouvelle rubrique créée dans *Les Cahiers de Myologie*. L'objectif est de donner la parole aux lecteurs afin de recueillir leurs avis et/ou opinions sur le fond et sur la forme des articles parus. C'est aussi un espace d'échanges où chacun peut apporter des éléments ou des informations complémentaires sur un sujet préalablement traité dans la revue. Deux courriers reçus après la publication du premier numéro des *Cahiers de Myologie* inaugurent cette page : l'un en provenance d'Amérique latine (Argentine) et l'autre de Suisse.

### Précisions venues de Buenos Aires

« Nous nous adressons à vous à propos de la publication de l'article sur « La Myologie en Amérique Latine, nouvelle génération de spécialistes » et de l'importante contribution de EVELAM (Escuela de Verano Euro-Latino-Americana) à la diffusion de la myologie, depuis 2008. Nous souhaitons compléter cet article par l'historique de la prise en charge de la pathologie neuromusculaire en Amérique Latine par les équipes multidisciplinaires de l'hôpital public de notre pays l'Argentine.

L'analyse de la biopsie musculaire avec les techniques d'histochimie a commencé à Buenos Aires (Argentine) dès 1973 dans le Laboratoire de Neuropathologie de l'Hôpital des Enfants « Ricardo Gutierrez ». Celui-ci faisait partie de la Fondation Di Tella des Neurosciences et de la Fondation pour combattre les maladies neurologiques infantiles (Fundación de Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia : FLENI). Ce travail s'est poursuivi avec FLENI (englobant la pathologie pédiatrique et celle de l'adulte) en tant que centre de référence pour les hôpitaux de notre pays. Par ailleurs, dans cette fondation, ont été formés de nombreux neurologues, neuro-pédiatres et pathologistes qui ont terminé leur spécialisation à l'étranger. Depuis 1987, dans le Laboratoire de pathologie de l'Hôpital National de Pédiatrie « J. P. Garrahan » à Buenos Aires, a été créée une section dédiée aux maladies neuromusculaires. Elle est devenue le seul Centre National et Public de Référence pour l'étude des biopsies musculaires en Argentine.

Par la suite, nous avons établi des partenariats avec différents centres de renommée internationale, notamment avec les Unités Inserm de Institut de Myologie à l'Hôpital Pitié Salpêtrière. Nous avons ainsi bénéficié de subventions de recherche octroyées par l'Association Française contre les Myopathies (AFM) en 2002 et du programme de collaboration ECOS-SECYT (Collaboration scientifique et technologique entre la France et l'Argentine) depuis 2003. En 2007, notre travail en commun avec la France a été reconnu comme une des dix meilleures collaborations de ces dix dernières années. Dans ce projet, ont été étudiés, notamment en Argentine, les aspects cliniques et les biopsies musculaires des

patients. Une meilleure caractérisation du phénotype clinique et des aspects anatomo-pathologiques a permis de réaliser l'analyse moléculaire en France. Cette collaboration a aussi permis de contribuer à la formation de nombreux professionnels et d'apporter de précieuses recommandations aux différents spécialistes prenant en charge les patients atteints de myopathies. Ceci a favorisé les stages à l'étranger de médecins argentins et la venue, à l'Hôpital Garrahan, de professionnels issus d'autres centres hospitaliers de notre pays et d'Amérique latine (Chili, Uruguay). En raison de l'extraordinaire impact de l'expérience acquise au cours de ces années de collaboration avec la France et de la demande croissante de soins des patients atteints de maladies neuromusculaires en Argentine, la direction de l'Hôpital National de Pédiatrie Garrahan a approuvé, récemment, un programme de soins interdisciplinaires conjoints, rassemblant les consultations spécialisées et l'hôpital de jour. Cette pratique est actuellement unique dans notre pays.

Fabiana Lubieniecki (MD), Soledad Monges (MD),  
Ana Lia Taratuto (MD; PhD)

### Des éloges en provenance de Suisse

« ... Depuis bientôt dix ans, nous avons rédigé, édité et distribué à tous nos membres la revue médicale « Myopathies ». Nous avons essayé de réunir des articles intéressants sur les dernières avancées de la médecine et de la science dans le domaine des maladies neuromusculaires. Cependant, cela devient de plus en plus difficile de rédiger une publication de qualité. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes adressés à l'Association Française contre les Myopathies et à la Société Française de Myologie qui ont créé une publication de grande qualité, « Les Cahiers de Myologie », faite par des professionnels, c'est le premier ouvrage de référence francophone dans ce domaine.... ».

