



DÉCEMBRE 2020

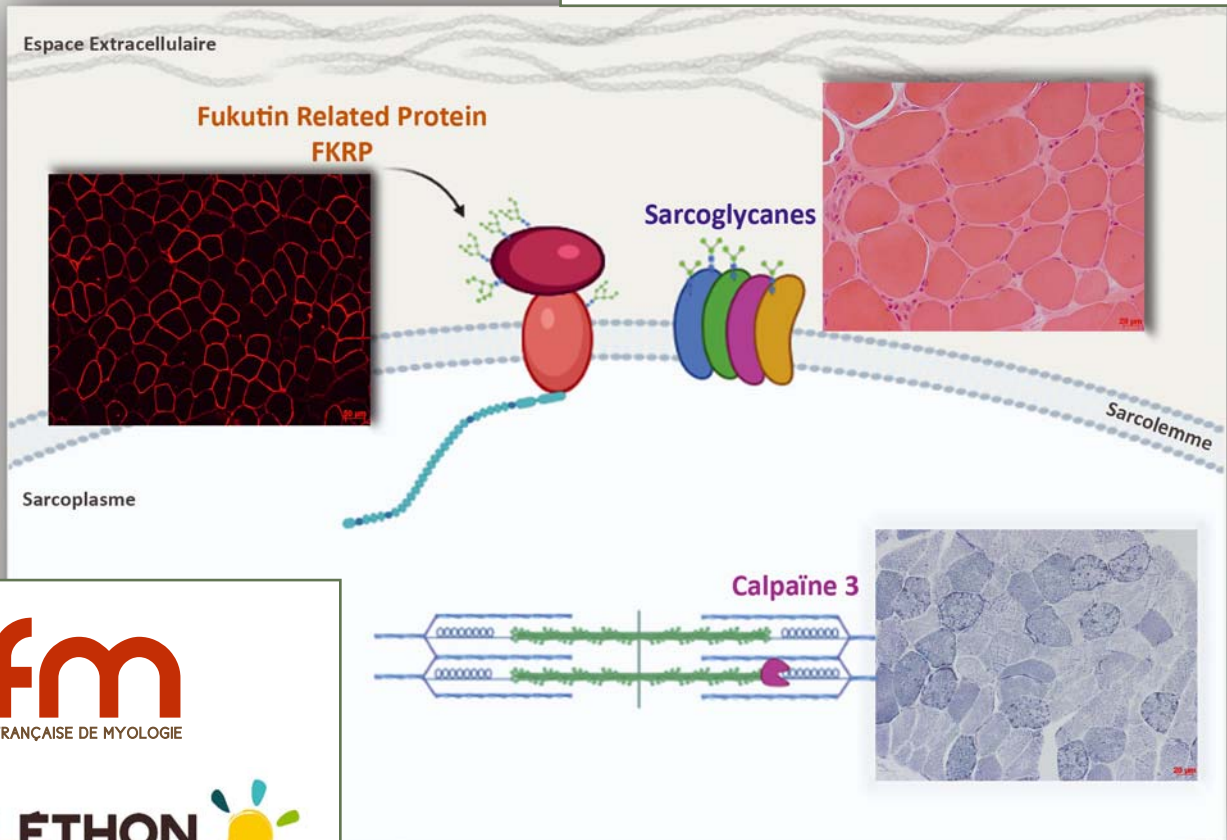
Hors série n° 2

p 1 > 76

volume 36

> www.medecinesciences.org

Les cahiers de myologie



sfm
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

Inserm

edp sciences



@ms_MedSci

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Gilles Bloch
Président-Directeur général
de l'Inserm

RÉDACTION

RÉDACTEUR EN CHEF
Jean-Luc Teillaud (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT
Thierry Jouault (Paris-Lille)

**SECRÉTAIRE GÉNÉRAL
DE LA RÉDACTION**
François Flori (Paris)

ADJOINT À LA RÉDACTION
Jean-Pierre Hardelin (Paris)

CONSEILLER SCIENTIFIQUE
Hervé Chneiweiss (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE
Martine Krief-Fajnzylberg

**CONSEILLERS ET
REPRÉSENTANTS DE L'INSERM**
Suzy Mouchet
Michel Pohl

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 06 09 34 98 84
Fax : 01 49 85 03 45
francois.flori@edpsciences.org

Indexée dans
PubMed/Medline
Current Contents,
série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

Numéro hors série : Les Cahiers de Myologie (revue invitée)

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- 5 2020 : une année entre parenthèses
Emmanuelle Campana-Salort, Gisèle Bonne, Valérie Allamand, J. Andoni Urtizbera

HISTOIRE

- 7 Hommage à Georges Serratrice (1927-2019)
Jean Pouget

PRIX SFM

- 10 L'horloge biologique du muscle
Alicia Mayeuf-Louchart
- 13 Développement et maintenance du système neuromusculaire
Camille Guillermin, Mathilde Bouchet, Alain Garcès, Jonathan Enriquez

DYSTROPHIES MUSCULAIRES DES CEINTURES (LGMD)

- 17 Calpainopathies : état des lieux et perspectives thérapeutiques
Eduardo Malfatti, Isabelle Richard
- 22 Les sarcoglycanopathies : état des lieux et perspectives thérapeutiques
Gorka Fernández-Eulate, France Leturcq, Pascal Laforêt, Isabelle Richard,
Tanya Stojkovic
- 28 La dystrophie musculaire des ceintures de type R9 liée au gène *FKRP* : état des
lieux et perspectives thérapeutiques
Rocío Nur Villar Quiles, Isabelle Richard, Céline Bouchet-Seraphin, Tanya Stojkovic

PRISE EN CHARGE

- 34 Trachéotomie chez les enfants atteints de maladies neuromusculaires et
scolarisation en milieu ordinaire : sont-elles compatibles ?
Laure Bonraisin, Cécile Destremaut, Emmanuelle Lagrue

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 38 L'Homme Gelé (渐冻人) et le déficit en cristalline α B
J. Andoni Urtizbera, Jean-Claude Kaplan

LU POUR VOUS

Génétique

- 51 L'intérêt d'inclure l'analyse SMA dans les panels NGS de maladies
neuromusculaires
Valérie Allamand

Clinique

- 53 Syndrome de Guillain-Barré et infection au SARS-CoV-2
Françoise Chapon

Pré-clinique

- 55 Des cellules hiPSC déficientes en dystrophine transformées en cardiomyocytes
Dominique Mornet



COMITÉ ÉDITORIAL

Antoine Bril (Paris)
Laurent Dollé (Bruxelles)
Carine Franc (Villejuif)
Marie Gaille (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Bruno Giros (Montréal)
Marcel Goldberg (Paris)
Bruno Goud (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Frédéric Jaisser (Paris)
Xavier Jeunemaitre (Paris)
Bertrand Jordan (Marseille)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Anna Salvetti (Lyon)
Sophie Sibérial (Paris)
Alain Tedgui (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Michel Aubier (Paris)
Joël Bockaert (Montpellier)
Marcel Dorée (Montpellier)
Denis Duboule (Genève)
Gérard Friedlander (Paris)
Thierry Galli (Paris)
Simone Gilgenkrantz (Nancy)
Michel Goldman (Bruxelles)
Jean-Pierre Grünfeld (Paris)
Axel Kahn (Paris)
Jean-Claude Kaplan (Paris)
Jean-François Lacronique (Paris)
Arnold Munnich (Paris)
Jean-Paul Ortonne (Nice)
Marc Peschanski (Évry)
Jacques Piette (Liège)
Jacques Pouysségur (Nice)
Bernard Rossier (Lausanne)
Guy Rousseau (Bruxelles)
Philippe Sansonetti (Paris)
Germain Trugnan (Paris)
Gilbert Vassart (Bruxelles)
Éric Vivier (Marseille)

Le Fonds de recherche du Québec-santé (FSRQ), l'un des membres fondateurs de médecine/sciences, soutient la revue pour sa diffusion aux chercheurs et médecins québécois

Clinique

- 56 Effets du stress, de la dépression et de la personnalité sur le risque de poussées de myasthénie auto-immune

Christian Réveillère

Génétique

- 58 La première glycoséose musculaire humaine à transmission autosomique dominante

J. Andoni Urtizberea

PARTENARIATS

- 59 Infirmière de coopération et prise en charge des patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert)

Raphaële Chasserieau, Yann Péréon, Armelle Magot

ACTUALITÉS AFM

- 62 Le patient-expert : un nouvel acteur clé du système de santé

Marguerite Friconneau, Annie Archer, Jeanne Malaterre, Françoise Salama, Marie-Christine Ouillade

MISE AU POINT

- 65 La ventilation par embout buccal dans les maladies neuromusculaires

Michelle Chatwin, Miguel Gonçalves, Jesus Gonzalez-Bermejo, Michel Toussaint, au nom du consortium ENMC dédié à la prise en charge respiratoire

PHOTO DE COUVERTURE : Schéma illustrant les protéines impliquées dans les sous-types de dystrophies musculaires des ceintures abordées dans ce numéro : la FKRP (avec une image d'immunofluorescence de déficit partiel en α -dystroglycane), les sarcoglycane (avec une image de nécrose-régénération en hématoxyne-éosine) et la calpaïne-3 (avec présence de nombreuses fibres musculaires lobulées sur une coloration oxydative).

Schéma créé en partie à l'aide de Biorender. © Valérie Allamand¹, Maud Beuvin¹, Teresinha Evangelista^{1,2}

¹Sorbonne Université-Inserm UMR5974, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.

²Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie ; Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France.



médecine/sciences a été le fruit d'une coopération entre le gouvernement de la République française et le gouvernement du Québec, à la suite d'une recommandation de la Commission permanente de coopération franco-québécoise.

médecine/sciences est membre du Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

CRÉDITS PHOTOS :

p. 10 : © iStock ;
p. 13 : © Inserm/Rouche, Andrée ;
p. 17 : © Maud Beuvin, Teresinha Evangelista ;
p. 22 : © Inserm/Hantaï, Daniel ;
p. 28 : © Teresinha Evangelista ;
p. 34 : © AFM-Téléthon (Christophe Hargoues) ;
p. 38 : © J. Andoni Urtizbera ;
p. 51 : © Université de Nantes/Inserm/Thinkovery ;
p. 53 : © M. Rosa-Calatrava/O. Terrier/A. Pizzorno/E. Errazuriz-Cerda ;
p. 55 : © Valérie Allamand. Créé avec l'aide de BioRender ;
p. 56 : © Inserm/Koulikoff, Frédérique ;
p. 58 : © Canopé-CNDP/Universcience/MGEN/Inserm/EDUCAGRI ;
p. 59 : © Inserm/IGBMC ;
p. 62 : © Libre de droits ;
p. 65 : © Michel Toussaint.

INDEX DES ANNONCEURS :

AFM-Téléthon 2^e couv., 3^e couv. – Filnemus, p. 6, p. 64. – SFM/Filnemus, p. 9, p. 27, p. 37, p. 61. – Global Registry for COL6-related dystrophies, p. 16. – 18^{es} journées SFM, p. 21, p. 75. – médecine/sciences, p. 50, p. 57, p. 76. – EDP Sciences, p. 52. – Myobase, p. 54. – WMS 2021, 4^e couv.

The Fonds de recherche du Québec-santé (FSRQ), one of the founding members of *médecine/sciences*, supports the journal for its dissemination to Quebec researchers and physicians

Special issue: *Les Cahiers de Myologie* (invited journal)

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 2020 : A year in parentheses
Emmanuelle Campana-Salort, Gisèle Bonne, Valérie Allamand, J. Andoni Urtizbera

HISTORY

- 7 A tribute to Georges Serratrice (1927-2019)
Jean Pouget

SFM AWARDS

- 10 The muscle biological clock
Alicia Mayeuf-Louchart
- 13 Development and maintenance of the neuromuscular system
Camille Guillermin, Mathilde Bouchet, Alain Garcès, Jonathan Enriquez

LIMB GIRDLE MUSCLE DYSTROPHIES (LGMD)

- 17 Calpainopathies: state of the art and therapeutic perspectives
Edoardo Malfatti, Isabelle Richard
- 22 Sarcoglycanopathies: state of the art and therapeutic perspectives
Gorka Fernández-Eulate, France Leturcq, Pascal Laforêt, Isabelle Richard, Tanya Stojkovic
- 28 Limb Girdle Muscular Dystrophy type R9 linked to the *FKRP* gene: state of the art and therapeutic perspectives
Rocío Nur Villar Quiles, Isabelle Richard, Céline Bouchet-Seraphin, Tanya Stojkovic

MANAGEMENT

- 34 Tracheotomy in children with neuromuscular diseases and regular schooling: are they compatible?
Laure Bonraisin, Cécile Destremaut, Emmanuelle Lagrue

WORLDWIDE MYOLOGY

- 38 The Frozen Man and the α B crystallin
J. Andoni Urtizbera, Jean-Claude Kaplan

LITERATURE REVIEW

Genetics

- 51 Incorporating spinal muscular atrophy analysis by next-generation sequencing into a comprehensive multigene panel for neuromuscular disorders
Valérie Allamand

Clinical research

- 53 Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2
Françoise Chapon

Preclinical studies

- 55 Pluripotent stem cells lacking dystrophin transformed into cardiomyocytes
Dominique Mornet

Clinical research

- 56 Myasthenia gravis relapses: effect of stress, depression and personality
Christian Réveillère



Genetics

- 58 Identification of the first autosomal dominant human glycogenosis
J. Andoni Urtizbera

PARTNERSHIPS

- 59 Cooperative nurse and management of patients with type 1 myotonic dystrophy (Steinert's disease)
Raphaële Chasserieu, Yann Péréon, Armelle Magot

AFM NEWS

- 62 The expert patient: A new key stakeholder in the global healthcare system
Marguerite Friconneau, Annie Archer, Jeanne Malaterre, Françoise Salama, Marie-Christine Ouillade

FOCUS

- 65 Mouthpiece ventilation in neuromuscular diseases
Michelle Chatwin, Miguel Gonçalves, Jesus Gonzalez-Bermejo, Michel Toussaint, on behalf of the ENMC Respiratory Therapy Consortium

REVUE PRODUITE ET HÉBERGÉE PAR

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 06 09 34 98 84
Fax : 01 49 85 03 45
francois.flori@edpsciences.org

IMPRIMEUR

Corlet, Imprimeur, S.A.
ZI route de Vire,
14110 Condé-sur-Noireau, France
N° 83406

INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE

Desk
25, boulevard de la Vannerie
53940 St-Berthevin, France

SERVICE ABONNEMENTS

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : 01 69 18 75 75
Fax : 01 69 86 06 78
subscribers@edpsciences.org

Copyright© « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reproduction à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.
Commission paritaire n° 1122 T 81597
Dépôt légal :
à parution
ISSN n° 07670974
ISSN électronique n° 1958-5381

Comité de pilotage de ce numéro

Emmanuelle Salort-Campana
Laurence Tiennot-Herment
Michel Fardeau
J. Andoni Urtizbera
Valérie Allamand
Guillaume Bassez
Gisèle Bonne
Jean-Claude Kaplan
Tuy Nga Brignol

Ont participé à ce numéro

Valérie Allamand
Annie Archer
Gisèle Bonne
Laure Bonraisin
Mathilde Bouchet

Céline Bouchet-Seraphin
Emmanuelle Campana-Salort
Françoise Chapon
Raphaële Chasserieu
Michelle Chatwin
Cécile Destremaut
Jonathan Enriquez
Gorka Fernández-Eulate
Marguerite Friconneau
Alain Garcès
Miguel Gonçalves
Jesus Gonzalez-Bermejo
Camille Guillermin
Jean-Claude Kaplan
Pascal Laforêt
Emmanuelle Lagrue
France Leturcq

Armelle Magot
Jeanne Malaterre
Edoardo Malfatti
Alicia Mayeuf-Louchart
Dominique Mornet
Marie-Christine Ouillade
Yann Péréon
Jean Pouget
Christian Réveillère
Isabelle Richard
Françoise Salama
Tanya Stojkovic
Michel Toussaint
J. Andoni Urtizbera
Rocío Nur Villar Quiles

COVER PHOTO : Diagram illustrating the proteins involved in various subtypes of limb girdle muscular dystrophies covered in this issue: FKRP (with an immunofluorescence image of partial deficit in α -dystroglycane), sarcoglycans (with an image of necrosis-regeneration using hematein-eosin staining) and calpain-3 (with presence of numerous lobulated muscular fibers upon oxidative staining). Diagram created in part using Biorender.

© Valérie Allamand¹, Maud Beuvin¹, Teresinha Evangelista^{1,2}

¹Sorbonne Université-Inserm UMRS974, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.

²Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie ; Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Éditorial

2020, une année entre parenthèses

Emmanuelle Campana-Salort, Gisèle Bonne,
Valérie Allamand, J. Andoni Urtizbera



► L'année 2020 restera définitivement une année entre parenthèses. En France, l'épidémie de la COVID-19 arrivée en mars 2020 a mis en suspens bon nombre de nos activités habituelles, bouleversé nos méthodes de travail ainsi que notre rapport au temps. À l'heure même où nous subissons encore les effets de la deuxième vague, prenons un peu de recul pour faire le bilan de cette année si particulière.

Le premier mouvement serait de procéder à une simple clôture des comptes et celle-ci s'avérerait catastrophique : déprogrammation massive de l'activité clinique spécialisée, suspension partielle des essais thérapeutiques, isolement social des patients, annulation et report de nombreux congrès (en particulier, les JSFM de Saint-Étienne, les Journées neuromusculaires de Marseille, l'École d'Été de Myologie de Paris...), étudiants ballotés entre les réorganisations des services hospitaliers et la fermeture des universités, chercheurs désemparés, remise en cause de la parole scientifique, overdose médiatique favorisée par des effets d'annonce souvent malvenus, etc.

Cependant, ces circonstances exceptionnelles ont aussi prouvé la solidité de notre communauté de cliniciens et de chercheurs quand on fait la somme de toutes les actions menées au cours de cette période et qu'on observe la résilience des acteurs pour continuer à travailler malgré tout.

Pour les patients atteints de maladies neuromusculaires, la Filière FILNEMUS et l'AFM-Téléthon sont restées en lien constant et ont élaboré des textes d'information fréquemment actualisés à destination des patients, des recommandations de prise en charge à destination des professionnels et des tutoriels pour l'auto-entretien musculaire. Plusieurs enquêtes ont été lancées, à la fois par FILNEMUS et l'AFM-Téléthon, pour recenser les patients neuromusculaires ayant contracté la COVID-19, le but étant d'identifier des facteurs de risque de développer une forme grave et l'impact de l'infection virale sur la maladie. Au fil des semaines, la nécessité d'assurer le suivi des patients atteints de maladies neuromusculaires a conduit à mettre en œuvre

en un temps record des procédures de téléconsultations jusqu'alors très peu utilisées. La transformation numérique accélérée que nous avons connue a permis de belles réussites telles que la tenue de la *World Muscle Society*, prévue initialement en septembre à Halifax au Canada et transformée en congrès virtuel, à la satisfaction de tous. Gageons que ces expériences nous donneront envie de changer nos façons de travailler ensemble et d'enseigner, nous permettant de toucher un public plus large.

La science ne s'est pas arrêtée en myologie comme ailleurs. La mise en place en urgence du télétravail, les rotations des équipes dans les laboratoires pour favoriser la distanciation, la tenue des réunions et des thèses en webconférence ont permis la poursuite des activités. Et, alors que l'épidémie semble partie pour durer, l'espoir renaît de l'arrivée en un temps record de nombreux vaccins candidats contre la COVID-19 dont 48 selon l'OMS en cours d'évaluation clinique.

Cette année nous a aussi permis de prendre conscience du prix que nous accordons dans notre domaine aux rencontres humaines, à la transmission du savoir et aux échanges. C'est dans cet esprit que nous clôturons cette année avec un retour aux racines françaises de l'étude des maladies neuromusculaires par un vibrant hommage à l'un de ses pionniers, Georges Serratrice. Dans ce même numéro, le lecteur pourra se référer à un dossier passionnant sur les dystrophies musculaires des ceintures et leurs actualités thérapeutiques. Enfin, et si vous êtes en manque d'exotisme, nous vous convions à lire les tribulations de deux myologues français en Chine. ♦

« *Les arbres aux racines profondes sont ceux qui montent haut.* »

Frédéric Mistral

2020: A year in parentheses

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

E. Campana-Salort

La Filière **FILNEMUS** est dédiée au diagnostic et à la prise en charge des **Maladies NeuroMusculaires (MNM)** rares.

Types de pathologies prises en charge :

- Maladies du muscle et de la jonction NM
- Maladies du nerf périphérique
- Maladies mitochondriales à expression NM
- Amyotrophies spinales



50 000
personnes atteintes



300
formes de MNM

DIAGNOSTIC & PRISE EN CHARGE

FORMATION & INFORMATION

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

EUROPE & INTERNATIONAL



Filnemus
Filière Neuromusculaire

COORDONNER

les acteurs de
la Filière

FORMER

les
professionnels

LES MISSIONS :

AMELIORER

le diagnostic et
la prise en
charge

DEVELOPPER

la recherche

INFORMER

les patients

FAVORISER

le réseau
européen
EURO-NMD

Le maillage territorial



La Réunion
Guadeloupe
Martinique

71

**Centres de Référence
et de Compétences**



32
CRMR



39
CCMR

filières de santé

maladies rares

www.filnemus.fr



Hommage

Georges Serratrice (1927-2019)

Jean Pouget

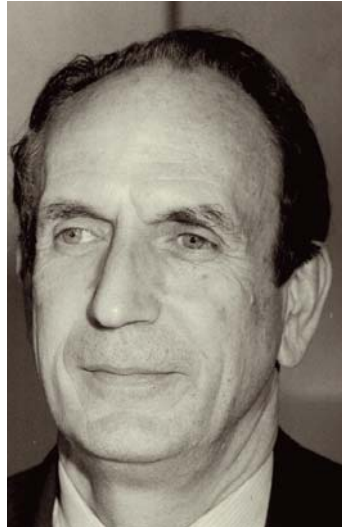
> Il y a tout juste un an disparaissait Georges Serratrice, un des pères fondateurs de la myologie française. Il était grand temps que les Cahiers de Myologie honorent sa mémoire. Jean Pouget, son disciple et ami très proche, lui rend ici un hommage vibrant et tout empli d'humanité. <

> Georges Serratrice nous a quittés le 4 décembre 2019 après une longue, trop longue maladie. Il laisse ses proches, ses amis, ses élèves émus, riches des souvenirs partagés et nostalgiques des moments vécus avec, pardon pour ce mot qui n'a plus cours, ce grand patron.

Que ses deux fils Michel et Jacques nous pardonnent d'avoir si souvent consommé du temps pris sur leur vie familiale. L'exemple qu'il donna dans son activité de médecin et d'enseignant, l'homme et sa riche personnalité séduisirent et marquèrent beaucoup d'entre nous et notre communauté neurologique doit le remercier pour le rôle de pionnier qu'il eut en créant la pathologie neuromusculaire en France.

Sa carrière

Georges Serratrice est né le 24 décembre 1927 à Marseille. Il y passa son enfance. Après des études secondaires au Lycée Périer, il fit ses études de médecine à la Faculté de Médecine de Marseille et se spécialisa en neuropsychiatrie durant l'internat. Après une thèse consacrée aux hématomes cérébraux, il occupa des fonctions de Chef de Clinique dans le service de neurochirurgie du Professeur Jean Paillas où ce poste médical dans un service de neurochirurgie était de tradition. Sans quasiment d'imagerie, la pratique neurochirurgicale de l'époque nécessitait une clinique neurologique rigoureuse et précise. Georges Serratrice réussit brillamment au Concours de Médecin des Hôpitaux en 1959. Pendant plusieurs années d'exercice mixte, hospitalier et libéral, il eut une activité



libérale orientée fortement vers la psychiatrie et il en conserva une approche clinique des patients qui le caractérisait. Très proche du Professeur Maurice Recordier, chef de service de rhumatologie à l'hôpital Michel Lévy, celui-ci lui permit de créer son propre service hospitalier. Georges Serratrice fut initialement à la croisée de la neurologie et de la rhumatologie. Certains lui en firent reproche et lorsqu'on évoquait devant lui ces remarques quelquefois un peu réductrices, il souriait et continuait son chemin, traçant son sillon en ignorant les étiquettes contraignantes et stériles. Tout en conservant un service de neurologie générale, il l'orienta d'emblée vers la pathologie neuromusculaire et débuta alors une grande aventure médicale. Cette discipline était tout à fait nouvelle et aucun service hospitalier en France n'avait à ce moment-là cette orientation. C'est John Walton, fondateur de la grande école de pathologie neuromusculaire de Newcastle, qui lui montra la voie, le conseilla et fut toute sa vie son mentor. Il traversa ainsi quatre décennies de pathologie neuromusculaire et observa les progrès majeurs accomplis grâce au développement des connaissances.

Le Service des maladies neuromusculaires de Marseille

Dès ses débuts de chef de service, dans le petit hôpital Michel Lévy, Georges Serratrice comprit l'intérêt de s'entourer de collaborateurs expérimentés dans le domaine des explorations complémentaires pour les maladies neuromusculaires : Jean-Louis Gastaut pour l'électrophysiologie, Jean-François Pellissier pour la neuropathologie (qui se forma pour la pathologie musculaire auprès de Michel Fardeau et garda des liens forts avec lui) et Robert Aquaron pour la biochimie tissulaire musculaire. Il initia ainsi précocement des travaux de recherche clinique dans ce domaine. Quelques années plus tard, son service hospitalier fut transféré à

l'hôpital de La Timone nouvellement construit. De nouveaux élèves prirent le relais à la fin des années 70, Didier Cros, Claude Desnuelle et moi-même. Jean-François Pellissier restait l'expert pour les biopsies nerveuses et musculaires. Une réunion de service de confrontation clinique et pathologique se tenait tous les lundis matin. Elle débutait notre semaine de travail et était toujours animée et stimulante, source de projets de travail académiques. Les compétences médicales de Georges Serratrice, un recrutement de pathologies rares, son enseignement clinique très riche et l'activité de recherche clinique en firent un grand service de référence très prisé des internes de spécialités diverses : neurologues, neuropédiatres (en particulier Brigitte Chabrol qui a si bien développé la prise en charge des maladies neuromusculaires pédiatriques), rhumatologues mais aussi, pour les pathologies systémiques, les internistes, les endocrinologues et les dermatologues. Il conserva toujours le concept d'une organisation hospitalière permettant que le bilan diagnostique se structure autour du patient neuromusculaire grâce à un plateau technique spécialisé dans le domaine, dédié et regroupé au sein de son service hospitalier. Ainsi, les biopsies musculaires et nerveuses étaient réalisées dans le service par Jean-François Pellissier lui-même. L'exploration électrophysiologique neuromusculaire était également organisée dans le service qui devint vite la référence pour l'électroneuromyographie au sein du CHU de Marseille. Un laboratoire de service permettait également l'analyse biochimique du tissu musculaire, analyse développée initialement par Robert Aquaron pour les glycogénoses puis par Claude Desnuelle pour les pathologies mitochondriales. Des essais thérapeutiques pour les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique furent introduits très précocement avec la *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) proposée par son ami King Engel ; puis ces essais furent développés avec l'aide d'Olivier Blin. Ceci contribua à une prise en charge globale, multidisciplinaire de cette maladie lourde et cruelle. Marseille fut avec Paris, sous l'autorité de Vincent Meininger, à l'origine du concept de Centre SLA. Avec Jean-Philippe Azulay, Georges Serratrice joua également un rôle majeur pour la prise en charge thérapeutique des neuropathies inflammatoires. Il forma à la pathologie neuromusculaire de nombreux médecins tant français qu'étrangers. Tous ses élèves conservent pour lui admiration, reconnaissance et affection.

Les « Amis de Georges »

Georges Serratrice avait, dans son milieu professionnel, un cercle de relations très large tant à l'échelon local que national et international. Parmi ceux-ci, certains étaient ses amis et il leur vouait estime, fidélité et affection. Les « Amis de Georges » étaient aussi invités à partager les moments de sa vie personnelle et familiale, et son épouse Janine participait avec plaisir et élégance à cet accueil. Les liens tissés étaient

solides et mutuels. À Marseille, outre certains de ses collègues et ses élèves, Jacques Baret et Jean Billé firent toujours partie des amis fidèles. À l'échelon national, avec quelques enseignants de neurologie amis, Georges Serratrice contribua à réformer le fonctionnement de la neurologie française et à créer le Collège des Enseignants de Neurologie. Fidèle des séances de la Société Française de Neurologie du jeudi matin et intervenant régulier lors de ces rencontres, il en devint le Président en 1990. C'est certainement à l'échelon international que son réseau d'amis proches était le plus impressionnant. Ils partageaient avec lui son intérêt pour la pathologie neuromusculaire et jouaient un rôle majeur à leur époque dans l'avancée des travaux sur les maladies neuromusculaires, l'organisation des congrès internationaux et l'édition de revues scientifiques. On peut citer entre autres : en Grande-Bretagne, John Walton et PK Thomas ; aux USA, Ted Munsat, Bud Rowland, King Engel et Valérie Askanas ; en Italie, Guglielmo Scarlato ; et en Pologne, Irena Hausmanova-Petrusewicz. Les grands noms du domaine des maladies neuromusculaires étaient ainsi souvent distingués par le titre de Docteur Honoris Causa de l'Université d'Aix-Marseille, et il était impressionnant pour les plus jeunes de côtoyer à Marseille ces personnalités. La carte de visite « élève de Georges » était indiscutablement une introduction de qualité.

Un expert en communication et un homme actif

Georges Serratrice avait de réelles qualités et un enthousiasme inlassable pour organiser des réunions médicales, même dans des conditions difficiles. Prenant un grand soin pour réaliser un programme scientifique original, il recevait à Marseille les participants comme ses invités et la convivialité était un des éléments de leur succès. Les Journées Neuromusculaires de Marseille furent ainsi créées en mai 1968 et, dans ce climat révolutionnaire, il fallut toute sa volonté et sa ténacité pour assurer l'organisation de ces premières Journées. Depuis, organisées régulièrement tous les deux ans, elles se poursuivent encore grâce à Shahram Attarian qui dirige actuellement le Centre de Référence des maladies neuromusculaires rares. Le Congrès International des maladies neuromusculaires à Marseille en 1982 fut certainement un moment marquant : organisé sans prestataire dédié, avec des moyens informatiques rudimentaires, tous les éléments du personnel du service étant sur le pont, en particulier ses jeunes collaborateurs. Georges Serratrice avait également tissé des liens amicaux avec ses collègues des pays du bassin méditerranéen, liens formalisés dans l'association Neuroméditerranée. Ce fût l'occasion d'organiser des rencontres de neurologie successivement dans ces différents pays du pourtour méditerranéen, toujours passionnantes et conviviales. La première eu lieu à Marseille en 1999 puis ce fut la Tunisie, l'Italie, l'Égypte, le Maroc, la Turquie, la Syrie, la Jordanie, de nouveau en 2007 Marseille, puis l'Algérie,



Chypre et l'Albanie. Outre plusieurs livres en langue anglaise, édités à partir de certains des thèmes des journées internationales organisées à Marseille, Georges Serratrice écrivit des traités de pathologie neuromusculaire en langue française, plus didactiques et qui étaient la référence dans le domaine comme les *Leçons de pathologie musculaire* en 1968, et *Les maladies neuromusculaires* en 1994.

Très investi dans la dimension universitaire de son métier et le rayonnement de sa ville, il fut Président de l'Université Aix-Marseille II de 1979 à 1989 où il prit une part décisive à la création de l'École de Journalisme et de Communication d'Aix-Marseille. Il fut également vice-Président du Comité Économique et Social de 1983 à 1989.

Il obtint de nombreux honneurs et distinctions : Commandeur de la Légion d'Honneur, membre de l'Académie Nationale de Médecine, membre de l'Académie des Sciences, Lettres et Arts de Marseille, Docteur Honoris Causa de nombreuses universités étrangères et membre d'Honneur de l'*American Academy of Neurology* et de plusieurs Sociétés étrangères de neurologie.

L'Homme

D'une grande intelligence et d'un esprit de synthèse remarquable, il appréhendait rapidement les situations et questions posées, devançant souvent son interlocuteur par sa vivacité et son anticipation. Il séduisait rapidement, sans effort et sans artifice. Esprit critique mais au sens positif, ses réponses étaient quelquefois elliptiques et énigmatiques, donnant l'impression à ceux qui ne le connaissaient pas qu'il était distant ou superficiel. Ses silences étaient toujours significatifs mais pouvaient plonger dans une perplexité désarmée les personnes qui lui faisaient face. Les situations les plus complexes et délicates étaient pour lui l'occasion de les considérer avec distance, recul et une vision souvent teintée d'humour. Ses traits d'esprit, lâchés furtivement à voix basse comme s'ils s'adressaient à lui-même, devaient être captés par ses proches et ses fous-rires inexplicables étaient célèbres. Il établissait avec ses patients et leurs familles des liens intimes et fidèles. Doué de capacités de travail importantes, il lisait précocement les derniers articles médicaux, parus à l'époque dans des revues imprimées, et en faisait souvent le premier la synthèse à ses élèves. Il aimait écrire et le faisait avec aisance, s'isolant dans son bureau de sa maison de la rue Daumier. Certains de ses collaborateurs l'y rejoignaient ainsi le dimanche après-midi et

soir pour travailler avec lui. C'étaient des moments privilégiés pour mieux comprendre et se sentir proche de ce patron impressionnant. Il partageait une curiosité insatiable des connaissances médicales et un enthousiasme sans relâche. Animé de projets constants et ambitieux, il savait faire partager aux autres cette foi et cet élan. Cela rendait la vie de ses élèves tout à la fois dense et joyeuse. Il avait souvent cette devise simple : « laissez les critiques stériles aux autres, travaillez et allez de l'avant ». Sa curiosité intellectuelle ne se limitait pas au champ médical et existait aussi dans beaucoup de domaines. Amateur de littérature classique, il évoquait souvent Stendhal, Maupassant ou Borges. Dans le champ artistique, il aimait faire visiter et admirer à ses invités ses collections qui regroupaient des objets précieux, provenant de cultures et d'époques lointaines. Ces quelques traits de sa personnalité, qui restait toutefois discrète et pudique, rendent sans doute mal compte de sa complexité. Fidèle en amitié, il conservait pour ses proches une affection réelle qui s'exprimait dans les moments importants de leur vie personnelle.

Georges Serratrice restera un neurologue qui fut un véritable pionnier pour la pathologie neuromusculaire, un chef d'École remarquable dans cette discipline et il marqua son époque. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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



J. Pouget

Service des Maladies
Neuromusculaires, Marseille,
France

TIRÉS À PART

J. Pouget

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

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr



L'horloge biologique du muscle

Alicia Mayeuf-Louchart

> L'horloge biologique joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'activité musculaire, en dissociant temporellement les fonctions métaboliques du muscle squelettique. Les capacités musculaires en réponse à l'exercice sont également circadiennes. Des perturbations des rythmes biologiques, telles que celles retrouvées chez les travailleurs postés affectent la fonction musculaire et sont associées au développement de la sarcopénie. <



Univ. Lille, Inserm, CHU Lille,
Institut Pasteur de Lille,
U1011- EGID, F-59000 Lille,
France.

alicia.mayeuf-louchart@pasteur-lille.fr

L'horloge biologique est un système ancestral permettant aux organismes d'anticiper les variations journalières de l'environnement. Chaque organe possède sa propre horloge biologique et l'ensemble de ces horloges est synchronisé par l'horloge centrale, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, elle-même sous l'influence de la lumière. Les rythmes circadiens (du latin : *circa* pour autour et *dies* pour jour) sont générés grâce à un circuit moléculaire, appelé horloge moléculaire, qui se compose de facteurs de transcription régulant l'expression de leurs gènes cibles, dont leurs propres régulateurs (Figure 1A). Des boucles transcriptionnelles et traductionnelles de rétrocontrôles gouvernent ainsi l'expression circadienne de nombreux gènes dans toutes les cellules. La plupart des fonctions physiologiques sont soumises à des régulations circadiennes. Par conséquent, la perturbation des rythmes circadiens est à l'origine de nombreuses pathologies, telles que certaines maladies neurodégénératives, des cancers et certains désordres métaboliques [1]. Le muscle squelettique représente plus de 40 % de la masse corporelle et est responsable de la capture de 80 % du glucose postprandial. Il joue donc un rôle majeur dans la régulation du métabolisme général.

Contrôle circadien du métabolisme musculaire

L'horloge biologique du muscle squelettique contrôle l'expression de gènes codant des protéines majoritairement impliquées dans les processus métaboliques. Des études transcriptomiques réalisées chez la souris ont montré que 1 359 gènes « cyclent » dans le Soleus (muscle lent) alors que seulement 684 gènes oscillent

dans le jambier antérieur (muscle mixte). Ceci souligne l'importance de l'horloge biologique dans la régulation du métabolisme musculaire [2]. L'horloge biologique permet la séparation temporelle de l'utilisation des substrats énergétiques au cours de la journée (pour revue [3]). Dans le muscle, l'utilisation des glucides a ainsi lieu au début de la phase active, alors que les lipides sont stockés en fin de période active et sont oxydés au cours de la période inactive, où ils demeurent le principal substrat énergétique. La mitochondrie joue un rôle essentiel dans le lien entre horloge biologique et métabolisme, et la plupart des études menées sur les mutants des gènes de l'horloge chez la souris ont démontré des perturbations de la fonction mitochondriale. Notre équipe a, par exemple, montré que la délétion du gène de l'horloge *Rev-erb α* chez la souris affectait la biogenèse et la respiration mitochondriale dans le muscle (Figure 1B) [4]. Chez l'Homme, la respiration mitochondriale présente également des fluctuations diurnes qui atteignent leur maximum vers 23 heures [5].

Horloge musculaire et exercice

L'activité musculaire est contrôlée par l'horloge biologique. Elle se restreint à la phase dite « active », durant laquelle l'organisme est éveillé. De nombreuses études ont tenté de déterminer si les performances musculaires varient en fonction de l'heure de la journée à laquelle est réalisé un exercice. L'ensemble de ces études s'accordent pour montrer que celle-ci est optimale lorsque l'exercice est réalisé entre 16 et 18 heures chez l'Homme (Figure 1C) (pour revue [6]). Il est toutefois important de prendre en considération le chronotype de l'individu. Ce paramètre se mesure en fonction de l'heure du coucher, le temps de sommeil et l'heure de réveil, et permet un classement en trois groupes (tôt, intermédiaire, tard). Il existe par ailleurs un mécanisme d'anticipation de l'horloge biologique, qui prépare le muscle à

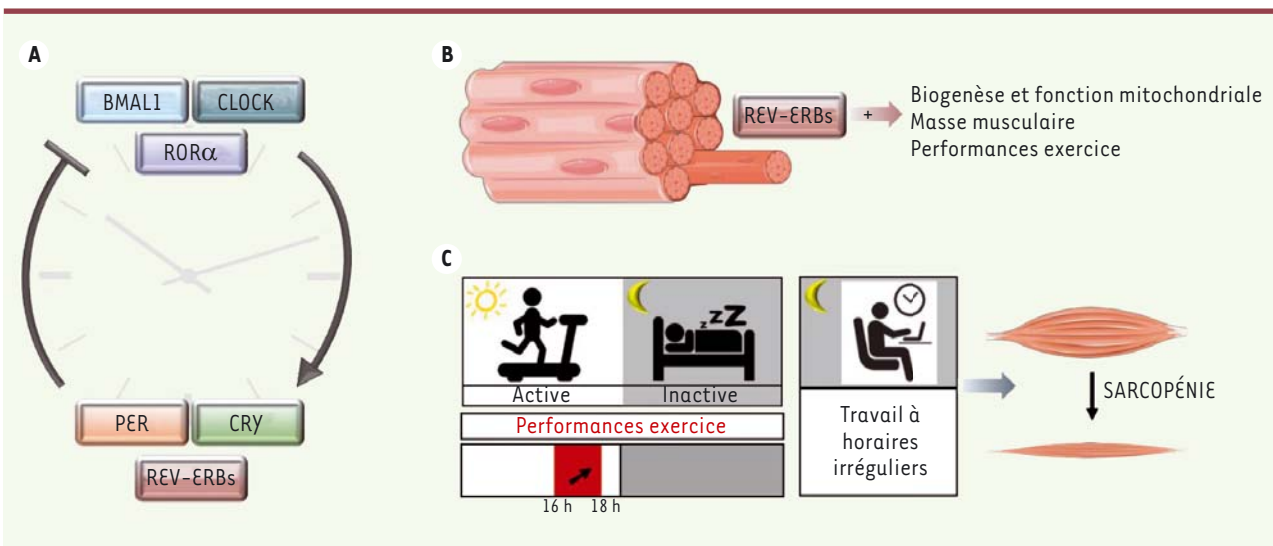


Figure 1. Horloge biologique dans le muscle squelettique. **A.** Le circuit moléculaire de l'horloge, qui s'exprime dans toutes les cellules, est composé de facteurs de transcription activateurs (CLOCK:BMAL1, ROR α) et répresseurs (PER, CRY et REV-ERBs [REV-ERB α et REV-ERB β]) qui forment des boucles de rétroaction transcriptionnelle. Cette horloge génère des fluctuations autonomes de la transcription et de la traduction sur une période de 24 heures. **B.** Fonctions de REV-ERB α dans le muscle squelettique décrites par notre équipe. **C.** L'activité musculaire est circadienne et des perturbations de l'horloge biologique sont liées au développement de la sarcopénie.

l'exercice lorsque l'entraînement a lieu à une heure régulière (pour revue [6]). Les signatures transcriptomiques et métaboliques du muscle sont différentes en fonction de l'heure à laquelle l'exercice est réalisé [7]. En effet, un exercice réalisé au début de la phase inactive stimule l'oscillation des gènes et des métabolites liés au métabolisme des glucides et atténue celle liée au métabolisme du glycérol, alors qu'un exercice réalisé en début de phase active abolit l'oscillation rythmique des gènes et métabolites liés au métabolisme des glucides. Par conséquent, l'heure à laquelle est effectué un exercice retentit sur le métabolisme du muscle squelettique, et donc sur le métabolisme général, ce qui peut être à l'origine de désordres métaboliques. Réciproquement, le laboratoire du Pr K. Esser a récemment montré que l'exercice agit sur l'horloge biologique du muscle et peut être ainsi considéré comme un signal synchronisateur (appelé *Zeitgeber*) [8]. Dans cette étude, les auteurs ont soumis des souris à une session d'exercice à trois moments de la journée. Les résultats montrent qu'*in vivo*, une seule séance d'exercice suffit à modifier la phase du rythme circadien musculaire. En réalisant des stimulations électriques sur des myotubes *in vitro* (C2C12) à différents moments après leur synchronisation en culture, les auteurs montrent également que la contraction musculaire est suffisante pour médier cet effet, indépendamment des facteurs systémiques. Notre équipe a également montré que chez la souris, l'exercice induit l'augmentation de l'expression du gène de l'horloge *Rev-erb α* et que l'activation pharmacologique de *Rev-erb α* améliore les capacités à l'exercice (Figure 1B) [4]. Chez l'Homme, une seule séance d'exercice est également suffisante pour moduler l'expression des gènes de l'horloge biologique (pour revue [9]). L'ensemble de ces travaux indique donc qu'il existe un lien à double sens entre horloge musculaire et exercice. L'activité et les performances

sont sous le contrôle de l'horloge et en retour l'exercice module l'horloge musculaire.

Glucocorticoïdes et horloge musculaire

Certains facteurs sont connus comme étant capables de moduler l'horloge biologique tels que les glucocorticoïdes. Les niveaux circulants de glucocorticoïdes présentent en effet une rythmicité circadienne, avec des niveaux maximaux en début de phase active. Réciproquement, la dexaméthasone – un glucocorticoïde synthétique – est un puissant synchronisateur dans les tissus périphériques puisque des éléments de réponse au récepteur des glucocorticoïdes sont présents dans les promoteurs des gènes de l'horloge. L'administration chronique de dexaméthasone induit une atrophie musculaire, tout comme la délétion du gène de l'horloge *Rev-erb α* . Dans cette étude, nous avons montré que l'induction génétique ou l'activation pharmacologique de REV-ERB α corrige l'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes [10]. Ces données soulignent donc l'importance de la chronopharmacologie dans le traitement des maladies musculaires.

Horloge biologique et sarcopénie

Alors que 15 à 30 % de la population mondiale travaille en horaires décalés, des études montrent que le risque de développer une sarcopénie est supérieure dans ces

populations (Figure 1C) (pour revue [9]). La sarcopénie est une perte de la masse et de la force musculaires qui intervient au cours du vieillissement physiologique. De nombreux travaux ont mis en avant le lien existant entre horloge biologique et vieillissement dans différents modèles animaux. C'est le cas chez la drosophile où une désynchronisation chronique de l'horloge raccourcit la durée de vie. Des études réalisées chez des souris génétiquement déficientes pour des gènes de l'horloge ont également abouti à une réduction de la durée de vie associée à l'apparition d'une sarcopénie précoce. La mitochondrie joue un rôle important dans le développement de la sarcopénie induite par une dérégulation de l'horloge biologique (pour revue [9]). Cependant, la délétion du gène de l'horloge *Bmal1* spécifiquement dans le muscle squelettique n'induit pas ce vieillissement prématuré du muscle, suggérant donc que des facteurs indépendants de la fibre musculaire sont aussi à l'origine de ce phénomène (pour revue [11]).

L'exercice musculaire est reconnu comme étant une stratégie préventive et thérapeutique de la sarcopénie, capable d'atténuer la perte de masse et de force musculaires. La prescription d'exercices personnalisés à certaines heures pourrait permettre d'optimiser les effets bénéfiques de l'exercice pour lutter contre la progression de la sarcopénie liée à l'âge et/ou à des dérégulations de l'horloge biologique. Ces mesures pourraient également être appliquées à titre préventif pour limiter l'apparition de la sarcopénie chez les travailleurs soumis à horaires irréguliers.

Horloge biologique et régénération musculaire

Le vieillissement du muscle est également associé à une diminution de sa capacité à régénérer. Dans le muscle, les cellules souches musculaires, également nommées cellules satellites, permettent la régénération des fibres endommagées. Cependant, leur capacité à régénérer diminue au cours du vieillissement [12]. En 2017, le laboratoire du Pr Muñoz-Cánoves a réalisé une étude transcriptomique sur des cellules souches musculaires, isolées toutes les 4 heures pendant 24 heures, à partir de souris jeunes et âgées (≥ 18 mois) [13]. Ces études montrent qu'alors que l'amplitude et la période du rythme circadien de l'expression des gènes de l'horloge ne changent pas au cours du vieillissement, le transcriptome rythmique de ces cellules est, lui, reprogrammé. Des gènes impliqués dans les fonctions homéostatiques perdent ainsi leur rythmicité, alors que des gènes qui ne "rythmaient" pas se mettent à "cycler" dans des cellules âgées. C'est par exemple le cas de familles de gènes impliquées dans la réparation de l'ADN mitochondrial ou dans l'inflammation. Les auteurs montrent que la restriction calorique est capable de prévenir cette reprogrammation métabolique des cellules souches musculaires âgées. Toutefois, à l'heure actuelle, les mécanismes par lesquels l'horloge biologique régulerait la fonction des cellules souches musculaires ne sont pas connus.