Emmanuel Dubochet  
Président de l'ASRIM

*Extrait du courrier du Président de l'ASRIM (Association de la Suisse Romande et Italienne contre les Myopathies), adressé aux neurologues et aux membres sympathisants de l'ASRIM lors de l'envoi du premier numéro des Cahiers de Myologie.*

## AGENDA

# 2010

8 avril 2010 (Institut de Myologie, Paris)

**Réunion GEM**

ja.urtizbera@free.fr &  
nb.romero.institut-myologie.org

10-17 avril 2010 (Toronto, Canada)

**American Academy of Neurology**

www.aan.com

27-30 avril 2010 (Lyon, France)

**Journées de Neurologie de Langue Française**

www.b-c-a.fr

4 mai 2010 (Institut de Myologie, Paris)

**Journées utilisateurs MFM**

carole.berard@chu-lyon.fr

5-8 mai 2010 (Ottawa, Canada)

**New Directions in Biology &  
Diseases of skeletal muscle**

www.med.upenn.edu/muscle

17-21 mai 2010 (St Petersburg, Russie)

**Russian Course of Myology**

alexbar@mail.ru

24-27 mai 2010 (London, UK)

**Update in Neuromuscular Disorders**

www.cnmd.ac.uk

9-11 juin 2010 (Lyon, France)

**17<sup>e</sup> journées Francophones  
d'Electroneuromyographie**

www.enmglyon2010.com

19-23 juin 2010 (Berlin, Allemagne)

**ENS Annual Meeting**

www.ens.org

21-29 juin 2010 (Institut de Myologie, Paris)

**13<sup>e</sup> Summer School of Myology**

www.institut-myologie.org

24 juin 2010 (Institut de Myologie, Paris)

**Réunion GEM** (exceptionnellement en anglais)

www.sfmyologie.org

24-26 juin 2010 (Freiburg, Allemagne)

**Workshop Essais Cliniques MNM**

ctcc-info@uniklinik-freiburg.de

7-10 juillet 2010 (Santiago, Chili)

**Congrès ORITEL**

**Journée Maladies Neuromusculaires**

mgonzalez@teleton.cl

17-22 juillet 2010 (Naples, Italie)

**XII International congress on neuromuscular disease**

www.icnmd2010naples.org

16 septembre 2010 (Institut de Myologie, Paris)

**Réunion GEM**

ja.urtizbera@free.fr &  
nb.romero.institut-myologie.org

25 septembre 2010 (partout en France)

**Journées Nationales AFM**

("Révision et précision des diagnostics")

www.afm-france.org

14-16 octobre 2010 (Marseille, France)

**Journées Annuelles de la SOFMER**

www.sofmer.com

12-16 octobre 2010 (Kumamoto, Japon)

**WMS Annual Meeting**

www.worldmusclesociety.org

24-25 novembre 2010 (Nice, France)

**Journées Annuelles SFM + GEM**

www.sfmyologie.org

16 décembre 2010 (Institut de Myologie, Paris)

**Réunion GEM**

ja.urtizbera@free.fr & nb.romero.institut-myologie.org



## 3 ÉDITORIAL

## 4-5 SOMMAIRE

## HISTORIQUE

### 5-10 Une contribution à l'histoire de la découverte des calpaïnopathies

Michel Fardeau, Jacques Beckmann, Hiroyuki Sorimachi, Andoni Urtizberea

## PHYSIOLOGIE

### 11-13 Le muscle endocrine

Sébastien Banzet, Nathalie Koulmann

## CAS CLINIQUES

### 14-15 Déficit en thymidine kinase de type 2 : un diagnostic à évoquer aussi chez l'adulte

Antony Béhin, Claude Jardel, Kristl Claeys, Norma Romero, Bruno Eymard, Anne Lombès

### 16-17 Amyotrophie spinale : une cause d'hypomobilité fœtale pouvant être trompeuse

Isabelle Desguerre, Marjolaine Wilhems, Itxaso Marti

## PRISE EN CHARGE

### 18-19 Grippe A [H1N1], la vaccination chez les patients neuromusculaires

Groupe d'experts MNM et infection pandémique

### 20-21 Le positionnement en fauteuil roulant : une dynamique complexe

Elise Dupitier

### 22-23 Dystrophie myotonique de Steinert (DM1) : la fatigue, plainte principale

Benjamin Gallais

## FICHE PRATIQUE

### 24-25 Accès de paralysie périodique : orientation diagnostique

Savine Vicart

## MISE AU POINT

### 26-34 La Mesure de Fonction Motrice, une échelle validée pour les MNM

Carole Bérard, Carole Vuillerot, Françoise Girardot, Dalil Hamroun, Christine Payan

## LU POUR VOUS

### 35-36 Préclinique

Jean-Thomas Vilquin

### 37-38 Thérapeutique

Leïla Lazaro, Norma Romero

### 39-40 Génétique

Gisèle Bonne, Valérie Allamand

### 41-42 Psychologies

Christian Réveillère

## MYOLOGIE DANS LE MONDE

### 43-44 MyoSuisse, un réseau de spécialistes et d'organisations dédiés aux MNM

Thierry Kuntzer

## PARTENARIATS

### 45 TREAT-NMD, Conférence Internationale en collaboration avec le NIH

Françoise Rouault

## CLIN D'ŒIL

### 46 Le point de vue du "dinosaur" Génomique et Médecine : l'heure du bilan

Jean-Claude Kaplan

## INFOS

### 47 Le premier Plan National Maladies Rares est mort... Vive le deuxième !

Jean Pouget

## LA PAGE DE LA SFM

### 48 Prix Master de la SFM

Claude Desnuelle

## LA PAGE DE L'AFM

### 49 L'AFM et les consultations collaborent

Sylvie Marion

## 50 COURRIER

## 51 AGENDA