L'horloge biologique contrôle aussi la régénération de l'intestin et de la peau, où il a été montré qu'une blessure induite pendant la phase active régénère 60 % plus vite que lorsqu'elle est induite durant la phase inactive [14]. La régénération musculaire repose sur l'interaction de nombreux types cellulaires telles que les cellules souches musculaires, les cellules inflammatoires, les fibroblastes, ainsi que les fibres musculaires saines et endommagées. Mieux comprendre le rôle de l'horloge

biologique dans ces différents compartiments cellulaires contribuera donc au développement de chronothérapies appliquées dans le cadre de blessures, de pathologies ou du vieillissement musculaires. ♦

SUMMARY

The muscle biological clock

The biological clock plays an essential role in the control of muscle activity, by dissociating temporally the metabolic functions of skeletal muscle. Exercise capacity also displays a circadian rhythm. Alterations in biological rhythm, as in shift workers, alter muscle function and are associated with the development of sarcopenia. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

NDLR

L'auteure, Alicia Mayeuf-Louchard, a reçu le prix Impulsion de la Société Française de Myologie en 2019 pour l'ensemble de ses travaux de recherche.

RÉFÉRENCES

1. Mayeuf-Louchard A, Zecchin M, Staels B, et al. Circadian control of metabolism and pathological consequences of clock perturbations. *Biochimie* 2017 ; 143 : 42-50.
2. Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, et al. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Mol. Metab* 2014 ; 3 : 29-41.
3. Gutierrez-Monreal MA, Harmsen JF, Schrauwen P, et al. Ticking for metabolic health: the skeletal-muscle clocks. *Obes. Silver Spring Md* 2020 ; 28 (suppl 1) : S46-54.
4. Woldt E, Sebt Y, Solt LA, et al. Rev-erb- α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1039-46.
5. Moorsel D van, Hansen J, Havekes B, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab* 2016 ; 5 : 635-45.
6. Mayeuf-Louchard A, Staels B, Duez H. Skeletal muscle functions around the clock. *Diabetes Obes Metab* 2015 ; 17 (suppl 1) : 39-46.
7. Sato S, Basse AL, Schönke M, et al. Time of exercise specifies the impact on muscle metabolic pathways and systemic energy homeostasis. *Cell Metab* 2019 ; 30 : 92-110.e4.
8. Kemler D, Wolff CA, Esser KA. Time-of-day dependent effects of contractile activity on the phase of the skeletal muscle clock. *J Physiol* 2020 ; 598 : 3631-44.
9. Choi Y, Cho J, No MH, et al. Re-setting the circadian clock using exercise against sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 3106.
10. Mayeuf-Louchard A, Thorel Q, Delhaye S, et al. Rev-erb- α regulates atrophy-related genes to control skeletal muscle mass. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 14383.
11. Schiaffino S, Blaauw B, Dyar KA. The functional significance of the skeletal muscle clock: lessons from *Bmal1* knockout models. *Skelet Muscle* 2016 ; 6 : 33.
12. Mayeuf A, Relaix F. Notch pathway: from development to regeneration of skeletal muscle. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 521-6.
13. Solanas G, Peixoto FO, Perdiguer E, et al. Aged stem cells reprogram their daily rhythmic functions to adapt to stress. *Cell* 2017 ; 170 : 678-92.e20.
14. Hoyle NP, Seinkmane E, Putker M, et al. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : eaal2774.

TIRÉS À PART

A. Mayeuf-Louchard

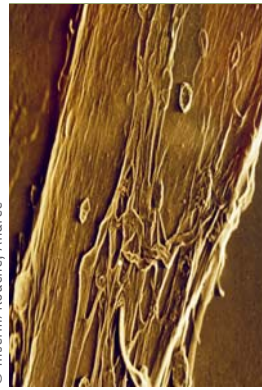
Développement et maintenance du système neuromusculaire

Camille Guillermin, Mathilde Bouchet,
Alain Garcès, Jonathan Enriquez

La locomotion se traduit par un ensemble de mouvements indispensables à la survie des espèces ; elle permet aux animaux de trouver de la nourriture, d'échapper aux prédateurs ou encore de trouver des partenaires. Chez l'Homme, la réparation des lésions du système locomoteur dues à des accidents ou à des maladies neurodégénératives est un enjeu sociétal majeur. L'étude détaillée du système neuromusculaire, de ses fonctions et de son développement, permettra de développer les thérapies de demain. Mon projet de thèse consiste à comprendre le développement et la maintenance du système neuromusculaire en utilisant la mouche *Drosophila melanogaster* comme modèle d'étude. Ce puissant modèle génétique permet une étude fine du système locomoteur lors du développement et de la vie adulte.

Au cours du développement, une reconnaissance spécifique entre un axone et son partenaire musculaire s'établit et sera maintenue tout au long de la vie. La spécificité de cette reconnaissance est à l'origine du bon fonctionnement du système locomoteur. Lors de la mise en place de ce système, les terminaisons nerveuses font rapidement face à plusieurs choix de connexions musculaires. Cependant, ces terminaisons nerveuses vont toujours faire le même choix, et ce de manière stéréotypée. Par exemple, chez l'Homme, une fibre musculaire sera toujours innervée par le même motoneurone (MN). Chaque MN se connecte à des fibres musculaires spécifiques et possède une architecture unique définie par leur forme et leur nombre de boutons synaptiques. Un mécanisme doit donc se mettre en place au cœur de la reconnaissance spécifique entre un axone et un muscle, et ceci dans un laps de temps court. Malgré les nombreuses études sur les premières étapes contrôlant le guidage axonal, les molécules impliquées dans cette reconnaissance spécifique et stéréotypée restent encore inconnues. De plus, l'architecture unique de ces MNs établie lors du développement doit être maintenue tout au long de la vie afin de garder un système locomoteur fonctionnel. Mes travaux ont pour objectif de définir les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine : (1) de cette reconnaissance et (2) de leur maintien au cours de la vie.

Vignette : plaque motrice neuromusculaire dans une co-culture de cellules musculaires et nerveuses d'embryon de rat.



© Inserm/Rouche, Andrée

Institut De Génomique
Fonctionnelle De Lyon,
ENS de Lyon, UMR CNRS 5242,
Lyon, France.
camille.guillermin@ens-lyon.fr

Contexte scientifique

Chez les vertébrés, au cours du développement, les MNs sont subdivisés en groupe de MNs exprimant le même code de facteurs de transcription (FTs) et innervant les mêmes muscles [1]. Alors que ce code de FTs confère aux MNs la capacité de se connecter à des muscles spécifiques, les effecteurs de ce code restent inconnus. L'hypothèse de mon projet est que chaque muscle et donc chaque MN exprime de manière différentielle, lors du développement, des molécules à l'origine de la reconnaissance spécifique axone-muscle.

Chez la drosophile, un réseau axonal stéréotypé entre individus est également retrouvé. Des études sur le système neuromusculaire larvaire et adulte ont montré que la spécificité du réseau axonal se situe au niveau du MN. En d'autres termes, chaque MN va innerver, de manière invariante d'un individu à l'autre, la même fibre musculaire. Des observations sur les MNs innervant la paroi musculaire des larves de drosophile ont mis en avant des molécules spécifiques et leur rôle dans le contact axone-muscle. Deux classes de molécules ont été caractérisées : des molécules attractives et des molécules répulsives [2]. Cependant, les études sur la reconnaissance axone-muscle ont été réalisées au stade larvaire qui est un système où chaque muscle est composé d'une seule fibre musculaire et où les tendons sont des cellules différenciées de l'épiderme. De plus, chez la larve, la guidance axonale commence après la myogenèse : le muscle se développe puis l'axone grandit en direction de sa cible. A l'inverse, la patte de drosophile propose un modèle d'étude analogue aux membres supérieurs et inférieurs des vertébrés en termes de structure et de développement.

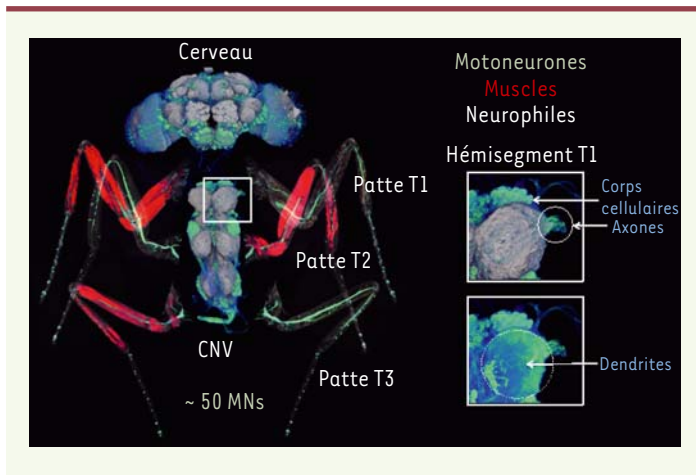


Figure 1. Système neuromusculaire adulte de *Drosophila melanogaster*. Reconstitution 3D d'une image confocale du système neuromusculaire d'une drosophile adulte. Les corps cellulaires des MNs sont localisés dans les segments thoraciques (T) de la corde nerveuse ventrale (CNV).

En effet, le système adulte se compose de plusieurs fibres musculaires par muscle et les tendons sont des structures indépendantes de l'épiderme [3]. Comme chez les vertébrés, la myogenèse des muscles des pattes se déroule en même temps que le développement axonal. Des études récentes ont montré le rôle de deux nouvelles protéines, la *Defective proboscis extension response 10* (Dpr10) et la *Dpr-interacting protein alpha* (DIP- α), exprimées respectivement dans des sous-populations de muscles et de MNs de pattes. Il a été démontré que ces protéines interagissaient *in vitro* et permettaient la stabilisation des terminaisons axonales *in vivo* [4]. Cependant, DIP- α et Dpr10 ne sont pas nécessaires au premier contact axone-muscle mais au maintien de l'innervation déjà établie. Les molécules permettant une reconnaissance spécifique entre un axone et son partenaire musculaire au niveau des membres sont inconnues que ce soit chez les vertébrés ou les invertébrés.

Au cours de la vie, les connexions établies lors du développement sont soumises à de nombreuses formes de stress (chimique, physique ou biologique). Ainsi, des mécanismes doivent permettre le maintien de l'architecture de l'innervation musculaire et son homéostasie. Un de mes axes de recherche est de comprendre comment cette architecture est maintenue au cours de la vie adulte. En effet, le système périphérique fait face à de possibles blessures et doit se régénérer de manière spécifique. Par exemple, des études chez l'écrevisse ont montré que lorsqu'un nerf moteur est coupé, celui-ci se régénère et innerve de nouveau sa cible musculaire d'origine [5]. Chez l'Homme, quand un nerf périphérique est atteint, les axones se régénèrent avec une vitesse de 1 mm par jour et la fonction musculaire est rétablie, ce qui suggère que les axones ré-innervent de nouveau la bonne cible musculaire [6]. La maintenance de l'innervation suite à des conditions physiologiques ou pathologiques doit préserver l'architecture unique des MNs afin d'assurer une fonction locomotrice correcte. Des études précédentes conduites dans notre laboratoire ont montré qu'un code de FTs joue

un rôle crucial au cours du développement du système neuro-musculaire en permettant de spécifier la morphologie unique de chaque MN [7, 8]. Des résultats préliminaires ont montré qu'une partie de ce code est maintenue chez l'adulte. En conséquence, notre hypothèse de travail est que ces FTs sont maintenus chez l'adulte afin de conserver une innervation spécifique, unique et stéréotypée en cas, par exemple, de blessure ou de régénération.

Notre modèle d'étude

Afin de comprendre le développement et la maintenance d'une innervation spécifique, nous utilisons comme modèle d'étude les pattes et la corde nerveuse ventrale (ou CNV, un équivalent de la moelle épinière chez les vertébrés) de *Drosophila melanogaster*. Chez la drosophile, chaque patte est composée de 14 muscles innervés par 50 MNs dont les corps cellulaires sont localisés dans 6 ganglions thoraciques au sein de la CNV [9] (Figure 1). Chaque MN possède une morphologie unique et stéréotypée définie par une arborisation dendritique et des cibles musculaires uniques. Ces morphologies sont sous le contrôle de codes de FTs appelés FT morphologiques (FTm). La reprogrammation de ce code pendant le développement induit des changements d'identité morphologiques tels que le ciblage axonal et l'arborisation dendritique des MNs [7, 8].

D'autre part, les 14 muscles de la patte sont produits à partir de cellules nommées myoblastes situées au sein d'une structure développementale appelée disque imaginal. Au cours de la métamorphose, les disques imaginaires s'évaginèrent afin de former la patte adulte. Au début de cette évagination, le disque est traversé par un simple nerf et les myoblastes sont organisés en groupes. Il a été montré que dix heures après la formation de la puppe les contacts muscles-axones sont déjà établis [4]. Ainsi, le premier contact doit se faire dans les dix heures qui suivent la pupation.

Méthodologie et résultats attendus

La première partie de ma thèse vise donc à comprendre les mécanismes contrôlant la reconnaissance spécifique d'un MN et de son muscle cible au cours du développement. Pour cela, j'étudierai la mise en place de l'innervation par imagerie sur tissus fixés ou *in vivo*. Ces expériences permettront d'étudier le développement simultané des myoblastes et des axones au cours de la métamorphose. Puis, afin d'identifier les effecteurs du code de FTm, mon projet est de réaliser le séquençage des ARN des MNs et des muscles. Je me concentrerai

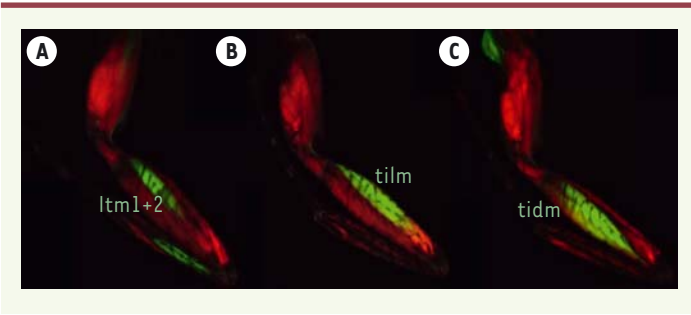


Figure 2. Exemples de drivers spécifiques. Expression de la GFP (*green fluorescent protein*) sous le contrôle de différents *drivers*. **A.** Long tendon muscle 1 (ltm1, fémur) et 2 (ltm2, tibia). **B.** Tibia levator muscle (tilm, fémur). **C.** Tibia depressor muscle (tidm, fémur). Rouge : muscles (Mhc-RFP) ; vert : expression du X-Gal4 (UAS-mCD8::GFP).

sur la signature moléculaire des muscles de pattes, tandis que les MNs seront étudiés en collaboration avec le laboratoire du Pr Richard S. Mann (*Columbia University*, NY, USA). Du séquençage en cellule unique sera réalisé sur les myoblastes en utilisant la technologie « 10X Genomics single-cell RNAseq ». La première étape sera d'isoler les myoblastes au moment du premier contact axone-muscle. Cette étape sera réalisée par FACS grâce à des marqueurs fluorescents. La sélection des gènes candidats sera basée sur une expression différentielle entre chaque cluster et le profil des molécules différentiellement exprimées : récepteur/ligand, molécules sécrétées. Finalement, les résultats seront comparés avec ceux du séquençage des MNs afin de trouver des duos récepteur/ligand, molécules sécrétées/ récepteurs. De plus, si l'hypothèse que chaque muscle exprime de manière différentielle des molécules est vraie, il devra être observé 14 groupes de myoblastes différents pour les 14 muscles de la patte. Une autre hypothèse est que l'unité fonctionnelle de la reconnaissance axone-muscle soit la fibre musculaire et non le muscle. Ainsi, comme chaque muscle est composé en moyenne de 10 fibres musculaires, le séquençage de cellule unique devrait révéler 140 groupes différents. Enfin, l'étape suivante du projet est de valider et d'analyser la fonction de ces molécules candidates au sein de ces groupes grâce à des techniques de RNAi (pour *RNA interference*) et de surexpression pour identifier l'impact de ces modifications *in vivo* sur la mise en place d'une innervation spécifique et stéréotypée.

La deuxième partie de ma thèse a pour but d'étudier les mécanismes permettant la maintenance du système neuromusculaire au cours de la vie adulte. Des résultats préliminaires ont montré que certains FTMs sont maintenus chez la mouche adulte tel que *Oli*. Ainsi, afin de confirmer le rôle de ce code dans la maintenance du système adulte, la fonction d'*Oli* sera étudiée en supprimant spécifiquement *Oli* dans les MNs adultes. Pour cela, le laboratoire a conçu un allèle conditionnel de *Oli* qui permet de le muter spécifiquement dans des cellules adultes et de visualiser les cellules mutantes et normales (WT pour *wild-type*) avec deux marqueurs différents. La suite du projet sera de réaliser une analyse phénotypique de l'innervation sur ces mutants adultes à différents temps durant la vie adulte et cela dans différentes conditions : après une ablation au laser,

et avec ou sans stress de marche. De plus, il pourra être réalisé une étude du phénotype de marche des mutants grâce à une technologie de pointe : « Flywalker ». Cet appareil permet d'analyser les mouvements de marche grâce à un système optique enregistrant les empreintes de chaque patte. Il sera alors possible de voir si des défauts d'innervation sont liés à des défauts de locomotion lorsque la machinerie moléculaire de la maintenance est modifiée. Enfin, en complément de ce projet, le profil d'expression des muscles adultes sera réalisé par un chercheur du laboratoire. Pour cela, seront utilisés des « drivers », obtenus grâce à un criblage réalisé lors de mon Master, et dont le but est de marquer spécifiquement un muscle au sein de la patte (Figure 2). Grâce à une technique appelée « *Translating Ribosome Affinity Purification* », il sera possible de capturer, de manière spécifique à la cellule, l'ARN messager d'un muscle donné [10]. Nous pourrons ensuite réaliser du séquençage d'ARN (RNAseq) pour isoler des gènes candidats. Dans un premier temps, nous étudierons les protéines membranaires et protéines sécrétées. Puis, la fonction de ces gènes candidats sera étudiée en utilisant des techniques de CRISPR-Cas9 somatique. Par mutation spécifique chez l'adulte de ces gènes, leur impact sur la maintenance d'une innervation spécifique pourra être étudié.

Conclusion

Ce projet mènera à de nouveaux concepts biologiques qui accroîtront nos connaissances fondamentales en biologie du développement. Ces connaissances seront essentielles pour trouver des thérapies efficaces pour lutter contre des maladies neuromusculaires ou réparer le système locomoteur après lésion. ♦

Camille Guillermin a reçu le Prix Master de la Société Française de Myologie en 2019 pour l'ensemble de ses travaux de recherche.

SUMMARY

Development and maintenance of the neuromuscular system

Diseases of the locomotor system are at the origin of disabilities with severe social and economic consequences. The study of the neuromuscular system development and maintenance has become a key challenge for the scientific community in order to design efficient therapies. My thesis project aims to elucidate the mechanisms at the origin of the communication between motoneuron axons and their muscle targets in order to understand how specific innervations are generated during development and maintained during adulthood. The first part of the project will address the understanding of the

mechanisms controlling the specific muscle-axon recognition during development. I will perform live imaging and fixed tissues experiments to visualize and understand the development of myoblasts and motoneurons at the same time. Then, I will perform transcriptomic experiments to discover molecules playing a role in the specific axon-muscle recognition. The second part of the project is meant to elucidate the mechanism controlling the system maintenance in the adult. To answer this question I will study the function of morphological transcription factors in adulthood, which are known as transcription factors controlling the morphology of motoneurons during development. To conclude, this project will lead to novel biological concepts that will increase our fundamental knowledge on developmental biology. Understanding the mechanisms that specify the muscle innervation will allow to find efficient ways to tackle neuromuscular diseases. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Catela C, Shin MM, Dasen JS. Assembly and function of spinal circuits for motor control. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2015 ; 31 : 669-98.
2. Ruiz-Cañada C, Budnik V. Introduction on the use of the *Drosophila* embryonic/larval neuromuscular junction as a model system to study synapse development and function, and a brief summary of pathfinding and target recognition. *Int Rev Neurobiol* 2006 ; 75: 1-31.
3. Soler C, Daczewska M, Da Ponte JP, et al. Coordinated development of muscles and tendons of the *Drosophila* leg. *Development* 2004 ; 131: 6041-51.
4. Venkatasubramanian L, Guo Z, Xu S, et al. Stereotyped terminal axon branching of leg motor neurons mediated by IgSF proteins DIP-a and Dpr10. *Elife* 2019 ; 8 : e42692.
5. Worden MK, Hwang JC, Vélez SJ, et al. Regeneration studies on a crayfish neuromuscular system. I. Connectivity changes after intersegmental nerve transplants. *J Neurobiol* 1988 ; 19 :127-40.
6. Huebner EA, Strittmatter SM. Axon regeneration in the peripheral and central nervous systems. *Results Probl Cell Differ* 2009 ; 48 : 339-51.
7. Enriquez J, Venkatasubramanian L, Baek M, et al. Specification of individual adult motor neuron morphologies by combinatorial transcription factor codes. *Neuron* 2015 ; 86 : 955-70.
8. Enriquez, J, Rio LQ, Blazeski R, et al. Differing strategies despite shared lineages of motor neurons and glia to achieve robust development of an adult neuropil in *Drosophila*. *Neuron* 2018 ; 97 : 538-54.
9. Baek M, Mann RS. Lineage and birth date specify motor neuron targeting and dendritic architecture in adult *Drosophila*. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 6904-16.
10. Heiman M, Schaefer A, Gong S, et al. A translational profiling approach for the molecular characterization of CNS cell types. *Cell* 2008 ; 135: 738-48.

TIRÉS À PART
C. Guillermin



Global Registry for COL6-related dystrophies

Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : www.collagen6.org

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : collagen6registry@ncl.ac.uk

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.

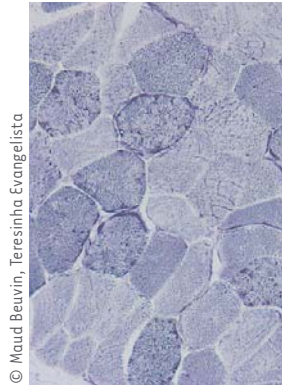


► Les calpainopathies sont des dystrophies musculaires des ceintures héréditaires, le plus souvent avec une transmission autosomique récessive (AR). Des formes autosomiques dominantes (AD) de présentation moins sévère sont de plus en plus rapportées. Les calpainopathies avec mutations autosomiques récessives du gène de la calpaïne 3 (*CAPN3*) sont associées à la dystrophie musculaire des ceintures de type R1 (OMIM 253600) ou LGMD-2A, selon l'ancienne nomenclature. La LGMD-R1 est la plus fréquente de toutes les formes de LGMD, sa prévalence étant estimée entre 10 et 70 cas par million d'habitants. Il existerait ainsi entre 670 et 4 200 patients atteints de LGMD-R1 en France. Les patients présentent une myopathie proximale symétrique et axiale se manifestant entre la première et la deuxième décennie. L'évolution est variable. Le taux de Créatine-Phospho-Kinase sérique est élevé et il n'y a pas d'atteinte cardiaque. Au niveau thérapeutique, la forme autosomique récessive de calpainopathie se prête à des stratégies de remplacement de gène. La viabilité d'un transfert de calpaïne 3 médié par un AAV recombinant a été démontrée dans des modèles animaux et un passage en clinique est attendu dans les prochaines années. En attendant, des études d'histoire naturelle sont nécessaires afin de préparer les futurs essais cliniques. ◀

Les calpainopathies sont dues à des variants pathologiques, bi-alléliques ou mono-alléliques, dans le gène *CAPN3*, celui-ci codant une enzyme protéolytique, la calpaïne 3 [1]. La calpaïne 3 (NP_000061.1 *CAPN3*) est une cystéine protéase non lysosomale de 94-kDa, dépendante du calcium et principalement exprimée dans les muscles squelettiques. Les fonctions de la calpaïne 3, non complètement élucidées à ce jour, sont à la fois protéolytiques et non protéolytiques. Elle joue

Calpainopathies État des lieux et perspectives thérapeutiques

Edoardo Malfatti¹, Isabelle Richard^{2,3}



© Maud Beuvin, Teresinha Evangelista

¹Centre Expert de Pathologie Neuromusculaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France et Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord/Est/Île-de-France.

²Généthon, 91000, Évry, France.

³Université Paris-Saclay, Université Évry, Inserm, Généthon, Unité de Recherche Intégrare, UMR_S951, 91000, Évry, France.
edoardo.malfatti@aphp.fr

un rôle dans le maintien de l'intégrité et de la fonction musculaire, en régulant le renouvellement des protéines sarcomériques et en maintenant l'intégrité de la structure des sarcomères [2]. Dans la fibre musculaire, la calpaïne 3 est, du fait de sa liaison avec la titine [3,4], située dans au moins deux régions du sarcomère, la bande I et la ligne M. Le déficit en calpaïne 3 produit des altérations sarcomériques qui finissent par entraîner la mort des fibres musculaires.

Des mutations dans le gène *CAPN3* ont été initialement décrites chez les « Petits Blancs des Hauts » [1,5], une population endogame établie dans l'île française de la Réunion, dans l'Océan Indien. Ce groupe de patients présentait une dystrophie musculaire à début juvénile avec une tendance à marcher sur la pointe des pieds, des difficultés à courir, une *scapula alata*, une démarche dandinante, et une hyperlordose. Parmi les autres caractéristiques, M. Fardeau et collaborateurs avaient noté une faiblesse symétrique des muscles proximaux plus que des muscles distaux des membres, du tronc et de la zone périscapulaire, une laxité des muscles abdominaux, une scoliose et des rétractions tendineuses notamment au niveau des tendons d'Achille. La biopsie musculaire montrait un tableau de nécrose et de régénération avec en plus un aspect lobulé du sarcoplasme des fibres révélé par les techniques oxydatives (Figure 1). Ce tableau, correspondait parfaitement à l'entité clinico-pathologique décrite par Erb en 1884. La dystrophie des ceintures liée à des mutations du gène *CAPN3* a été appelée pendant longtemps « LGMD-2A », en référence à la nomenclature internationale adoptée en 1995 à Naarden, aux Pays-Bas [6]. Plus récemment, elle a été renommée LGMD-R1, en 2017, suite à la révision de la nomenclature intervenue à l'occasion d'un nouveau workshop de l'European Neuromuscular Center (ENMC) [7]. Depuis la découverte du

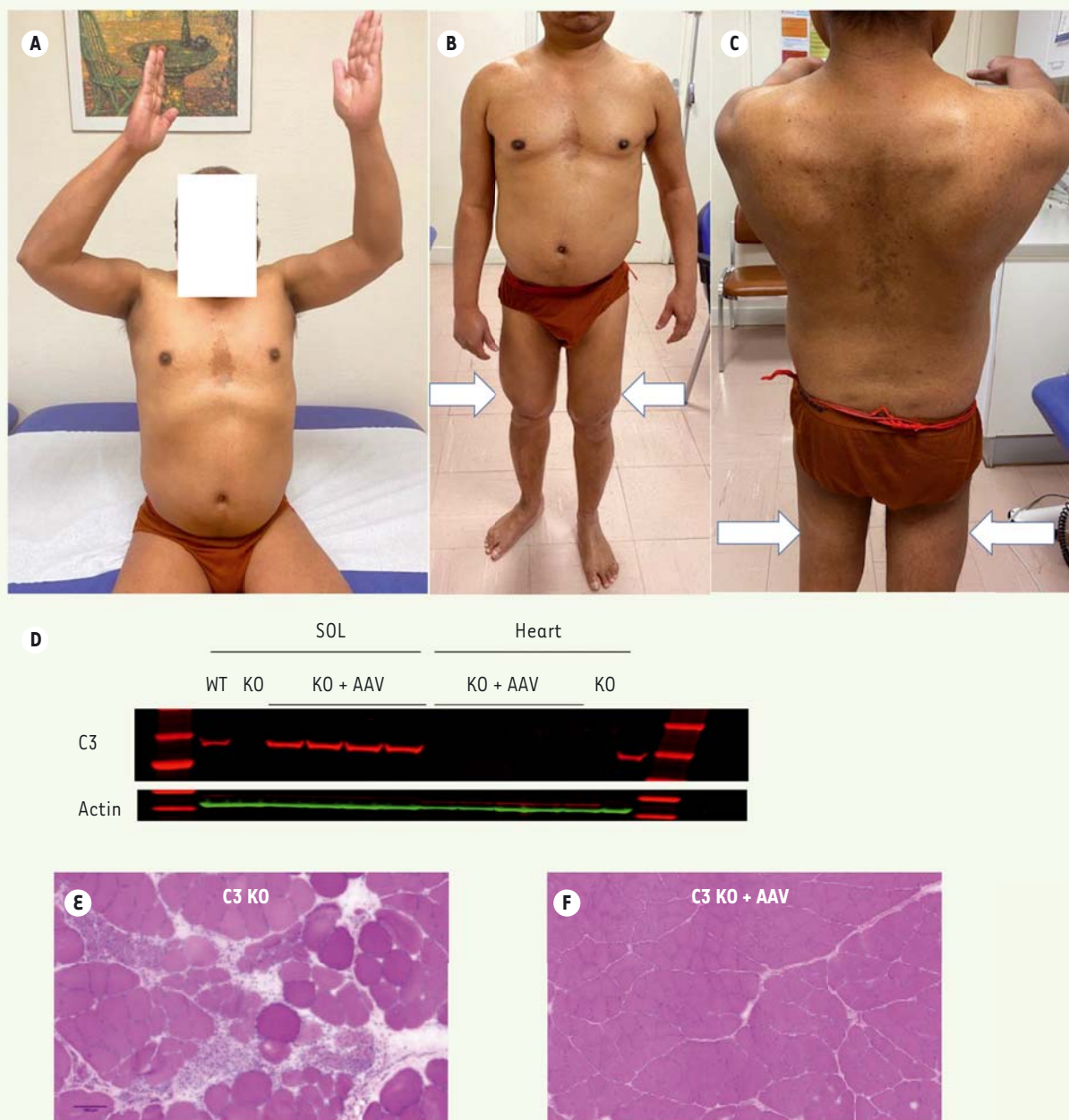


Figure 1. A-C. Tableau clinique d'un patient atteint de LGMD-R1. A. Déficit de l'élévation de bras avec rétropulsion du dos lors de la manœuvre. **B.** Protrusion abdominale en relation avec la faiblesse des muscles abdominaux. Aspect bien galbé de la loge externe de la cuisse (flèches), probablement d'origine compensatoire. **C.** *Scapulae alatae* symétrique. Atrophie de la loge postérieure de la cuisse. **D-F. Démonstration de l'efficacité du transfert de gène de la calpaïne 3 dans un modèle animal. D.** Western-blot montrant l'expression du transgène dans le muscle soléaire et son absence dans le cœur. **E.** Histologie du muscle avant transfert de gène dans un modèle *knock-out* pour la calpaïne 3. **F.** Histologie du muscle après transfert de gène dans le même modèle qui montre une nette amélioration du tableau histopathologique avec absence de fibres en nécrose et de signes de régénération.

gène en 1994, près de 500 variants pathologiques affectant tous les domaines de la protéine ont été répertoriés (www.lovd.nl). Les premières observations de calpaïnopathie autosomique dominante (LGMD-D4) ont été rapportées d'abord chez trente-six patients pro-

venant de dix familles non apparentées, tous portant une délétion de 21 pb (c.643_663del21), récurrente, et en phase. Le phénotype clinique était comparable à celui de la forme autosomique récessive bien que moins



sévère et, dans une certaine mesure, plus asymétrique [8]. La LGMD-D4 a également été décrite dans un groupe de seize patients non apparentés portant une délétion hétérozygote en phase (c.598_621del15) [9]. Plus récemment, des variants faux-sens ont été décrits comme pathologiques dans d'autres familles [10-12].

Les calpainopathies représentent à ce jour la forme la plus fréquente de LGMD, avec une prévalence rapportée de 10 à 70 cas par million d'habitants [13]. En France, il existerait en théorie entre 670 et 4 200 patients atteints d'une LGMD-R1 mais la réalité se situe plus dans la partie basse de la fourchette. Des mutations récurrentes ont été décrites dans certaines populations (Île de La Réunion, Pays Basque, Croatie, Inde, communautés Amish) [13] faisant fortement suspecter l'existence d'effets fondateurs.

Dans l'optique de l'arrivée imminente d'essais cliniques de thérapie génique, la collecte de données sur l'histoire naturelle et la mise en place de registres de patients représentent des étapes préalables primordiales. Dans ce contexte, un groupe d'intérêt labellisé par la filière nationale des maladies neuromusculaires FILNEMUS et consacré aux calpainopathies a vu très récemment le jour.

Clinique

La présentation clinique de la LGMD-R1 est celle d'une dystrophie musculaire progressive avec faiblesse musculaire symétrique prédominant sur les muscles axiaux du tronc et les muscles proximaux des quatre membres. Les patients développent progressivement, au début de l'adolescence le plus souvent, des difficultés pour monter les escaliers, pour courir et se relever de la position assise. S'ensuit une faiblesse axiale des muscles para-vertébraux et des membres supérieurs, avec un déficit de l'élévation des bras (Figure 1A). À l'examen physique, le patient se présente avec un ventre proéminent (Figure 1A), des muscles bien galbés de la loge antérieure des cuisses (Figure 1A), probablement d'origine compensatoire, une hyperlordose, et une *scapula alata* symétrique (Figure 1C). Des rétractions modérées, les plus souvent achilléennes, peuvent apparaître. La marche est dandinante. L'amyotrophie touche d'abord la loge postérieure de la cuisse (Figure 1C) puis la loge des adducteurs. Des douleurs rachidiennes peuvent accompagner ce tableau en cas de déficit musculaire axial marqué (environ 50 % des cas) [10]. La situation de handicap qui découle de ces déficiences a un impact important sur le maintien de la position debout et sur les transferts. La perte de la marche survient en moyenne dans les quinze années qui suivent le début de la maladie [14]. Les CPK sont constamment élevées, sauf à un stade fonctionnel très avancé de la maladie où elles ont tendance à se normaliser. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque. Dans une première étude d'histoire naturelle de la LGMD-R1 [14], 11 % des patients présentaient une capacité vitale inférieure à 50 %. Si l'atteinte respiratoire, de type restrictif, est très rarement observée dans la LGMD-R1, il faut néanmoins systématiquement la rechercher.

Même si le tableau clinique est en général très homogène, le déficit en calpaïne peut parfois imiter de nombreuses autres maladies neuromusculaires telles que les myopathies inflammatoires (myosite

à éosinophiles) ou les myopathies métaboliques (la forme tardive de maladie de Pompe en particulier). Des cas bénins de faiblesse musculaire minime et/ou hyperCKémie isolée ont été également décrits [13]. Il est souvent difficile de différencier cliniquement une calpainopathie d'une autre forme de dystrophie musculaire des ceintures tant les phénotypes peuvent être chevauchants.

Le phénotype clinique associé aux formes autosomiques dominantes est très homogène, indépendamment du type de mutation, dans ce cas précis des délétions ou des variants faux sens. Les patients ont une hyperCKémie isolée ou une myopathie proximale et axiale évoluant lentement, avec marche dandinante, *scapula alata* et hyperlordose de début à l'âge adulte. Un certain degré d'asymétrie a été rapporté [8]. Les CPK sont augmentées chez tous les patients, y compris chez les asymptomatiques [12].

Diagnostic

Le diagnostic de certitude des lésions de nécrose/régénération associées à une calpainopathie primitive repose sur l'analyse du gène *CAPN3*. La biopsie musculaire permet en amont de mettre en évidence des lésions de nécrose/régénération associées, dans certains cas, à la présence de fibres lobulées composées de myofibrilles désalignées [15]. Le Western blot de la calpaïne 3 est utile dans le diagnostic de la calpainopathie et hautement spécifique lorsque la protéine est absente ou fortement réduite. Environ deux tiers des individus porteurs de variants pathologiques dans le gène *CAPN3* présentent une perte complète ou une réduction sévère de la protéine calpaïne 3. Les 20 à 30 % restants ont une quantité normale de protéine (mais avec une perte de fonction de celle-ci) [16], ce qui peut induire en erreur. Les résultats des immunoblots de la calpaïne 3 doivent donc être interprétés avec prudence, car l'analyse n'est ni complètement spécifique ni complètement sensible. En outre, les résultats doivent être interprétés en prenant en compte l'expression des autres protéines musculaires et le degré de préservation de l'échantillon étudié. On notera que la diminution du signal de la calpaïne 3 est parfois due à d'autres myopathies (titinopathie, dysferlinopathie), cette diminution étant alors considérée comme un phénomène secondaire.

L'IRM musculaire met souvent en évidence un pattern de substitution fibro-adipeuse très évocateur impliquant principalement, aux membres inférieurs, les adducteurs de hanche et les ischio-jambiers [17]. Les extenseurs de la colonne vertébrale sont plus sévèrement touchés que les rotateurs de la colonne vertébrale, comme en

témoigne l'incidence plus élevée des lordoses, par rapport aux scolioses. L'importance de la substitution fibro-adipeuse musculaire est significativement corrélée avec le type de mutation du gène *CAPN3* : les patients n'ayant en particulier aucun ou un seul allèle nul ont une atteinte plus légère, par rapport à ceux présentant deux allèles nuls (ces allèles prédisant l'absence de la protéine calpaïne 3). L'infiltration grasseuse du muscle est également fortement corrélée avec les évaluations fonctionnelles [17].

Perspectives thérapeutiques

Les déficits en calpaïne 3 sont majoritairement autosomiques récessifs et en rapport avec une perte de fonction de la protéine. Les formes, plus rares, à transmission dominante pourraient également être associées à une perte de fonction. Il reste encore de nombreux points à élucider concernant le rôle exact de cette protéase. L'identification du gène qui la code a déjà ouvert la voie au développement d'une approche thérapeutique par remplacement de gène. À ce jour, et en général, cette stratégie repose pour les maladies neuromusculaires sur un transfert de gène médié par des vecteurs dérivés du virus adéno-associé (AAV).

Une telle approche est en développement à Généthon. Une première preuve de principe a été obtenue en 2006, montrant l'efficacité d'un vecteur AAV1 exprimant la calpaïne 3 sous la dépendance d'un promoteur musculaire spécifique capable de restaurer le phénotype de souris déficientes en calpaïne 3, après injection intramusculaire ou loco-régionale [18]. Cette étude a montré une expression du transgène avec une localisation satisfaisante au niveau des sarcomères, qui s'est accompagnée d'une restauration de l'activité protéolytique, une correction de l'atrophie musculaire ainsi qu'une amélioration de la force. L'injection systémique de ce produit de thérapie génique a toutefois conduit à une cardiotoxicité liée à l'expression ectopique de la calpaïne 3 dans le cœur. Ces difficultés ont conduit à la mise au point et à l'utilisation de vecteurs viraux de seconde génération, ceux-ci permettant de faire disparaître la cardiotoxicité sans pour autant compromettre l'effet thérapeutique dans le muscle squelettique [19]. Ce résultat a été obtenu soit par l'introduction de séquences cibles d'un micro ARN spécifique du muscle cardiaque, le miR208a, au niveau de la cassette d'expression du transgène, soit par l'utilisation de séquences promotrices dérivées du promoteur endogène. Afin de confirmer la bonne tolérance de ce nouveau type de vecteur, une étude pilote de biodistribution et de sécurité a été menée chez le primate non humain, démontrant qu'une injection unique du vecteur était bien tolérée pour une dose correspondant à la dose thérapeutique, avec, en particulier, une absence totale d'effet délétère au niveau cardiaque [20]. Notre équipe s'est aussi attachée à comprendre les mécanismes responsables de la toxicité et a identifié un mécanisme permettant d'expliquer comment l'activité de la calpaïne 3 était régulée dans le muscle squelettique [20]. Une région particulière de la titine, une protéine impliquée dans l'élasticité du muscle à laquelle s'accroche la calpaïne 3, va en effet jouer un rôle inhibiteur de l'activité enzymatique. De façon intéressante, ce mécanisme de régulation semble

différer entre cœur humain et cœur de souris. Fort de ces résultats encourageants, un essai clinique est aujourd'hui en préparation à Généthon. ♦

SUMMARY

Calpainopathies: state of the art and therapeutic perspectives

Calpainopathies are inherited limb-girdle muscular dystrophies, most often following an autosomal recessive (AR) transmission. Autosomal dominant (AD) forms with less severe presentation are increasingly reported. Calpainopathies with autosomal recessive (AR) mutations of the calpain3 gene (*CAPN3*) are associated with limb girdle muscular dystrophy type R1 (LGMD-R1, OMIM 253600) also referred to as LGMD-2A according to the old nomenclature. LGMD-R1 is the commonest form of all LGMDs, with an estimated prevalence of 10 to 70 cases per million inhabitants, that is a cohort of between 670 and 4,200 patients in France theoretically. Patients present a symmetrical proximal axial myopathy manifesting itself between the first and second decade. The clinical course is variable. The level of Creatine-Kinase (CK) is usually high and there is no cardiac involvement. From a therapeutic perspective, the autosomal recessive form of calpainopathy is quite suitable to gene replacement strategies; the viability of recombinant AAV-mediated calpain 3 transfer has been demonstrated in animal models and clinical trials are expected in the coming years. Meanwhile, natural history studies are needed to prepare for future clinical trials. ♦

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Célia Thévenard (Généthon) pour son aide lors de l'écriture du manuscrit.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Richard I, Broux O, Allamand V, et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995 ; 81 : 27-40.
2. Duguez S, Bartoli M, Richard I. Calpain 3: a key regulator of the sarcomere? *FEBS J* 2006 ; 273 : 3427-36.
3. Kinbara K, Sorimachi H, Ishiura S, Suzuki K Muscle-specific calpain, p94, interacts with the extreme C-terminal region of connectin, a unique region flanked by two immunoglobulin C2 motifs. *Arch Biochem Biophys* 1997 ; 342 : 99-107.
4. Sorimachi H, Kinbara K, Kimura S, et al. Muscle-specific calpain, p94, responsible for limb girdle muscular dystrophy type 2A, associates with connectin through IS2, a p94-specific sequence. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 31158-62.
5. Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, et al. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain* 1996 ; 119 : 295-308.

RÉFÉRENCES

6. Bushby KM Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1995 ; 5 : 71-4.
7. Straub V, Murphy A, Udd B, group Lws. 229th ENMC international workshop: limb girdle muscular dystrophies. Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 702-10.
8. Vissing J, Barresi R, Witting N, et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. *Brain* 2016 ; 139 : 2154-63.
9. Nallamilli BRR, Chakravorty S, Kesari A, et al. Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. *Ann Clin Trans Neurol* 2018 ; 5 : 1574-87.
10. Gonzalez-Mera L, Ravenscroft G, Cabrera-Serrano M, et al. Heterozygous CAPN3 missense variants causing autosomal-dominant calpainopathy in seven unrelated families. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020 ; Sep 8. doi: 10.1111/nan.12663.
11. Vissing J, Dahlqvist JR, Roudaut C, et al. A single c.1715G>C calpain 3 gene variant causes dominant calpainopathy with loss of calpain 3 expression and activity. *Hum Mutat* 2020 ; 41 : 1507-13.
12. Cerino M, Campana-Salort E, Salvi A, et al. Novel CAPN3 variant associated with an autosomal dominant calpainopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020 ; 46 : 564-78.
13. Lostal W, Urtizberea JA, Richard I. 233rd ENMC International workshop: clinical trial readiness for calpainopathies, Naarden, The Netherlands, 15-17 September 2017. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 540-9.
14. Richard I, Hogrel JY, Stockholm D, et al. Natural history of LGMD2A for delineating outcome measures in clinical trials. *Ann Clin Trans Neurol* 2016 ; 3 : 248-65.
15. Keira Y, Noguchi S, Kurokawa R, et al. Characterization of lobulated fibers in limb girdle muscular dystrophy type 2A by gene expression profiling. *Neurosci Res* 2007 ; 57 : 513-21.
16. Milic A, Daniele N, Lochmuller H, et al. A third of LGMD2A biopsies have normal calpain 3 proteolytic activity as determined by an in vitro assay. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 148-56.
17. Barp A, Laforet P, Bello L, et al. European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A). *J Neurol* 2020 ; 267 : 45-56.
18. Bartoli M, Roudaut C, Martin S, et al. Safety and efficacy of AAV-mediated calpain 3 gene transfer in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Mol Ther* 2006 ; 13 : 250-9.
19. Roudaut C, Le Roy F, Suel L, et al. Restriction of calpain3 expression to the skeletal muscle prevents cardiac toxicity and corrects pathology in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy. *Circulation* 2013 ; 128 : 1094-104.
20. Lostal W, Roudaut C, Faivre M, et al. Titin splicing regulates cardiotoxicity associated with calpain 3 gene therapy for limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Sci Trans Med* 2019 ; 11 (520).

TIRÉS À PART
E. Malfatti



18^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie



Filières de santé
maladies rares



CHU
Saint-Étienne

UNIVERSITÉ
JEAN MONNET
SAINT ETIENNE

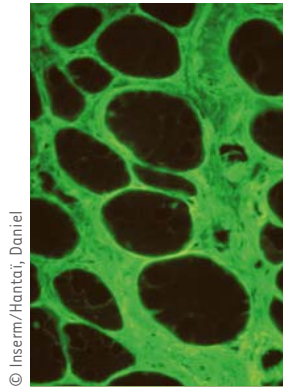


> Les sarcoglycanopathies font partie des dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) autosomiques récessives et représentent la troisième cause la plus fréquente d'entre elles. Elles sont consécutives à un déficit d'un des sarcoglycanes α , β , γ , ou δ . La présentation clinique habituelle est celle d'une atteinte symétrique des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire ainsi que du tronc, associée à une atteinte cardiorespiratoire plus ou moins sévère et une élévation franche des créatine-phospho-kinases (CPK). Les premiers symptômes apparaissent au cours de la première décennie, la perte de la marche survenant souvent au cours de la deuxième décennie. Les lésions sont de type dystrophique sur la biopsie musculaire. Il s'y associe une diminution ou une absence d'immunomarquage du sarcoglycane correspondant au gène muté, et dans une moindre mesure des trois autres sarcoglycanes associés. De nombreuses mutations ont été rapportées dans les quatre gènes impliqués et quelques-unes d'entre elles sont prépondérantes dans certaines populations. À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif ce qui n'empêche pas de voir se développer de nombreux essais cliniques, notamment en thérapie génique. ◀

Les sarcoglycanopathies font partie du groupe des dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour *limb girdle muscular dystrophy*) autosomiques récessives et sont causées par des mutations dans des glycoprotéines transmembranaires appelées sarcoglycanes (SG) [1]. Les sarcoglycanes (SG) *alpha* (α), *bêta* (β), *gamma* (γ) et *delta* (δ), font partie du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DGC). La dystrophine et le DGC, via une liaison du cytosquelette d'actine à la matrice extracellulaire, confère une réelle stabilité au sarcolemme et protège les fibres musculaires striées et cardiaques de

Les sarcoglycanopathies État des lieux et perspectives thérapeutiques

Gorka Fernández-Eulate¹, France Leturcq²,
Pascal Laforêt³, Isabelle Richard^{4,5}, Tanya Stojkovic¹



© Inserm/Hantoi, Daniel

¹Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France.

²Laboratoire de biochimie génétique. APHP, Hôpital Cochin, Paris, France.

³Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France. APHP, CHU Raymond Poincaré, Garches. Université Paris-Saclay, France.

⁴Généthon, 91000, Évry, France

⁵Université Paris-Saclay, Université d'Evry, Inserm, Généthon, unité de recherche Intégrare UMR_S951, 91000, Évry, France

g.fernandez@institut-myologie.org

l'apparition de lésions induites par la contraction musculaire [2, 3]. On dénombre quatre gènes associés aux dystrophies des ceintures : *SGCA* (correspondant à la LGMD-R3), *SGCB* (pour la LGMD-R4), *SGCG* (pour la LGMD-R5) et *SGCD* (pour la LGMD-R6), et qui codent respectivement les protéines sarcoglycanes de type *alpha*, *bêta*, *delta* et *gamma* (Figure 1). Deux autres sarcoglycanes, nommés *epsilon* (codé par le gène *SGCE*) et *zêta* (codé par le gène *SGCZ*), ne sont pas associées à des maladies musculaires. Le gène *SGCE* peut entraîner un tableau de dystonie héréditaire avec myoclonies. Quant au gène *SGCZ*, il n'a été incriminé, à ce jour, dans aucune maladie génétique humaine [4].

Épidémiologie (Tableau 1)

Les sarcoglycanopathies représentent la troisième cause la plus fréquente de LGMD de transmission autosomique récessive après les calpaïnopathies et les dysferlinopathies [5, 6]. La prévalence estimée est de 3,4/100 000 pour le *SGCA*, 0,8/100 000 pour le *SGCB*, 0,1/100 000 pour le *SGCG* et 0,07/100 000 pour le *SGCD* ; mais elle est très variable à travers le monde. En France, on estime la prévalence à environ 400 patients atteints de sarcoglycanopathies génétiquement confirmées. Les mutations du *SGCA* sont les plus répandues en Europe [7], tandis que les mutations du *SGCG* sont les plus courantes dans la population nord-africaine et tzigane [8]. Les mutations du *SGCB* sont ubiquitaires [7, 9-11], les mutations dans le *SGCD* restent

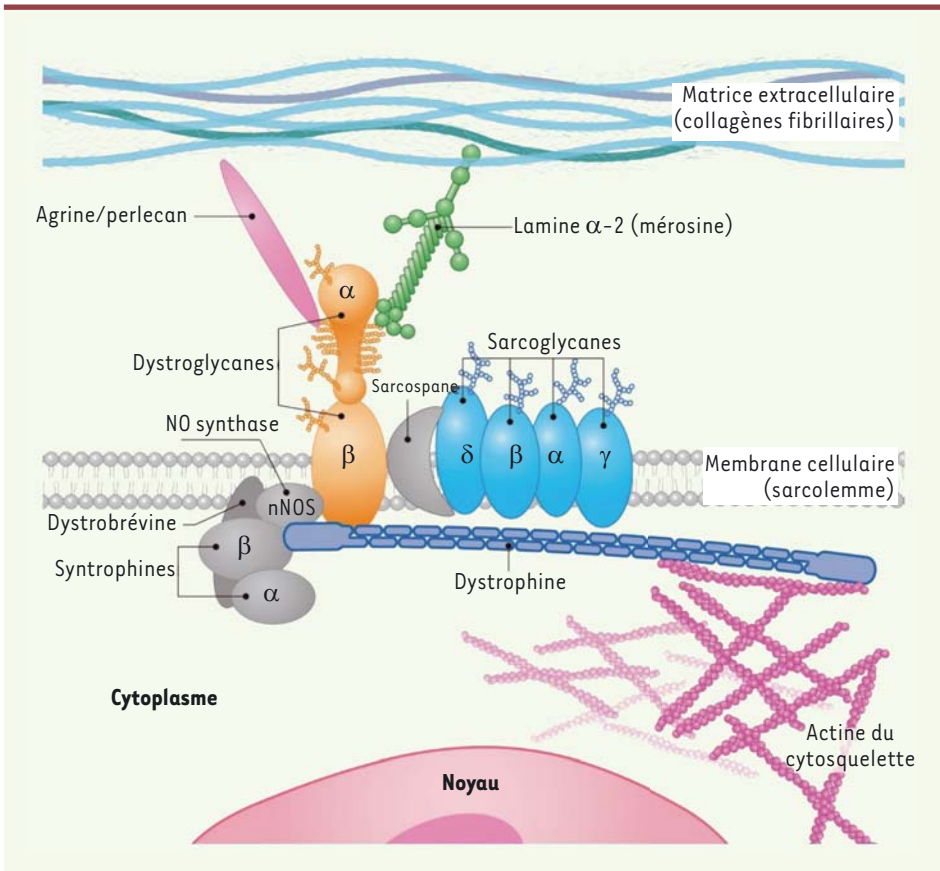


Figure 1. Les quatre sarcoglycanes (α , β , γ , δ) font partie du complexe DGC associé à la dystrophine. © AFM-Téléthon.

symptomatique, ou une intolérance à l'effort, ont également été rapportés [20]. Une scoliose est présente chez 33 à 48 % des patients, indépendamment du gène concerné, et des rétractions musculotendineuses apparaissent fréquemment au cours de l'évolution de la maladie. On notera qu'il est quasi-impossible de faire la distinction, au niveau clinique, entre les quatre sous-types de sarcoglycanopathie.

exceptionnelles et semblent cantonnées à la population brésilienne [12]. De nombreuses mutations ont été rapportées mais on notera que certaines mutations sont particulièrement prépondérantes, comme la mutation homozygote c.525delT (p.Phe175Leufs*20) du gène *SGCG* (observées chez les patients d'Afrique du Nord et du pourtour méditerranéen) ou la mutation c.229C>T (p.Arg77Cys) retrouvée à l'état homozygote ou hétérozygote composite dans le gène *SGCA* [1, 7, 13].

Clinique

Les sarcoglycanopathies puis les gènes impliqués ont été identifiés dans les années 1990 [14] et depuis, plusieurs études ont essayé de préciser les caractéristiques phénotypiques et génotypiques de chacune d'entre elles [11, 15-17]. La présentation clinique des sarcoglycanopathies est celle d'une LGMD caractérisée par une atteinte symétrique des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire ainsi que du tronc, avec divers degrés d'atteinte cardiorespiratoire [11, 16, 18, 19]. Un décollement des omoplates, une pseudohypertrophie des mollets et de la langue, ainsi que des CPK très élevées (> 1 000 U/l) complètent typiquement le tableau clinique (Figure 2).

Dans les formes les plus sévères, elles peuvent mimer en tout point une dystrophie musculaire de type Duchenne. Dans les formes moins sévères, elles peuvent être confondues avec une dystrophie musculaire de Becker. Des phénotypes plus rares, tels qu'une hyperCKémie peu ou

Évolution

Le début des symptômes, telle que la faiblesse des membres inférieurs, se situe dans la première décennie. Il est plus précoce pour les patients γ -SG que α -SG [11]. Dans une grande majorité de cas, la perte de la marche est observée au cours de l'adolescence ou au cours de la deuxième décennie [11]. L'atteinte des muscles cardiaque et respiratoires fait souvent partie du tableau clinique [21-23]. La présence d'une cardiomyopathie dilatée est plus élevée dans les β -SG (20-26 %) et les γ -SG (12-37 %) tandis que celle-ci est moins fréquente dans les α -SG (0,6-11 %). Une insuffisance respiratoire restrictive est fréquente menant dans 23-29 % des cas à une ventilation non invasive et plus rarement, dans 2 % des cas, à une trachéotomie [11]. La diminution de la capacité vitale est corrélée avec la perte de la marche [24].

Diagnostic

Le diagnostic de certitude de sarcoglycanopathie repose sur l'analyse des quatre gènes des sarcoglycanes, soit par séquençage Sanger (analyse gène par gène), soit par NGS (Next Generation Sequencing), en utilisant un

	LGMD-R3	LGMD-R4	LGMD-R5	LGMD-R6
Gène	<i>SGCA</i>	<i>SGCB</i>	<i>SGCG</i>	<i>SGCD</i>
Prévalence (pour 100 000 habitants)	3,4	0,8	0,1	0,07
Répartition géographique ou ethnique	Ubiquitaire. Très fréquente en Europe	Ubiquitaire	Ubiquitaire. Prépondérant en Afrique du Nord et chez les Tziganes	Brésil
Début des symptômes (ans)	10	5	5	2-10
Perte de la marche (ans)	18	16	14	9-16
Myocardiopathie dilatée (%)	0,6-11	20-26	12-37	Rare
Insuffisance respiratoire (% sous VNI)	27-47	28	23-32	Rare

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des sarcoglycanopathies (d'après le site web neuromuscular.wustl.edu et [11, 24]).

panel plus ou moins large de gènes neuromusculaires (panel LGMD par exemple), ou en explorant l'exome entier. En amont, la biopsie musculaire, si elle est réalisée, permet déjà d'orienter le diagnostic moléculaire en montrant l'absence ou une réduction d'immunomarquage d'un des sarcoglycanes [7-25] et de façon secondaire, une diminution de signal d'un ou plusieurs des sarcoglycanes non mutés, voire même de la dystrophine elle-même. Ces anomalies de signal peuvent être difficiles à interpréter et sont parfois sources de confusion. Devant un phénotype clinique évocateur de sarcoglycanopathie chez un patient originaire d'Afrique du Nord ou appartenant à la communauté tzigane, la réalisation d'une biopsie musculaire n'est pas toujours nécessaire, et une analyse en première intention des deux mutations causales (la mutation c.525delT du gène *SGCG* [24], la c.848G>A (p.Cys283Tyr) [26]). Des défauts quantitatifs comme des délétions d'exons entiers peuvent aussi être mis en évidence.

Prédicteurs de progression

Une étude européenne récente a montré que les mutations conduisant à l'absence ou à un taux de moins de 30 % de l'expression d'une des protéines sont associées à un phénotype plus sévère, avec une perte de la marche survenant avant l'âge de 18 ans [11]. La précocité de l'âge du début des symptômes est corrélée avec une évolutivité plus marquée de la maladie [11]. Globalement, les patients porteurs de mutations sur les gènes *SGCB* et *SGCG* ont un phénotype plus sévère et une perte de la marche plus précoce que les patients ayant des mutations du gène *SGCA* [11]. L'analyse des mutations peut être utile pour prédire l'expression de la protéine dans de nombreuses maladies. En général, la présence de deux mutations tronquées est associée à une perte totale ou sévère de l'expression des protéines [27, 28]. Néanmoins, les corrélations génotypes-phénotypes restent difficiles à établir, une mutation faux-sens pouvant créer un site d'épissage cryptique ou une dégradation des sarcoglycanes lors de leur passage dans le réticulum endoplasmique. Par conséquent, certaines muta-

tions faux sens peuvent être à l'origine d'une très faible expression de la protéine voire d'une absence complète de l'expression de celle-ci [29, 30].

Perspectives thérapeutiques

Les mutations des sarcoglycanes sont de nature autosomique récessive et correspondent à une perte de fonction de la protéine. Une approche thérapeutique par remplacement du gène est donc adaptée. A ce jour, cette stratégie pour les maladies neuromusculaires est réalisée par un transfert de gène médié par un vecteur dérivé du virus adéno-associé (AAV). De nombreuses preuves de principe de l'efficacité d'une telle stratégie visant à restaurer le phénotype de souris déficientes en sarcoglycanes ont été rapportées [31-46]. Ces données précliniques ont été à la base de plusieurs essais cliniques avec différents modes d'administration (injection intramusculaire, perfusion de membres ou injection systémique). On remarquera que les essais utilisant une approche locale dans les sarcoglycanopathies ont été parmi les premiers essais de thérapie génique mis en œuvre dans les maladies neuromusculaires.

Concernant les approches thérapeutiques par administration intramusculaire : deux essais de phase I utilisant le sérotype AAV1 ont été menés, l'un ciblant le sarcoglycane α (NCT00494195) et l'autre le sarcoglycane γ (NCT01344798). L'essai ciblant le sarcoglycane α était promu par le Nationwide Children's Hospital (Ohio, USA), le Dr Jerry Mendell en étant l'investigateur principal, et s'est déroulé entre 2008 et 2011. Il a consisté à injecter dans le muscle *extensor digitorum brevis* un vecteur exprimant l'ADN complémentaire codant le sarcoglycane α humain sous

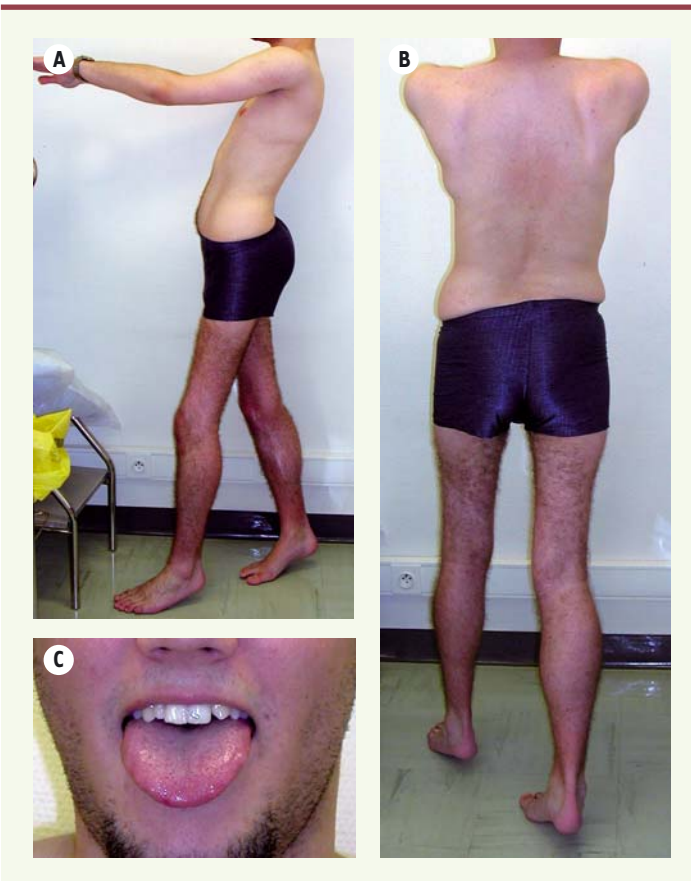


Figure 2. Cas de sarcoglycanopathie-alpha chez un jeune homme de 25 ans présentant une dystrophie musculaire des ceintures évoluant lentement depuis l'enfance. On notera la pseudo-hypertrophie des mollets (A, B), l'hyperlordose (A), les rétractions achilléennes (A, B), le décollement des omoplates (B) et la discrète macroglossie (C). Deux mutations hétérozygotes ont été identifiées dans le gène *SGCA* (une mutation d'épissage dans l'intron 6 et une mutation dans l'exon 3, la p.R77C).

la dépendance du promoteur dérivé de la créatine kinase (*tmck*) à la dose de $3,25 \times 10^{11}$ vg. Deux cohortes ont été analysées : l'une avec une biopsie réalisée précocement sur deux patients à 45 jours et sur un patient à 90 jours, et l'autre plus tardive avec une biopsie réalisée après 6 mois chez trois patients. Les patients ont tous reçus un traitement préalable comportant de la méthylprednisolone. Les résultats de la première cohorte ont montré une augmentation de 4 à 5 fois de l'expression de la sarcoglycane α , une restauration du complexe sarcoglycane et une augmentation de la taille des fibres musculaires [47]. Aucun effet indésirable majeur n'a été noté. Des anticorps neutralisants contre l'AAV ont été observés dès la deuxième semaine après l'injection. Les résultats de la deuxième cohorte [39] ont montré une expression persistante du sarcoglycane α chez deux sujets sur trois. Il a été démontré que le patient avec le résultat négatif avait développé des anticorps neutralisants et une réponse cellulaire T dès le deuxième jour après injection. L'essai concernant le sarcoglycane γ , quant à lui, était promu par Généthon et s'est déroulé entre 2006 et 2011, avec le Pr Serge Herson (Groupe

Hospitalier Pitié-Salpêtrière) comme investigateur principal. L'essai a consisté à injecter dans le muscle extenseur radial du carpe, et à doses croissantes ($3,0 \times 10^{10}$ vg, $1,5 \times 10^{10}$ vg, et à $4,5 \times 10^{10}$ vg en deux injections, sur 3 cohortes de 3 patients), un vecteur exprimant l'ADN complémentaire codant le sarcoglycane γ humain, sous la dépendance d'un promoteur dérivé de la desmine (AAV1-des-hySGC). Les résultats obtenus trente jours après l'injection ont permis de détecter le vecteur chez tous les patients sauf un ainsi que la présence de la protéine par immunohistochimie, et la reconstitution du complexe sarcoglycane dans le troisième groupe [48]. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé. Les patients sont tous devenus séropositifs pour le vecteur AAV1 et un patient a déclenché une réponse cytotoxique contre la capsid du vecteur.

Un essai avec une approche par perfusion de membres a été réalisé pour le sarcoglycane (NCT01976091) entre 2015 et 2019. Le produit injecté (SRP-9004) était un vecteur de sérotype rh74 exprimant l'ADN complémentaire codant le sarcoglycane α , sous la dépendance du promoteur *tmck* (*scAAVrh74.tMCK.hSGCA*). La particularité de ce vecteur est qu'il est double brin, par complémentarité des brins. Ce produit a été licencié à Myonex Therapeutics, une biotech rachetée par le laboratoire pharmaceutique Sarepta Therapeutics en 2019. Cet essai de phase I/II avec escalade de dose était également sous la responsabilité du Dr Jerry Mendell. Six patients ont été injectés sur un total de 9 patients prévu initialement. Un premier patient adulte non-ambulant a été injecté dans l'artère fémorale à la dose de 1×10^{12} vg/kg dans un membre puis cinq patients âgés de 8 à 13 ans ont reçu de façon bilatérale soit 1×10^{12} vg/kg/membre soit 3×10^{12} vg/kg/membre. Les résultats ont montré à six mois post-injection la présence du vecteur et de la protéine avec une augmentation de force objectivée chez deux patients mais ne s'accompagnant pas d'une amélioration notable du test de marche (6MWT) [49].

Tout aussi intéressant, un premier essai de phase I/II (NCT03652259) utilisant une administration systémique d'un produit de thérapie génique a débuté en octobre 2018 pour le sarcoglycane β . Cet essai sponsorisé par le laboratoire Sarepta Therapeutics a pour objectif d'évaluer à différentes doses un AAV de sérotype rh74 exprimant l'ADN complémentaire codant le sarcoglycane β humain, sous la dépendance du promoteur *MHCK7* (*scAAVrh74.MHCK7.hSGCB*; SRP-9003). Cet essai doit se terminer en décembre 2020 mais des résultats intermédiaires très encourageants ont déjà été annoncés par Sarepta Therapeutics. Six patients âgés entre 4 et

Pathologie	NCT	Administration	Vecteur	Sponsor et PI	Publications
Alpha-SG	NCT00494195	Intramusculaire	rAAV1.tMCK.human-alpha-sarcoglycan	Nationwide Children's Hospital	Mendell JR <i>et al</i> , 2009 Mendell JR <i>et al</i> , 2010
Alpha-SG	NCT01976091	Perfusion	SRP-9004 scAAVrh74.tMCK.hSGCA	Nationwide Children's Hospital	Mendell JR <i>et al</i> , 2009 Mendell JR <i>et al</i> , 2010
Bêta-SG	NCT03652259	Systémique	SRP-9003 scAAVrh74.MHCK7.hSGCB	Sarepta Therapeutics, Inc.	
Gamma-SG	NCT01344798	Intramusculaire	AAV1-des-h γ SGC	Généthon	Herson <i>et al</i> , 2012

Tableau II. Essais cliniques dans les sarcoglycanopathies.

13 ans ont été injectés avec deux doses : soit 5^e13 vg/kg, soit 1^e14 vg/kg. Les biopsies musculaires prélevées à 90 jours montrent une bonne expression de la protéine (environ 36 % pour la première cohorte et 62 % pour la deuxième). Les évaluations fonctionnelles montrent une amélioration avec une augmentation de 5,7 % sur l'échelle NSAD (*North Star Assessment for Dysferlinopathy*) 18 mois après injection pour la première cohorte et 3,7 % à 6 mois pour la deuxième cohorte. Les effets indésirables ont été modérés voire minimes.

En conclusion, les résultats obtenus dans ces essais cliniques sont très encourageants et montrent l'intérêt de poursuivre dans cette voie de thérapie génique. De prochains essais devraient voir le jour prochainement puisque Sarepta Therapeutics a un programme incluant les sarcoglycanes β , α et γ . Généthon, pour sa part, prépare un essai en administration systémique pour le sarcoglycane γ dans un futur très proche, puis un deuxième ciblant le sarcoglycane α . \diamond

SUMMARY

Sarcoglycanopathies: state of the art and therapeutic perspectives

Sarcoglycanopathies are the third most common cause of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies (LGMD). They are the result of a deficiency in one of the sarcoglycans α , β , γ , or δ . The usual clinical presentation is that of a symmetrical involvement of the muscles of the pelvic and scapular girdles as well as of the trunk, associated with more or less severe cardio-respiratory impairment and a marked increase of serum CK levels. The first symptoms appear during the first decade, the loss of ambulation occurring often during the second decade. Lesions observed on the muscle biopsy are dystrophic. This is associated with a decrease or an absence of immunostaining of the sarcoglycan corresponding to the mutated gene and, to a lesser degree, of the other three sarcoglycans. Many mutations have been reported in the four incriminated genes and some of them are prevalent in certain populations. To date, there is no curative treatment, which does not prevent the development of many clinical trials, especially in gene therapy. \diamond

REMERCIEMENTS

À Célia Thevenard (Généthon) pour le travail de recherche bibliographique et la génération du tableau de la section thérapeutique.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, *et al*. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 618-24.
- Gao QQ, McNally EM. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 1223-39.
- Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: The 2014 update. *Acta Myol* 2014 ; 33 : 1-12.
- Asmus F, Salih F, Hjerminde LE, *et al*. Myoclonus-dystonia due to genomic deletions in the epsilon-sarcoglycan gene. *Ann Neurol* 2005 ; 58 : 792-7.
- Ghaoui R, Cooper ST, Lek M, *et al*. Use of whole-exome sequencing for diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy: outcomes and lessons learned. *JAMA Neurol* 2015 ; 72 : 1424-32.
- Liu W, Pajusalu S, Lake NJ, *et al*. Estimating prevalence for limb-girdle muscular dystrophy based on public sequencing databases. *Genet Med* 2019 ; 21 : 2512-20.
- Trabelsi M, Kavian N, Daoud F, *et al*. Revised spectrum of mutations in sarcoglycanopathies. *Eur J Hum Genet* 2008 ; 16 : 793-803.
- Dalichaouche I, Sifi Y, Roudaut C, *et al*. γ -sarcoglycan and dystrophin mutation spectrum in an Algerian cohort. *Muscle and Nerve* 2017 ; 56 : 129-35.
- Alavi A, Esmaeili S, Nilipour Y, *et al*. LGMD2E is the most common type of sarcoglycanopathies in the Iranian population. *J Neurogenet* 2017 ; 31 : 161-9.
- Moore SA, Shilling CJ, Westra S, *et al*. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; 65 : 995-1003.
- Alonso-Pérez J, González-Quereda L, Bello L, *et al*. New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy. *Brain* 2020. doi:10.1093/brain/awaa228.
- Passos-Bueno MR, Vainzof M, Moreira ES, Zatz M. Seven autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in the Brazilian population: from LGMD2A to LGMD2G. *Am J Med Genet* 1999 ; 82 : 392-8.
- Piccolo F, Jeanpierre M, Leturcq F, *et al*. A founder mutation in the gamma-sarcoglycan gene of gypsies possibly predating their migration out of India. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 2019-22.
- Roberts SL, Leturcq F, Allamand V, *et al*. Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 1994 ; 78 : 625-33.
- Eymard B, Romero NB, Leturcq F, *et al*. Primary adhalinopathy (α -sarcoglycanopathy): clinical, pathologic, and genetic correlation in 20 patients with autosomal recessive muscular dystrophy. *Neurology* 1997 ; 48 : 1227-34.
- Semplicini C, Vissing J, Dahlqvist JR, *et al*. Clinical and genetic spectrum in limb-girdle muscular dystrophy type 2E. *Neurology* 2015 ; 84 : 1772-81.
- Xie Z, Hou Y, Yu M, *et al*. Clinical and genetic spectrum of sarcoglycanopathies in a large cohort of Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis* 2019 ; 14 : 43.
- Tasca G, Monforte M, Díaz-Manera J, *et al*. MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018 ; 89 : 72-7.

RÉFÉRENCES

19. Schade van Westrum SM, Dekker LRC, de Voogt WG, et al. Cardiac involvement in Dutch patients with sarcoglycanopathy: a cross-sectional cohort and follow-up study. *Muscle Nerve* 2014 ; 50 : 909-13.
20. Kyriakides T, Angelini C, Vilchez J, Hilton-Jones D. European federation of the neurological societies guidelines on the diagnostic approach to paucisymptomatic or asymptomatic hyperCKemia. *Muscle Nerve* 2020 ; 61 : E14-5.
21. Fanin M, Melacini P, Boito C, Pegoraro E, Angelini C. LGMD2E patients risk developing dilated cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 2003 ; 13 : 303-9.
22. Politano L, Nigro V, Passamano L, et al. Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul Disord* 2001 ; 11 : 178-85.
23. Sveen ML, Thune JJ, Køber L, Vissing J. Cardiac involvement in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2 and becker muscular dystrophy. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 1196-201.
24. Guimarães-Costa R, Fernández-Eulate G, Wahbi K, et al. Clinical correlations and long-term follow-up in 100 patients with sarcoglycanopathies. *Eur J Neurol* 2020 ; Oct 14. doi:10.1111/ene.14592.
25. Boito C, Fanin M, Siciliano G, Angelini C, Pegoraro E. Novel sarcoglycan gene mutations in a large cohort of Italian patients. *J Med Genet* 2003 ; 40 : e67.
26. Merlini L, Kaplan JC, Navarro C, et al. Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle MD with the γ -sarcoglycan C283Y mutation. *Neurology* 2000 ; 54 : 1075-79.
27. Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG, et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat* 2008 ; 29 : 258-66.
28. Winckler PB, da Silva AMS, Coimbra-Neto AR, et al. Clinicogenetic lessons from 370 patients with autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Clin Genet* 2019 ; 96 : 341-53.
29. Sandomà D, Betto R. Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects. *Expert Rev Mol Med* 2009 ; 11 : e28.
30. Bianchini E, Fanin M, Mamchaoui K, Betto R, Sandomà D. Unveiling the degradative route of the V247M α -sarcoglycan mutant responsible for LGMD-2D. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 3746-58.
31. Poupiot J, Costa Verdera H, Hardet R, et al. Role of rregulatory T cell and effector T cell exhaustion in liver-mediated transgene tolerance in muscle. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019 ; 15 : 83-100.
32. Israeli D, Cosette J, Corre G, et al. An AAV-SGCG dose-response study in a γ -sarcoglycanopathy mouse model in the context of mechanical stress. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019 ; 13 : 494-502.
33. Zhu T, Zhou L, Mori S, et al. Sustained whole-body functional rescue in congestive heart failure and muscular dystrophy hamsters by systemic gene transfer. *Circulation* 2005 ; 112 : 2650-9.
34. Li J, Wang D, Qian S, Chen Z, Zhu T, Xiao X. Efficient and long-term intracardiac gene transfer in δ -sarcoglycan-deficiency hamster by adeno-associated virus-2 vectors. *Gene Ther* 2003 ; 10 : 1807-13.
35. Xiao X, Li J, Tsao Y-P, Dressman D, Hoffman EP, Watchko JF. Full functional rescue of a complete muscle (TA) in dystrophic hamsters by adeno-associated virus vector-directed gene therapy. *J Virol* 2000 ; 74 : 1436-42.
36. Cordier L, Hack AA, Scott MO, et al. Rescue of skeletal muscles of γ -sarcoglycan-deficient mice with adeno-associated virus-mediated gene transfer. *Mol Ther* 2000 ; 1 : 119-29.
37. Cordier L, Gao GP, Hack AA, et al. Muscle-specific promoters may be necessary for adeno-associated virus-mediated gene transfer in the treatment of muscular dystrophies. *Hum Gene Ther* 2001 ; 12 : 205-15.
38. Li J, Dressman D, Tsao YP, et al. rAAV vector-mediated sarcoglycan gene transfer in a hamster model for limb girdle muscular dystrophy. *Gene Ther* 1999 ; 6 : 74-82.
39. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Rosales XQ, et al. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Ann Neurol* 2010 ; 68 : 629-38.
40. Rodino-Klapac LR, Lee JS, Mulligan RC, et al. Lack of toxicity of alpha-sarcoglycan overexpression supports clinical gene transfer trial in LGMD2D. *Neurology* 2008 ; 71 : 240-7.
41. Pacak CA, Walter GA, Gaidosh G, et al. Long-term skeletal muscle protection after gene transfer in a mouse model of LGMD-2D. *Mol Ther* 2007 ; 15 : 1775-81.
42. Fougereuse F, Bartoli M, Poupiot J, et al. Phenotypic correction of α -sarcoglycan deficiency by intra-arterial injection of a muscle-specific serotype 1 rAAV vector. *Mol Ther* 2007 ; 15 : 53-61.
43. Dressman D, Araishi K, Imamura M, et al. Delivery of α - and β -sarcoglycan by recombinant adeno-associated virus: efficient rescue of muscle, but differential toxicity. *Hum Gene Ther* 2002 ; 13 : 1631-46.
44. Pozsgai ER, Griffin DA, Heller KN, Mendell JR, Rodino-Klapac LR. Systemic AAV-mediated β -sarcoglycan delivery targeting cardiac and skeletal muscle ameliorates histological and functional deficits in LGMD2E mice. *Mol Ther* 2017 ; 25 : 855-69.
45. Vitiello C, Faraso S, Sorrentino NC, et al. Disease rescue and increased lifespan in a model of cardiomyopathy and muscular dystrophy by combined AAV treatments. *PLoS One* 2009 ; 4 : e5051.
46. Goehring C, Rutschow D, Bauer R, et al. Prevention of cardiomyopathy in δ -sarcoglycan knockout mice after systemic transfer of targeted adeno-associated viral vectors. *Cardiovasc Res* 2009 ; 82 : 404-410.
47. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Rosales-Quintero X, et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2D gene therapy restores α -sarcoglycan and associated proteins. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 290-7.
48. Herson S, Hentati F, Rigolet A, et al. A phase I trial of adeno-associated virus serotype 1- γ -sarcoglycan gene therapy for limb girdle muscular dystrophy type 2C. *Brain* 2012 ; 135 : 483-492.
49. Mendell JR, Chicoine LG, Al-Zaidy SA, et al. Gene delivery for limb-girdle muscular dystrophy type 2d by isolated limb infusion. *Hum Gene Ther* 2019 ; 30 : 794-801.

TIRÉS À PART

G. Fernandez-Eulate

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

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr

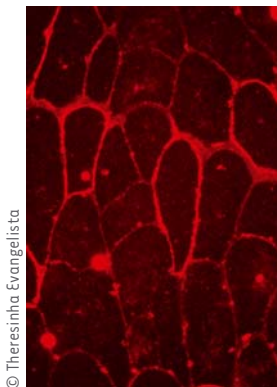


► Les mutations du gène *FKRP* codant la fukutin-related protein (FKRP) sont à l'origine d'un large éventail de myopathies allant de formes sévères de dystrophies musculaires congénitales associées à des anomalies structurales du système nerveux central, jusqu'à des tableaux de myalgies à l'effort ou d'hyperCKémie asymptomatique, en passant par une forme de dystrophie musculaire des ceintures, la LGMD-R9 (ex-LGMD-21), pour *limb girdle muscular dystrophy* récessive de type R9. La LGMD-R9 se caractérise par un déficit proximal des ceintures prédominant initialement aux membres inférieurs, avec une atteinte respiratoire et cardiaque pouvant conditionner le pronostic vital. Le taux sérique de CPK est nettement élevé et s'accompagne, sur la biopsie musculaire, d'une formule dystrophique associée à une réduction de la glycosylation de l' α -dystroglycane visible en immunomarquage et par immunoblot. L'IRM musculaire montre typiquement une atteinte des muscles proximaux (iliopsoas, adducteurs, grands fessiers, quadriceps) avec une relative préservation des muscles de la loge antérieure des cuisses (*gracilis* et *sartorius*). L'analyse génétique, par séquençage spécifique du gène *FKRP* ou d'un panel regroupant l'ensemble des gènes impliqués dans la glycosylation de l' α -dystroglycane, ou bien d'un panel plus large de gènes, confirme généralement le diagnostic, la mutation la plus fréquente étant le faux-sens p.(Leu276Ile). Actuellement, le traitement de la LGMD-R9 est symptomatique, requérant une approche pluridisciplinaire. Une étude prospective d'histoire naturelle de la maladie est en cours en Europe (GNT-015-FKRP). Des approches thérapeutiques inédites sont envisagées, telles que la thérapie génique médiée par des vecteurs dérivés du virus adéno-associé (AAV). Celle-ci est efficace dans les modèles animaux, permettant une correction des défauts de glycosylation de l' α -dystroglycane et une aug-

La dystrophie musculaire des ceintures de type R9 liée au gène *FKRP*

État des lieux et perspectives thérapeutiques

Rocío Nur Villar Quiles¹, Isabelle Richard^{2,3}, Céline Bouchet-Seraphin⁴, Tanya Stojkovic¹



© Theresinha Evangelista

¹Centre de Référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France.

²Généthon, 91000 Évry, France.

³Université Paris-Saclay, Université d'Évry, Inserm, Généthon, unité de recherche Integre, UMR_S951, 91000 Évry, France

⁴Département de Génétique, APHP-Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France.

stojkovic.tanya@aphp.fr

mentation de sa capacité de liaison à la matrice extracellulaire. En parallèle, des études précliniques ont montré, dans un modèle animal, l'efficacité du ribitol, un pentose alcool retrouvé dans des composés naturels, ce qui a conduit à un essai de phase I dont le développement clinique est en cours. ◀

La dystrophie musculaire des ceintures de type R9 (ex-LGMD-21) est une maladie autosomique récessive consécutive à des mutations du gène *FKRP*. Ce gène est localisé sur le chromosome 19 (19q13.3) et code la fukutin-related protein (FKRP) [1-3]. La FKRP est une protéine ubiquitaire, plus abondante dans les muscles squelettique et cardiaque. Elle est localisée dans l'appareil de Golgi, dans le réticulum sarcoplasmique et à proximité du sarcolemme (Figure 1). La FKRP a une activité glycosyltransférase et fait partie des dix-neuf enzymes impliquées dans la glycosylation de l' α -dystroglycane. La glycosylation est un processus clé pour

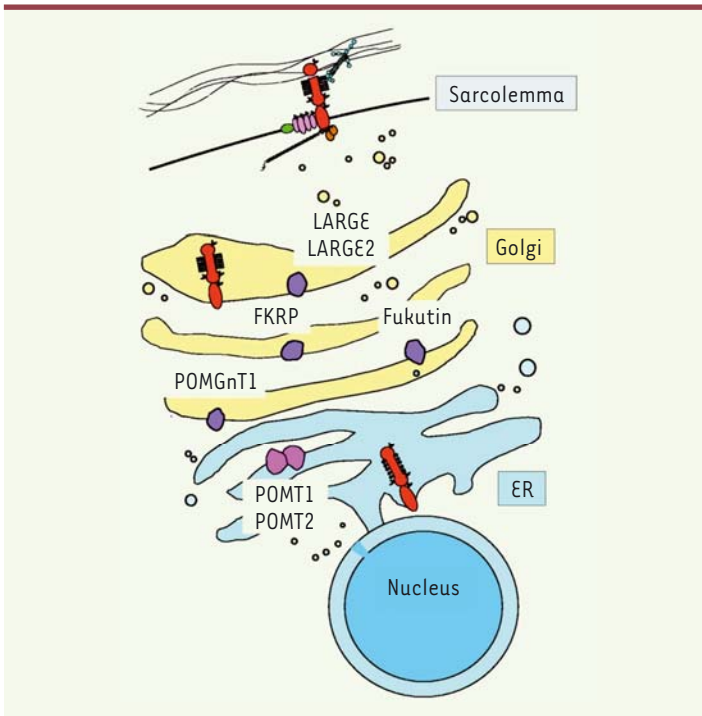


Figure 1. Représentation schématique de la localisation cellulaire des protéines impliquées dans la glycosylation de l'α-dystroglycane (adapté de [28]).

maintenir l'intégrité structurale de l'ancrage entre le sarcolemme et la matrice extracellulaire [4].

La FKRP a été identifiée grâce à son homologie avec la fukutine, une protéine déjà connue pour son implication dans une dystrophie musculaire congénitale autosomique récessive décrite initialement au Japon (Fukuyama-type congenital muscular dystrophy, FCMD) et caractérisée par l'association d'un phénotype musculaire sévère et de malformations cérébrales (micropolygyrie) [5]. Par la suite, des mutations du gène de la fukutine (*FKTN*) ont été impliquées dans un spectre clinique plus étendu avec des formes plus sévères mais aussi des formes qui l'étaient moins, notamment sans atteinte du système nerveux central [6].

Des mutations du gène *FKRP* ont été décrites chez des patients présentant une dystrophie musculaire congénitale (de type MDC1C selon la nomenclature internationale) caractérisée par un début dans les premiers mois de vie, une hypotonie et une faiblesse musculaire, une élévation du taux sérique de CPK, un retard du développement moteur avec retard ou absence d'acquisition de la marche, mais sans atteinte du système nerveux central [7]. Une réduction de la glycosylation de l'α-dystroglycane a été détectée en immunomarquage sur biopsie musculaire et en western blot. Peu après, des mutations du gène *FKRP* furent associées à une forme de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD-R9) associée à une atteinte cardiaque mais sans atteinte structurale au niveau cérébral [1]. Dans cette forme, la glycosylation de l'α-dystroglycane était moins réduite que dans les cas de MDC1C, ce qui concorde avec une expression phénotypique musculaire plus bénigne. Cette forme de LGMD s'est avérée être une des formes les plus

fréquentes de LGMD en Europe, du fait d'une mutation fondatrice (c.826C >A ; p.(Leu276Ile)) dont la fréquence allélique est de ~1/400. Cette mutation est particulièrement fréquente en Europe du nord où la prévalence de la LGMD-R9 se situerait autour de 1/54 000 d'après une étude conduite au Danemark et en Norvège [8].

Des mutations du gène *FKRP* ont été également détectées chez des patients présentant un tableau de dystrophie musculaire congénitale associée à un retard mental et à des anomalies structurales du système nerveux central telles que des dysplasies du cortex cérébral et/ou des kystes cérébelleux [9], ainsi que chez des patients ayant des anomalies corticales plus sévères encore et des malformations oculaires comparables à celles décrites dans les syndromes de Walker Warburg (WWS) et du « Muscle-Eye-Brain disease » (MEB) [10].

Présentation clinique de la dystrophie musculaire des ceintures de type R9

L'éventail clinique de la myopathie des ceintures liée à des mutations du gène *FKRP* est très étendu, allant de formes sévères évoquant une dystrophie musculaire de Duchenne (Duchenne-like), avec une progression rapide du déficit moteur et perte de la marche à l'adolescence, jusqu'à des formes plus bénignes avec conservation de la marche, et y compris des tableaux d'hyperCKémie asymptomatique [2, 11]. Il existerait aussi un certain degré de variabilité intrafamiliale.

L'âge des premiers symptômes s'étend de la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. Le plus souvent, toutefois, la maladie débute dans la deuxième décennie avec des difficultés liées à une faiblesse musculaire proximale, notamment aux membres inférieurs, avec une démarche dandinante et des difficultés pour la montée des escaliers. Dans une étude compilant les données de trente-huit patients, un tiers d'entre eux rapportaient des symptômes apparus dans l'enfance sous la forme d'une marche digitigrade ou de difficultés pour courir et/ou faire du sport [2].

Dans deux tiers des cas, les patients présentent des crampes et des myalgies à l'effort, notamment aux mollets, ainsi que des épisodes de myoglobinurie dans un tiers des cas [12,13]. Par ailleurs, lors d'épisodes fébriles, les patients peuvent présenter une aggravation brutale, mais réversible, de la faiblesse motrice sur une durée pouvant varier de quelques jours à plus d'un mois. Lors de ces épisodes, l'augmentation du taux des CPK peut être très importante [13].

Typiquement, le phénotype clinique de la LGMD-R9 se caractérise par une faiblesse proximale des ceintures

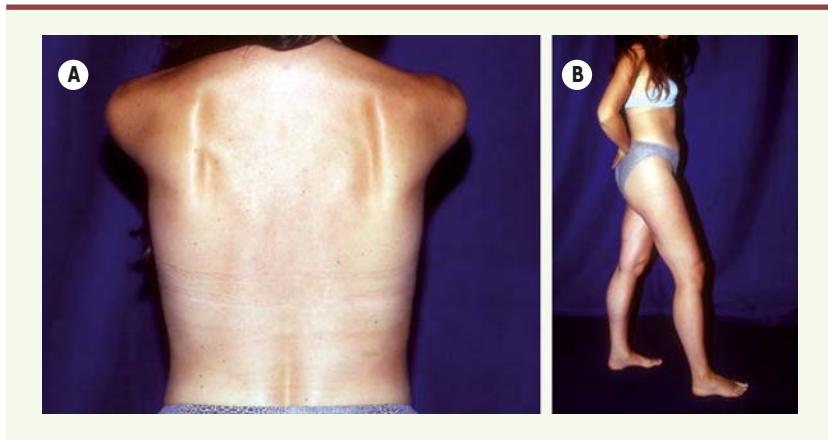


Figure 2. Phénotype typique de LGMD-R9. On observe un décollement des omoplates (A), ainsi qu'une hypertrophie des mollets (B) chez une patiente encore capable de marcher malgré un déficit musculaire modéré à prédominance proximale.

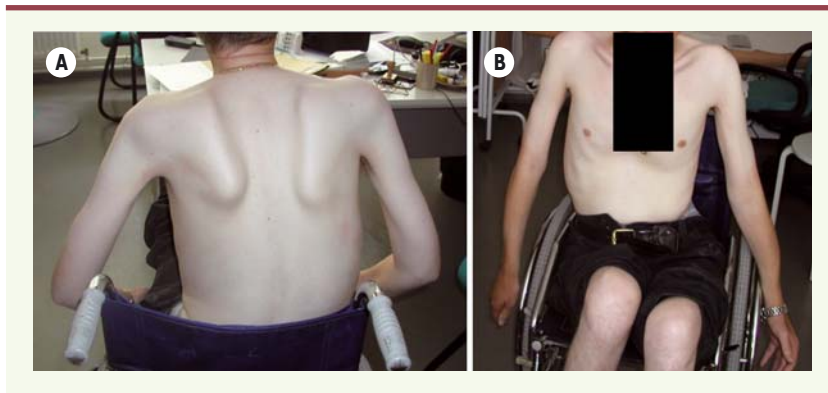


Figure 3. Phénotype Duchenne-like. On note le décollement des omoplates (A) ainsi qu'une amyotrophie des membres supérieurs à prédominance proximale. Le déficit moteur a conduit à une perte de la marche (B).

avec une relative préservation de la force distale (Figure 2). L'atteinte prédomine initialement aux membres inférieurs, avec une atteinte des psoas, des adducteurs de hanche et des quadriceps. Aux membres supérieurs, on observe souvent un décollement des omoplates. Le déficit prédomine sur les muscles de la ceinture scapulaire ainsi que sur les triceps et les biceps brachiaux [2, 14, 15]. Les formes plus sévères avec un tableau Duchenne-like peuvent avoir aussi une atteinte prédominant initialement aux membres supérieurs [14]. L'âge de début dans ces formes est plus précoce avec une perte de la marche notée au cours des premières décennies de la vie (Figure 3).

Les patients présentent classiquement une hypertrophie des mollets et parfois de la langue [2, 14]. En général, les rétractions musculotendineuses ne sont ni fréquentes ni au premier plan, mais certains patients avec un phénotype plus sévère peuvent avoir des rétractions marquées, notamment aux membres inférieurs. La présence d'une lordose lombaire est possible, tandis que la scoliose et/ou la rigidité spinale sont rares.

L'atteinte respiratoire est présente chez environ 50 % des patients, et peut survenir alors qu'ils sont encore en capacité de marcher. Une ventilation nocturne non-invasive est nécessaire dans 25 à 50 % des

patients [2, 11]. L'atteinte diaphragmatique est précoce avec une diminution de la capacité vitale (CVF) en décubitus de plus de 10 % par rapport à la mesure en position assise. Il est souhaitable d'examiner la CVF dans les deux positions lors des épreuves fonctionnelles respiratoires.

L'atteinte cardiaque fait aussi partie de la maladie. Elle est présente chez 30 à 55 % des patients selon les séries [11, 12] et conditionne largement le pronostic vital. Elle se traduit le plus souvent par la présence d'une cardiomyopathie dilatée. L'échographie cardiaque montre habituellement des défauts de contractilité ainsi qu'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Récemment, une étude longitudinale évaluant la fonction cardiaque chez ces patients a montré une diminution de 0 à 4 % par an de la FEVG [17].

L'IRM cardiaque montre souvent une fibrose ainsi qu'une dégénérescence graisseuse du myocarde associées à la diminution de la fonction contractile et du volume du ventricule gauche [18]. Cet examen apparaît plus sensible pour détecter des anomalies cardiaques comparativement aux explorations conventionnelles (ECG et échocardiogramme). Il n'existe pas de corrélation entre l'atteinte cardiaque et la gravité du déficit musculaire [12, 18]. Par conséquent, la surveillance cardiaque doit être systématique et régulière chez ces patients.

Diagnostic et explorations complémentaires

Le diagnostic repose sur la combinaison des signes cliniques, de la biopsie musculaire, de l'imagerie musculaire et de l'analyse génétique.

Le taux sérique de CPK est élevé et peut atteindre jusqu'à dix fois la limite supérieure de la normale. La biopsie musculaire (Figure 4) montre des lésions compatibles avec un processus dystrophique telles que des fibres arrondies, de taille inégale, ou des fibres

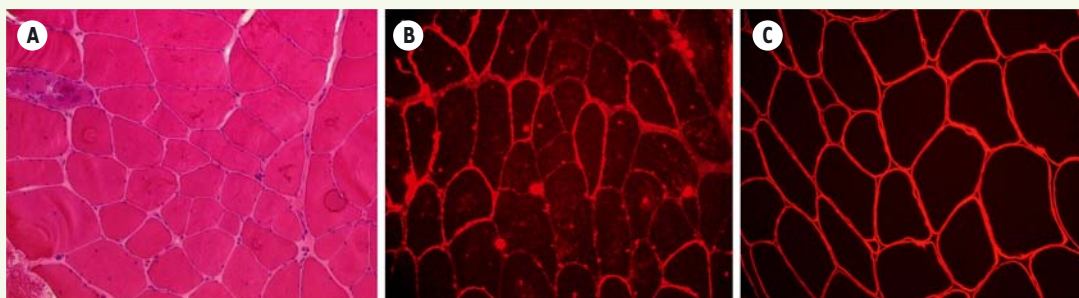


Figure 4. Biopsie musculaire. On observe un aspect dystrophique des fibres musculaires caractérisé par une variation de taille des fibres et une augmentation du tissu conjonctif en H&E (A). Réduction de l'immunomarquage de l' α -dystroglycane (B) alors que celui du β -dystroglycane est normal.

en nécrose et en régénération. En immunomarquage, on observe une réduction de la glycosylation de l' α -dystroglycane, confirmée par immunoblot. En revanche, il n'existe pas de corrélation stricte entre la sévérité de l'atteinte clinique et la réduction du signal de la FKRP en immunomarquage ou en immunoblot. On peut également objectiver une réduction secondaire du marquage des chaînes $\alpha 2$ et $\beta 1$ de la laminine-211, alors que le marquage de la dystrophine est généralement normal par ailleurs.

L'IRM musculaire des membres inférieurs montre typiquement des anomalies de signal, une atrophie et une infiltration graisseuse des muscles proximaux tels que l'iliopsoas, les adducteurs et les grands fessiers, ainsi que le vaste médial du quadriceps avec une relative conservation des muscles de la loge antérieure des cuisses, du gracilis et du sartorius [19].

L'analyse génétique confirme le diagnostic, soit directement par séquençage du gène *FKRP* par la méthode Sanger, soit le plus souvent aujourd'hui, par séquençage à haut débit de type NGS (*Next Generation Sequencing*) d'un panel de gènes connus (19 à ce jour) pouvant être impliqués dans la glycosylation de l' α -dystroglycane : *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *DAG1*, *DOLK*, *DPM1*, *DPM2*, *DPM3*, *FKRP*, *FKTN*, *GMPPB*, *ISPD (CRPPA)*, *LARGE*, *POMGNT1*, *POMGNT2 (GTDC2)*, *POMK*, *POMT1*, *POMT2*, *TMEM5-RXYLT1*, *INPP5K (Figure 5)*.

Comme évoqué précédemment, le défaut génétique le plus fréquemment rencontré est la mutation c.826C>A qui conduit à un changement d'acide aminé (isoleucine à la place de leucine) en position 276. Les patients homozygotes pour ce variant présentent typiquement un phénotype de dystrophie des ceintures (LGMD) ou des formes encore moins sévères (hyperCKémie chronique). Ce variant n'est jamais associé à des formes congénitales graves, qu'il s'agisse d'un syndrome de WWS ou d'un syndrome MEB. En revanche, les patients porteurs de ce variant à l'état hétérozygote, en association avec un autre variant pathologique du même gène, peuvent présenter un phénotype plus sévère, de type Duchenne-like, avec un début dans la première décennie, une perte de la marche à l'adolescence voire plus tôt, et la nécessité d'une assistance ventilatoire précoce.

Perspectives thérapeutiques

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique de cette forme de dystrophie musculaire des ceintures. Le traitement symptomatique est basé sur une approche pluri-disciplinaire impliquant, notamment, une surveillance cardiaque et respiratoire régulière. L'atteinte cardiaque conditionnant souvent le pronostic vital, il est impératif de mettre en place, le moment venu, un traitement pharmacologique au long cours comportant au minimum un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, à l'instar de ce qui est recommandé pour la prise en charge de la cardiomyopathie de la dystrophie musculaire de Duchenne. La détection précoce d'une insuffisance respiratoire est capitale et peut conduire à la mise en place d'une ventilation non-invasive. La prise en charge rééducative enfin, peut améliorer les capacités fonctionnelles résiduelles des patients.

La LGMD-R9 est une affection autosomique récessive. Il en découle une perte de fonction de la protéine FKRP. Une approche thérapeutique par remplacement de gène est donc adaptée dans ce cas précis. A ce jour, cette stratégie pour les maladies neuromusculaires repose sur un transfert de gène médié par des vecteurs dérivés du virus AAV. Malgré les défis et les revers historiques qu'elle a connus, la thérapie génique médiée par l'AAV reste l'approche la plus prometteuse pour l'administration des gènes de pathologies neuromusculaires et ce pour plusieurs raisons : absence de pathogénicité et d'intégration génomique de l'AAV, faible réponse immunitaire induite comparée à d'autres vecteurs, capacité élevée à transduire des cellules musculaires, qu'elles soient en division ou non. Il existe des exemples récents de développement clinique réussi ayant conduit à des autorisations de mise sur le marché aux États-Unis et/ou en Europe, comme

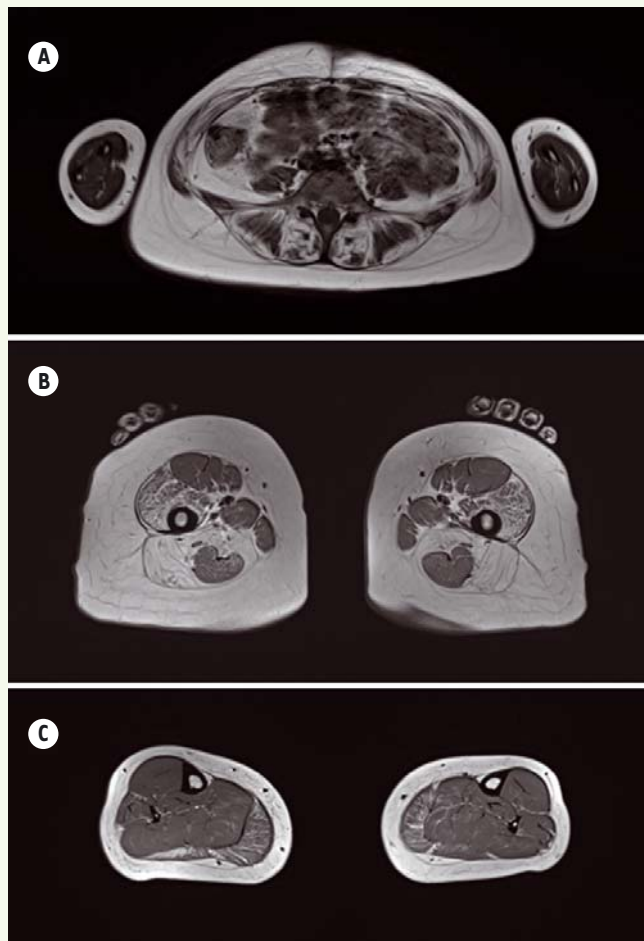


Figure 5. IRM musculaire. On observe une atrophie graisseuse des muscles paravertébraux (A). Au niveau des cuisses, il existe une atteinte prédominante sur les muscles de la loge postérieure des cuisses avec préservation des muscles gracilis et sartorius (B). Aux jambes, on note une atrophie graisseuse modérée des muscles gastrocnémiens (C).

le voretigène néparavec (Luxturna®) et l'onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®). Plusieurs études cliniques destinées à évaluer l'administration systémique de virus AAV sont également en cours chez des patients atteints d'autres maladies neuromusculaires telles que la dystrophie musculaire de Duchenne (NCT04240314, NCT03362502, NCT03368742, NCT03375164), la LGMD-R4 (NCT03652259), la myopathie myotubulaire liée à l'X (NCT03199469) et l'amyotrophie spinale infantile (NCT03461289, NCT03505099, NCT03837184).

La preuve de principe de l'efficacité du transfert du gène *FKRP* médié par un AAV afin de restaurer le phénotype de la souris déficiente en *FKRP* a été rapportée dans plusieurs études dont celle de l'équipe de Généthon [20-24]. Après avoir généré un modèle animal portant la mutation c.826C>A, cette dernière a administré par voie systémique un vecteur AAV portant la séquence codante du gène *FKRP* sous la dépendance transcriptionnelle d'un promoteur musculaire. Les résultats ont abouti à une expression du transgène dose-dépendante tant au niveau de l'ARN messager qu'au

niveau protéique. Une correction des défauts de glycosylation de l' α -dystroglycane, et en conséquence une augmentation de sa capacité de liaison à la laminine-211, ont pu être démontrées. Ces effets moléculaires ont permis une correction de la pathologie observée sur coupes histologiques de muscle ainsi qu'une restauration de la force [22]. Dans l'ensemble, ces données constituent des arguments en faveur de l'utilisation du transfert du gène *FKRP* médié par l'AAV comme approche thérapeutique de la LGMD-R9. Le laboratoire Généthon se prépare activement dans la perspective d'un essai clinique à court/moyen terme. Le chemin vers un tel essai reste toutefois complexe : il comprend pour la partie préclinique une étape éventuelle d'amélioration du vecteur, la détermination de la dose minimale efficace par le biais d'études chez l'animal, et des études réglementaires de toxicité et de biodistribution. Pour la partie production, il faut mettre au point des méthodes industrielles respectant les normes GMP (*Good Manufacturing Practices*), une procédure de contrôle-qualité et une production des lots cliniques qui se fait dans des unités dédiées. Pour ce qui concerne le développement clinique, la préparation et soumission du dossier aux agences est en cours. Grâce à une collaboration internationale, une étude prospective d'histoire naturelle est en cours d'achèvement en Europe (GNT-015-FKRP). Elle implique des centres danois, allemands, anglais et français. En France, l'étude est coordonnée par le Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France à l'Institut de myologie (Paris). Le but de cette étude est de caractériser l'évolution et l'histoire naturelle de la LGMD-R9 ainsi que d'identifier des marqueurs cliniques, fonctionnels et d'imagerie qui pourraient garantir le succès à venir des essais thérapeutiques.

En parallèle aux approches de thérapie génique, des études précliniques suggèrent que le ribitol, un pentose alcool retrouvé dans des composés naturels, pourrait avoir des vertus thérapeutiques. La *FKRP* est une enzyme participant à la biosynthèse de la chaîne glycanique de l' α -DG en catalysant l'addition de ribitol-5-phosphate sur la chaîne du glycan O-mannosyl précédemment formée sous l'action des enzymes POMT1/POMT2, POMGNT2, B3GALNT2 et POMK [25]. Le substrat de cette réaction est le cytidine di-phosphate, (CDP)-ribitol, qui est synthétisé par la protéine isoprenoid synthase (ISPD) [26]. Il a été montré que l'administration orale de ribitol conduisait à une augmentation de synthèse de CDP-ribitol et restaurait à un niveau thérapeutique la glycosylation de l' α -dystroglycane dans un modèle murin de *FKRP* portant une mutation faux-sens [27]. Le mécanisme sous-tendant cet effet positif est de compenser par un excès de substrat la diminution de la fonction de la *FKRP* mutée, la condition étant *de facto* que les mutations n'aient pas



aboli entièrement la fonction enzymatique ou la possibilité d'attachement du substrat à la chaîne glycanique. En prélude à un passage chez des patients atteints de LGMD-R9, un essai de phase I sur volontaires sains, sponsorisé par ML Bio Solutions, a débuté cette année pour évaluer la sécurité et la dose optimale après administration orale de ce produit. En conclusion, l'ensemble de ces travaux permet d'espérer que dans un futur proche des solutions thérapeutiques pourront être mises à disposition des patients présentant une LGMD-R9. ♦

SUMMARY

Limb-Girdle Muscular Dystrophy type R9 linked to the FKR gene: state of the art and therapeutic perspectives

Mutations in the *FKRP* gene encoding the fukutin-related protein (FKRP) cause a wide spectrum of myopathies, ranging from severe forms of congenital muscular dystrophies associated with structural abnormalities of the central nervous system, to exertional myalgia or asymptomatic hyperCKemia, and to a form of limb girdle muscular dystrophy, LGMD-R9, (ex-LGMD-2I). LGMD-R9 is characterized by a proximal girdle deficit predominantly in the lower limbs to start with, with respiratory and cardiac damage that may affect the vital prognosis. Serum CK levels are markedly elevated and, on muscle biopsy, is detected a dystrophic formula associated with a reduction in the glycosylation of α -dystroglycan by immunostains and immunoblotting. Muscle MRI typically shows damage to proximal muscles (iliopsoas, adductors, gluteus maximus, quadriceps) with relative preservation of the muscles of the anterior compartment of the thighs (gracilis and sartorius). Genetic analysis, by specific sequencing of the *FKRP* gene or of a panel grouping together all the genes involved in the glycosylation of α -dystroglycan, or a larger panel of genes, generally confirms the diagnosis, the most frequent mutation being the missense p.(Leu276Ile). Currently, treatment of LGMD-R9 is symptomatic, requiring a multidisciplinary approach. A prospective study of the natural history of the disease is currently underway in Europe (GNT-015-FKRP). New therapeutic approaches are envisaged, such as gene therapy mediated by vectors derived from the adeno-associated virus (AAV). This is effective in animal models, allowing correction of defects in the glycosylation of alpha-dystroglycan and an increase in its binding capacity to the extracellular matrix. At the same time, preclinical studies have shown, in an animal model, the efficacy of ribitol, an alcohol pentose found in natural compounds, which has led to a phase I trial whose clinical development is underway. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 21 as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 2851-9.
2. Poppe M, Cree L, Bourke J, et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 21. *Neurology* 2003 ; 60 : 1246-51.
3. Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, et al. A Dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011 ; 34464 : 939-46.
4. Alhamidi M, Kjeldsen Buvang E, et al. Fukutin-related protein resides in the Golgi cisternae of skeletal muscle fibres and forms disulfide-linked homodimers via an N-terminal interaction. *PLoS One* 2011 ; 6.
5. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998 ; 394 : 388-392.
6. Muntoni F, Torelli S, Wells DJ, et al. Muscular dystrophies due to glycosylation defects. *Curr Opin Neurol* 2011 ; 24 : 437-42.
7. Brockington M, Blake DJ, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin α 2 deficiency and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1198-209.
8. Stensland E, Lindal S, Jonsrud C, et al. Prevalence, mutation spectrum and phenotypic variability in Norwegian patients with limb girdle muscular dystrophy 21. *Neuromuscul Disord* 2011 ; 21 : 41-6.
9. Topaloglu H, Brockington M, Yuva Y, et al. FKR gene mutations cause congenital muscular dystrophy, mental retardation, and cerebellar cysts. *Neurology* 2003 ; 60 : 988-92.
10. Beltran-Valero de Bernabé D, Voit T, Longman C, et al. Mutations in the FKR gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41.
11. Poppe M, Bourke J, Eagle M, et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 21. *Ann Neurol* 2004 ; 56 : 738-41.
12. Sveen ML, Schwartz M, Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 21 in Denmark. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 808-15.
13. Carlson CR, McGaughey SD, Eskuri JM, et al. Illness-associated muscle weakness in dystroglycanopathies. *Neurology* 2017 ; 89 : 2374-80.
14. Mercuri E, Brockington M, Straub V, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations in the fukutin-related protein gene. *Ann Neurol* 2003 ; 53 : 537-42.
15. Bourteel H, Vermersch P, Cuisset JM, et al. Clinical and mutational spectrum of limb-girdle muscular dystrophy type 21 in 11 French patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 1405-08.7.
16. Petri H, Sveen ML, Thune JJ, et al. Progression of cardiac involvement in patients with limb-girdle type 2 and Becker muscular dystrophies: a 9-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2015 ; 182 : 403-11.
17. Wahbi K, Meune C, Hammouda EH, et al. Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 21 patients: an echography, Holter ECG and magnetic resonance imaging study. *Neuromuscul Disord* 2008 ; 18 : 650-5.
18. Willis TA, Hollingsworth KG, Coombs A, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in limb-girdle muscular dystrophy 21: a multinational cross-sectional study. *PLoS One* 2014 ; 9.
19. Xu L, Lu PJ, Wang CH, et al. Adeno-associated virus 9 mediated FKR gene therapy restores functional glycosylation of α -dystroglycan and improves muscle functions. *Mol Ther* 2013 ; 21 : 1832-40.
20. Qiao C, Wang CH, Zhao C, et al. Muscle and heart function restoration in a limb girdle muscular dystrophy 21 (LGMD21) mouse model by systemic FKR gene delivery. *Mol Ther* 2014 ; 22 : 1890-9.
21. Gicquel E, Maizonnier N, Foltz SJ, et al. AAV-mediated transfer of FKR shows therapeutic efficacy in a murine model but requires control of gene expression. *Hum Mol Genet* 2017 ; 26 : 1952-65.
22. Vannoy CH, Xiao W, Lu P, et al. Efficacy of gene therapy is dependent on disease progression in dystrophic mice with mutations in the FKR gene. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017 ; 5 : 31-42.
23. Vannoy CH, Leroy V, Lu QL. Dose-dependent effects of fkr gene-replacement therapy on functional rescue and longevity in dystrophic mice. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018 ; 11 : 106-20.
24. Kawanaga M, Kobayashi K, Tajiri M, et al. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Reports* 2016 ; 14 : 2209-23.
25. Gerin I, Ury B, Breloy I, et al. ISPD produces CDP-ribitol used by FKTN and FKR to transfer ribitol phosphate onto α -dystroglycan. *Nat Commun* 2016 ; 7.
26. Cataldi MP, Lu P, Blaesus A, et al. Ribitol restores functionally glycosylated α -dystroglycan and improves muscle function in dystrophic FKR-mutant mice. *Nat Commun* 2018 ; 9.
27. Barresi R, Campbell KP. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. *J Cell Sci.* 2006 ; 119 : 199-207.

TIRÉS À PART

T. Stojkovic

> Les enfants atteints de maladies neuromusculaires nécessitent parfois une assistance ventilatoire au long cours. Parmi les techniques employées, la ventilation sur trachéotomie reste par définition invasive et à même de mettre en péril l'intégration scolaire du jeune malade. <

Trachéotomie chez les enfants atteints de maladies neuromusculaires et scolarisation en milieu ordinaire Sont-elles compatibles ?

Laure Bonraisin¹, Cécile Destremaut¹,
Emmanuelle Lagrue¹⁻³

Les maladies neuromusculaires sont responsables d'une faiblesse musculaire pouvant nécessiter, le cas échéant, une assistance ventilatoire au long cours [1-5]. Beaucoup d'entre elles concernent des enfants d'âge scolaire. Quand elle s'avère nécessaire, la ventilation dite non invasive (VNI) est généralement la technique proposée en première intention [6]. La VNI peut toutefois s'avérer insuffisante, notamment en cas d'évolution péjorative de la maladie, et un recours à la ventilation invasive sur trachéotomie est alors à envisager [3, 6-10].

Les enfants atteints de maladie neuromusculaire ont le plus souvent des fonctions cognitives préservées. Le maintien d'une scolarité est donc primordial pour eux. Leur scolarisation en milieu scolaire « classique », aussi dit ordinaire, est à privilégier : classes « ordinaires », ou classes spécialisées comme les ULIS (Unité Localisée pour l'Insertion Scolaire) ou les SEGPA (Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté). La trachéotomie reste un geste par définition invasif et elle peut peser/impacter significativement sur la vie scolaire de l'enfant. Les élèves ayant subi une trachéotomie doivent être accompagnés durant les temps scolaires et périscolaires par une personne ayant été formée aux aspirations endotrachéales (décret n° 99-426 du 27 mai 1999). Dans le cadre de l'école, les accompagnants sont des AESH (Accompagnant d'Élèves en Situation de Handicap). Peu d'études ont évalué le retentissement de la ventilation invasive sur la scolarisation de l'enfant et les besoins spécifiques pour les aides mises en place durant les temps scolaires et périscolaires.

L'objectif principal de ce travail était de présenter un état des lieux de la scolarisation en milieu ordinaire des



© AFM-Téléthon (Christophe Hargoues)

¹CHRU Tours, Neuropédiatrie et Handicaps, Tours, France.

²Université François Rabelais de Tours, France.

³Inserm U1253, Tours, France.
Emmanuelle.lagrue@inserm.fr

enfants trachéotomisés pour cause d'insuffisance respiratoire d'origine neuromusculaire. L'objectif secondaire était, face aux échecs de scolarisation rencontrés, d'en comprendre les raisons, afin de tenter de déterminer si ces échecs étaient bien en lien avec la trachéotomie elle-même.

Matériel et méthodes

Une étude épidémiologique observationnelle, descriptive et multicentrique, a été réalisée en France entre septembre 2018 et février 2019. L'enfant était inclus dans l'étude s'il avait dû être trachéotomisé dans un contexte d'insuffisance respiratoire de cause neuromusculaire et s'il était ou avait été scolarisé en milieu scolaire « classique » (classes ordinaires, ULIS, SEGPA). Afin de confronter les points de vue de personnes du milieu médical (Centres de compétence et de référence neuromusculaires [CR]), et associatif (Services régionaux de l'AFM-Téléthon [SR-AFM]), ainsi que de l'Éducation Nationale (médecins conseillers techniques des académies) [CTA], nous avons réalisé deux questionnaires : l'un était destiné aux CTA, l'autre aux CR et SR-AFM. Celui destiné aux CTA portait sur la formation des accompagnants, les



gestes médicaux autorisés, les personnes susceptibles de pallier l'absence éventuelle d'AESH, le vécu des accompagnants de ces enfants, les modalités de suivi de la scolarisation et les raisons éventuelles de son échec. Le questionnaire destiné aux CR et SR-AFM portait sur le nombre d'enfants porteurs d'une trachéotomie pour cause de maladie neuromusculaire, les raisons du choix de la trachéotomie, le nombre d'enfants trachéotomisés et scolarisés en milieu scolaire « classique », le nombre d'enfants trachéotomisés ayant une AESH et les solutions pour pallier son absence, le recensement des échecs de scolarisation, leurs raisons et les solutions alternatives éventuellement mises en place, et enfin l'avis de ces professionnels concernant la trachéotomie comme éventuel frein à la scolarisation de ces enfants.

Résultats

Questionnaire destiné aux CTA

Sur les 30 médecins-conseillers techniques des académies contactés sur l'ensemble du territoire français, 14 (46,7 %) ont répondu. Le nombre d'enfants trachéotomisés (toutes pathologies neuromusculaires confondues) et scolarisés variait de 0 à 5 par académie soient 16 enfants au total pour l'ensemble des 14 académies ayant répondu. Des différences notables au niveau inter et intra-régional ont été relevées dans la formation des AESH. Dans certaines académies, la formation était assurée par des Instituts de Formation en Soins Infirmiers. Dans d'autres, elle était assurée par la Croix-Rouge. Pour certaines, les AESH faisaient un stage dans un service de soins, associé ou non à une formation théorique complémentaire. L'académie de Lyon faisait appel à une association de soins à domicile et d'assistance médicoteknique. Dans les académies de Montpellier et de Clermont-Ferrand, les AESH n'avaient pas reçu de formation spécifique. Sur le plan intra régional, on observait que dans l'académie de Rennes, une formation spécifique était prévue dans un département et inexistante dans l'autre.

Gestes réalisés par l'AESH. Dans les académies où elles avaient reçu une formation spécifique, les AESH étaient autorisées à réaliser des aspirations endotrachéales, à l'exception des Côtes-d'Armor (alors même que ce geste était autorisé dans le Finistère, au sein de la même académie). L'académie de Clermont-Ferrand n'autorisait pas ses AESH à pratiquer ces gestes car elles n'avaient pas reçu de formation appropriée. Le choix opposé avait été fait par l'académie de Montpellier (gestes autorisés malgré l'absence de formation).

Allocation d'AESH. Parmi les académies ayant déclaré accueillir au moins un enfant trachéotomisé atteint de maladie neuromusculaire, les académies d'Amiens, Clermont-Ferrand et Lyon avaient fait le choix de la notification systématique d'une AESH, à la différence des académies de Dijon, Montpellier, Orléans-Tours et Rennes où cela n'était pas systématique.

Ressenti des AESH. Les académies de Bordeaux, Dijon, Montpellier et Rennes évoquaient des retours d'expérience assez négatifs des AESH, à la différence des académies de Lyon et Paris pour lesquelles les AESH n'avaient pas d'inquiétude majeure quant à la prise en charge de ces enfants.

Suivi de ces enfants. Dans toutes les académies, il y avait un suivi de ces enfants par une Équipe de Suivi de Scolarisation (ESS) et ce de manière annuelle.

Raisons des échecs de scolarisation. Pour l'académie de Dijon, les échecs étaient dus à la fois à des causes logistiques (éloignement trop important entre le domicile de l'enfant et l'école) et médicales (lourdeur de prise en charge pour l'AESH, absence d'AESH liée à des problèmes de formation et à la précarité économique de certaines d'entre elles). Les raisons des échecs étaient exclusivement médicales pour les académies de Bordeaux, Montpellier, Orléans-Tours et Rennes.

Questionnaire destiné aux CR/SR-AFM

Sur 26 CR et 19 SR-AFM contactés, 33 (73,3 %) ont répondu. Cent-six enfants ont pu être recensés. Le nombre moyen d'enfants connus par CR ou SR-AFM était de $3,21 \pm 2,9$. Nous avons constitué 2 groupes : le groupe A « > 1 enfant ayant une trachéotomie/département » et le groupe B « ≤ 1 enfant ayant une trachéotomie/département ».

Les résultats du questionnaire figurent dans le *Tableau 1*. Dans le groupe A, les échecs de scolarisation étaient médicaux (soins trop lourds pour l'AESH) pour 6 CR/SR-AFM (100 %) et logistiques (distance importante domicile-école) pour 4 CR/SR-AFM (66,7 %). Dans le groupe B, les échecs de scolarisation étaient médicaux pour 5 CR /SR-AFM (62,5 %) et logistiques pour 4 (50 %) CR/SR-AFM. Parmi ces quatre échecs logistiques dans le groupe B, trois étaient primitivement scolaires, par refus de l'Éducation Nationale de scolariser l'enfant (*Figure 1*).

Discussion

Cette étude, réalisée à l'échelle nationale, avait pour but de réfléchir aux conséquences sur la scolarisation en milieu scolaire ordinaire de la pratique d'une trachéotomie en contexte d'insuffisance respiratoire secondaire à une MNM.

Certains éléments pointent vers le fait que la trachéotomie constitue un frein à la scolarisation de ces enfants. La présence d'une AESH pour accompagner ces enfants est pourtant un facteur majeur de réussite pour leur intégration à l'école. L'absence de mise en place systématique d'un accompagnant (pour les aspirations endotrachéales notamment) a donc des conséquences délétères importantes, avec un risque élevé d'échec scolaire. En comparaison avec d'autres enfants (ayant une AESH pour un trouble déficitaire de l'attention par exemple), ce risque est aggravé par la lourdeur du handicap moteur et par l'absence partielle d'autonomie. Il

	TOTAL (N = 31 CR/ SRAFM)†	Selon le nombre d'enfants par départements couverts par le CR/SR-AFM		
		Groupe A (N = 12)	Groupe B (N = 19)†	P
Nombre d'enfants trachéotomisés suivis par les CR/SR-AFM ¹	106	60	46	-
Nombre d'enfants (N, %) :				
Scolarisés en milieu scolaire ordinaire	61 (58,1 %)²	34 (56,7%)	27 (60,0%)³	0,73
Dans un niveau adapté	55 (52,4%)²	31 (51,7 %)	24 (53,3%)³	0,87
Avec présence d'une AESH	53 (50,5%)²	27 (45,0 %)	26 (57,8%)³	0,19
Personne suppléant l'AESH en son absence selon les CR/SR-AFM (N, %)*				
Parent	7 (22,6 %)	4 (33,3%)	3 (15,8%)	
Infirmier/éducateur	3 (9,7%)	2 (16,7%)	1 (5,3%)	0,58
Aucune personne suppléante	3 (9,7%)	1 (8,3%)	2 (10,5%)	
NR	19 (61,3%)	6 (50,0%)	13 (68,4%)	
Antécédents d'enfants en échec de scolarisation en milieu ordinaire en lien avec la trachéotomie selon les CR/SR-AFM (N, %)	14 (45,2 %)	6 (50,0 %)	8 (42,1 %)	0,76
Nombre d'enfants concernés (N, %)	16 (50,0 %)⁴	4 (33,3%)⁵	12 (60,0%)⁶	0,27
Solution appliquée face à l'échec selon les CR/SR-AFM (N, %)*				
Scolarisation à domicile	9 (64,3 %)	5 (83,3%)	4 (50,0%)	
Scolarisation en IEM	3 (21,4 %)	1 (16,7%)	2 (25,0%)	0,83
Rééducation/SSR	6 (42,9 %)	2 (33,3%)	4 (50,0%)	
NR	1 (7,1 %)	0	1 (12,5%)	
NR	1 (3,2 %)	0	1 (5,3%)	
Trachéotomie constituant un frein à la scolarisation selon les CR/SR-AFM (N %)	18 (58,1 %)	5 (41,7 %)	13 (68,4 %)	0,14

Tableau I. Caractéristiques de la population totale (CR/ SR-AFM) et des groupes selon le nombre d'enfants trachéotomisés par département.

NR = Non renseigné.

*Résultats non exclusifs, un même centre / AFM a pu donner plusieurs réponses (questionnaire à choix multiples).

† Exclusion de 2 centres sans suivi d'enfant trachéotomisé.

¹Certains enfants peuvent avoir été comptabilisés 2 fois car suivis à la fois par le centre et par l'AFM de son lieu de résidence.

²Dénominateur « nombre d'enfants trachéotomisés » ramené à 105 (1 centre suivant 1 enfant n'ayant pas renseigné la question).

³Dénominateur « nombre d'enfants trachéotomisés » ramené à 45 (1 centre suivant 1 enfant n'ayant pas renseigné la question).

⁴Dénominateur « nombre d'enfants suivis par les centres ayant connu des échecs de scolarisation » de 55 ramené à 32 (3 centres ayant rencontré des échecs de scolarisation en milieu classique en lien avec la trachéotomie et suivant 23 enfants n'ayant pas renseigné la question).

⁵Dénominateur « nombre d'enfants suivis par les centres ayant connu des échecs de scolarisation » de 35 ramené à 12 (3 centres ayant rencontré des échecs de scolarisation en milieu classique en lien avec la trachéotomie et suivant 23 enfants n'ayant pas renseigné la question).

⁶Dénominateur « nombre d'enfants suivis par les centres ayant connus des échecs de scolarisation » de 20.

importe donc que l'augmentation des postes d'AESH soit une priorité de santé publique.

Cette enquête met également en évidence d'importantes disparités dans les pratiques selon les académies et les régions, et ce malgré une législation qui s'impose à tous.

Notre étude a toutefois des limites. Les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs. Il s'agit d'un travail portant sur une population de relative petite taille: un échantillon plus grand aurait possiblement permis d'améliorer la puissance de l'étude.

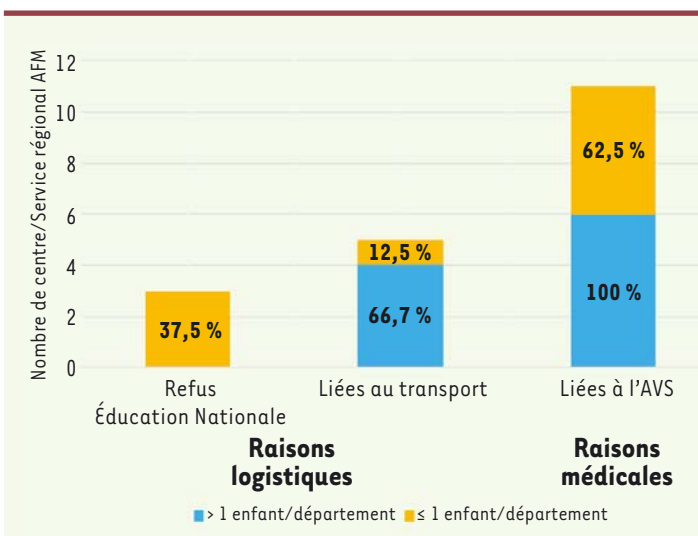


Figure 1. Causes d'échec de scolarisation en milieu classique liées à la trachéotomie (réponses par CR/SR-AFM).

Enfin, puisque la ventilation invasive sur trachéotomie semble bien avoir un impact négatif sur la scolarisation de ces enfants, des alternatives, comme par exemple la VNI avec utilisation d'un embout buccal (pipette) mériteraient d'être étudiées. Pour certains enfants ou adolescents, elles permettraient de surseoir à la trachéotomie et à ses conséquences collatérales négatives ♦

SUMMARY

Tracheotomy in children with neuromuscular diseases and regular schooling: are they compatible?

Ventilating a young patient via a tracheostomy remains an invasive method to tackle the respiratory compromise often observed in several neuromuscular disorders. This approach significantly impacts the schooling of these children. The authors have surveyed professionals dealing with education, care, or social support nationwide. Regional discrepancies in practices of schooling in such situations are noted. Tracheostomy seems a major factor of exclusion out of the ordinary schooling system. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

GLOSSAIRE

- AESH** : accompagnant d'élèves en situation de handicap
- CR/SR-AFM** : Centre de référence / Service régional AFM
- CTA** : conseiller technique des académies
- ESS** : équipe de suivi de scolarisation
- SEGPA** : section d'enseignement général et professionnel adapté
- SSR** : soins de suite et de réadaptation
- ULIS** : unité localisée pour l'insertion scolaire

RÉFÉRENCES

1. Boussaid G. *Impact of respiratory care in patients with neuromuscular disease*. Paris-Saclay : Thèse, 2016.
2. Han YJ, Park JD, Lee B, et al. Home mechanical ventilation childhood-onset hereditary neuromuscular diseases 13 years' experience at a single center in Korea. *PLoS One* 2015 ; 10 : 1-14.
3. Muir JF, Lamia B, Molano C, et al. Place de la trachéotomie au long cours dans l'insuffisance respiratoire chronique sévère à l'ère de la ventilation non invasive. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 994-1006.
4. Leger P, Paulus J. Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires, recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 1457-9.
5. Orlikowski D, Prigent H, Gonzales J, et al. Ventilation mécanique à domicile et au long cours des patients neuromusculaires (indication, mise en place et surveillance). *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 1021-30.
6. HAS et AFM. *Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires*. Recommandations de bonnes pratiques. HAS/AFM, 2006. www.has-sante.fr.
7. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018 ; 17 : 347-61.
8. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 2: Pulmonary and acute care, medications, supplements and immunizations, other organ systems and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 197-207.
9. Priou P, Trzepizur W, Meslier N, Gagnadoux F. Mise au point dans la prise en charge respiratoire des maladies neuromusculaires chroniques. *Rev Pneumol Clin* 2017 ; 73 : 316-22.
10. AFM-Téléthon. *Trachéotomie et maladies neuromusculaires*. Savoir et comprendre. AFM, 2007. www.afm-telethon.fr.

TIRÉS À PART

É. Lagrue

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

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr



> La philosophie confucéenne nous enseigne que la recherche de la vérité n'emprunte pas toujours un chemin rectiligne. L'observation clinique présentée ici l'illustre parfaitement. Il y est question d'un enfant souffrant d'une maladie neuromusculaire rare (en chinois, le mot myopathie se traduit par 渐冻人 soit « homme gelé ») chez qui fut suspecté un déficit en cristalline α B. Les auteurs profitent de l'occasion pour mettre le projecteur sur la Chine, ce grand pays qui n'a pas attendu Alain Peyrefitte pour s'éveiller ou, plus exactement, se réveiller. À la lumière de missions passées et récentes dans l'ex-Empire du Milieu, le point est fait sur les enjeux médico-scientifiques mais aussi sociétaux de ce pays en passe de devenir, peut-être, un géant dans le domaine des maladies neuromusculaires. <

L'Homme Gelé (渐冻人) et le déficit en cristalline α B

J. Andoni Urtizbera¹, Jean-Claude Kaplan²



© J. Andoni Urtizbera

¹Enseignant, Institut de Myologie, Paris, France.

²Ancien professeur émérite, Faculté de Médecine de Cochin, Paris, France.

Une observation très singulière

Un appel au secours

C'est en quelque sorte une bouteille à la mer qu'une maman chinoise désespérée a lancée depuis les rives du Huang-Pou à Shanghai en décembre 2018. Son message électronique envoyé aux quatre coins de la terre concernait son enfant gravement malade. Elle demandait au vu des résultats des études génétiques, et documents à l'appui, s'il existait la moindre chance de guérir son enfant atteint d'une maladie neuromusculaire grave, quel qu'en fût le prix. Manifestement instruite et bien renseignée, elle osait même parler de thérapie génique au motif que l'anomalie génétique aurait été formellement identifiée chez son fils. EURORDIS, l'alliance européenne des associations de patients atteints de maladies rares, destinataire du courrier, prêta attention à ce dernier et le partagea avec une administratrice de l'AFM-Téléthon, comme c'est l'habitude pour les requêtes complexes en provenance de pays situés en dehors de l'Union Européenne. Cette administratrice, Françoise Salama, connaissant nos liens anciens avec la Chine et ayant elle-même accueilli chez elle une jeune étudiante

chinoise atteinte de maladie de Charcot-Marie-Tooth, nous a transmis le message pour avis et conseils, avec le secret espoir que nous puissions rendre service à cette famille ou, à tout le moins, la guider dans sa quête.

À la lecture de l'histoire clinique, telle que retracée par la maman dans son premier courriel, et des documents médicaux – fort heureusement traduits en anglais – transmis subséquemment, nous étions quelque peu perplexes. Enfant unique d'un couple non consanguin sans antécédents particuliers, le petit Lu M. était né à terme après une grossesse et un accouchement sans histoire. Mais à l'âge de deux mois, le nourrisson, dont le développement initial n'avait apparemment pas inspiré d'inquiétude, s'est retrouvé en soins intensifs, intubé-ventilé, dans les suites d'une pneumonie sévère. Au décours, le nourrisson était resté très hypotonique, puis hypertonique, et surtout totalement dépendant de son assistance ventilatoire (Figure 1). La maman décrivait par ailleurs son enfant comme éveillé et réactif. Le diagnostic présomptif avancé par les médecins était celui de myopathie congénitale. Les examens paracliniques standards n'avaient pas apporté beaucoup d'éléments d'orientation (IRM cérébrale, EEG et échographie cardiaque étaient sans particularités). Les taux sériques de CPK oscillaient entre 500 et 1 000 UI/l. Le diagnostic d'amyotrophie spinale avait été écarté en biologie moléculaire, tout comme celui d'une dystrophie myotonique congénitale. Une biopsie musculaire avait été envisagée mais s'avérait très compliquée à organiser au vu du contexte local. Un EMG avait été dit myogène. Plus étonnants étaient les résultats du séquençage à haut débit d'un panel large de gènes de pathologies neuromusculaires : une mutation homozygote du gène *CRYAB*, y avait été identifiée et classée comme possiblement pathogène (classe 2),



les deux parents s'avérant tous les deux porteurs à l'état hétérozygote de ladite mutation. Les médecins de l'hôpital périphérique de Shanghai où était soigné l'enfant étaient très réservés quant au pronostic vital du fait, notamment, de la dépendance ventilatoire totale.

Des réticences à valider le diagnostic

Nous avons quelques réticences à valider ce diagnostic et ceci tenait surtout à ce que nous pensions savoir du gène *CRYAB*. Ce gène est bien connu pour faire partie des gènes impliqués dans les myopathies dites myofibrillaires [1-4]. Composé de trois exons, il code la cristalline α B, une protéine chaperone de type *heat-shock-protein* interagissant avec la desmine et intervenant dans le maintien de l'architecture des myofibrilles. Il s'agit d'une maladie neuromusculaire particulièrement rare ne concernant, à travers le monde, que quelques dizaines de patients à peine (OMIM 608810).

Des formes bien connues chez l'adulte bien qu'ultra-rares

En 1978, Michel Fardeau a rapporté une famille étendue de la région de Domfront dans l'Orne dans laquelle le phénotype clinique associait une myopathie avec surcharge en desmine débutant à l'âge adulte, des troubles de la déglutition, une cardiomyopathie hypertrophique et des opacités cristalliniennes, l'ensemble étant transmis de façon autosomique dominante. Les lésions histologiques étaient décrites comme une « *accumulation intra-sarcoplasmique d'un matériel granulo-filamentaire dense en microscopie électronique* » pour reprendre les termes exacts du titre de l'article publié dans la Revue Neurologique [5]. Le concept de myopathie myofibrillaire forgé par Andrew Engel à la Mayo Clinic ne faisait pas encore consensus pour décrire ces nouvelles entités ; il ne le deviendra que quelques années plus tard [6]. C'est précisément cette famille française qui, une fois écartée l'hypothèse d'une mutation du gène *DES* codant la desmine, a servi d'abord à la cartographie puis au clonage du gène *CRYAB* par Patrick Vicart en 1998 dans le cadre d'une collaboration entre l'équipe de Denise Paulin à Jussieu et celle de Michel Fardeau à l'Institut de Myologie [1]. Andrew Engel, quant à lui, confirma l'implication du gène *CRYAB* dans deux cas adultes sporadiques de myopathie sans cardiomyopathie ni cataracte [2]. Les cristallinopathies α B à expression musculaire ont semblé relever de l'anecdote pendant des années tant elles étaient exceptionnelles, surtout comparées aux autres formes de myopathie myofibrillaire impliquant d'autres gènes (les gènes *DES*, *ZASP*, *MYOT*, *FLNC*, *BAG3* pour ne citer que les plus fréquents).

Nous-mêmes connaissions le gène *CRYAB* pour avoir participé à la description, en 2012, de la deuxième famille française atteinte de ce type de myopathie myofibrillaire autosomique dominante liée au gène *CRYAB*, en collaboration avec des collègues de Nice et de Saint-Étienne [7]. Dans cette famille originaire d'Afrique du Nord, le tableau clinique était en tous points comparable à celui de la première famille étudiée dans l'Orne : atteinte de la musculature distale débutant à l'âge adulte, cataracte précoce, troubles de la déglutition, syndrome respiratoire restrictif, et cardiomyopathie. Là aussi, la mutation identifiée du gène *CRYAB* ségrégeait bien selon une hérédité autosomique dominante.



Figure 1. Le propositus, à l'âge de 6 mois, ventilé sur sonde oro-trachéale et alimenté artificiellement © J. Andoni Urtizbera.

Des doutes sur la validité des résultats

Dans ce contexte, et en première analyse, nous n'étions donc pas très enclins à admettre l'implication du gène *CRYAB* chez ce nourrisson shanghaien dont les signes musculaires étaient si précoces. Notre sentiment était qu'il devait sans doute y avoir une erreur quelque part... Restait à l'identifier. Outre l'incongruité clinique liée à l'âge des premiers symptômes musculaires, nous avions deux autres bonnes raisons d'exercer notre sens critique. Certains médecins chinois avaient, par le passé, déjà pris quelques libertés avec l'orthodoxie scientifique. En deuxième lieu, nous avions quelques interrogations sur les résultats de l'étude génétique (NGS pour *next-generation sequencing*). Dans notre expérience, en effet, le gène *CRYAB* fait partie des gènes, tout comme les gènes *FLNC* et *PLEC1* (eux aussi codant des protéines impliquées dans les myopathies myofibrillaires), au sein desquels des variants de signification inconnue (VSI, ou VUS pour *variants of unknown significance*) sont annotés en très grand nombre dans les bases de données. Tertio, si les laboratoires chinois de génétique étaient connus depuis longtemps pour leurs capacités hors du commun en matière de séquenceurs d'ADN, leurs interprétations des données ne jouissaient pas, sauf exception et jusqu'à une date récente, d'une réputation irréprochable.

Des compléments d'information

Pour en avoir le cœur net, nous avons demandé et obtenu des compléments d'informations concernant cet enfant. Des vidéos, des photographies cliniques



Figure 2. Les muscles du tronc sont le siège d'une rigidité résistant à la pression digitale (face postérieure) © J. Andoni Urtizbera.

la rigidité mais manquaient le stridor laryngé et la myotonie électriquement prouvée. Sans compter que pour cette dernière hypothèse, le NGS n'aurait pas manqué d'identifier une mutation dans le gène *SCN4A*, ce qui n'avait pas été le cas.

de bonne qualité, et le détail des examens complémentaires (dont le résultat du NGS) nous ont été transmis. En complément, nous avons pu nous arranger pour que Zhao Changbo, neurologue à l'hôpital Huashan de Shanghai et ancien élève de la *Summer School of Myology* de Paris (promotion 2005) puisse aller examiner l'enfant sur place, ce qui fut fait.

L'état clinique de l'enfant, alors âgé de six mois, tel qu'analysé par notre collègue, se résumait ainsi : hypomobilité globale respectant le visage, ventilation mécanique sur sonde d'intubation oro-trachéale, absence complète d'autonomie respiratoire, mimique faciale et oculomotricité conservées, absence de syndrome dysmorphique, bon niveau d'éveil, abolition des réflexes ostéo-tendineux mais sans fasciculations linguales associées, et absence de signes cutanés (pas de chéloïde ou de kératose folliculaire). Outre quelques rétractions musculotendineuses des membres inférieurs d'allure banale, l'attention de Zhao Chango avait été attirée par la rigidité musculaire prédominant au niveau du tronc et de la cage thoracique et pour laquelle il n'avait pas d'explication quant à son origine (Figure 2). Il n'y avait pas de myotonie ni cliniquement ni à l'EMG dont on rappelle qu'il ne montrait que quelques éléments myogènes dans le bilan initial.

De nombreux diagnostics différentiels

Nous avons alors passé en revue tous les diagnostics différentiels possibles. Au vu des taux modérément élevés de CPK dans les premiers mois, une dystrophie musculaire congénitale (DMC) restait encore plausible. Un déficit en collagène VI (de type Ullrich) semblait plus difficilement concevable au vu de la modestie du syndrome rétractile et de l'absence de signes cutanés. Une amyotrophie spinale atypique avec, par exemple, une délétion hétérozygote du gène *SMN1* associée à une mutation ponctuelle sur l'autre allèle *SMN1* aurait pu convenir mais était peu compatible avec les données cliniques (absence d'indices pour une atteinte de la corne antérieure). Un syndrome de Schwartz-Jampel, connu pour donner une contraction musculaire permanente pouvait être écarté au vu de la sévérité de l'atteinte respiratoire et de l'absence de syndrome dysmorphique au niveau du visage, et d'anomalies de type chondrodysplasique. Une canalopathie musculaire sodique précoce était proche sur le plan clinique du fait de

La littérature revisitée

Nous en étions là quand une analyse plus exhaustive des bases de données génétiques en ligne et de la littérature sur les cristallinopathies α B et nous a donné la clé de l'énigme. Une énigme qui n'en était d'ailleurs pas une : nos homologues chinois avaient parfaitement conclu au bon diagnostic étiologique même si manquaient les données de l'histologie musculaire ! Des formes précoces de cette forme de myopathie myofibrillaire avaient en effet déjà été rapportées. Qui plus est, la mutation homozygote du gène *CRYAB* trouvée chez cet enfant avait déjà été publiée chez des nourrissons de Shenzhen et de Dongguan (Figure 3), tous d'origine... chinoise, et étant phénotypiquement identiques. Tout était désormais très clair. Il avait suffi de se mettre à jour... et de refaire un peu de bibliographie.

Un éventail phénotypique plus large

Depuis la description princeps de l'implication du gène *CRYAB* dans une myopathie autosomique dominante de l'adulte, rares ont été les observations rapportées dans la littérature avec ce phénotype clinique et histologique au complet [2, 7-8]. En dehors de ces formes à expression musculaire, des formes familiales autosomiques dominantes de cataracte congénitale pure ont toutefois été rapportées [9, 10] tout comme des cas de cardiopathie familiale pure [11-13] ou des cas de myopathie isolée [14]. Des chercheurs néerlandais ont également établi le lien entre le gène *CRYAB* et une famille où cataracte postérieure congénitale et cardiomyopathie dilatée apparue à l'âge adulte cosegrégeaient [15].

Des formes autosomiques récessives excessivement rares

Les premières formes autosomiques récessives de cristallinopathie α B ont été rapportées par des généticiens



Figure 3. Carte de la Chine (adaptée de Wikipédia) avec les principaux lieux cités dans l'article © J. Andoni Urtizbera.

matériel granulaire étaient en effet présents. En criblant, par la méthode Sanger, les gènes déjà tenus pour responsables de myopathies myofibrillaires, les généticiens ont, en 2011, mis en évidence, et à leur grande surprise, une mutation homozygote du gène *CRYAB*, mutation dont le caractère récessif et fondateur au sein de la communauté *Cree* faisait peu de doute. Cette découverte fut confortée par l'absence complète d'immunomarquage de la cristalline α B sur coupe musculaire. La question de la physiopathologie de l'hypertonie avait été soulevée mais restait sans réponse. En

saoudiens. Ceux-ci avaient identifié une mutation du gène *CRYAB* au sein d'une famille consanguine dans laquelle deux enfants étaient atteints de cataracte congénitale isolée, sans atteinte musculaire associée [16].

En 2011, à quelques mois d'intervalle, deux équipes rapportaient d'autres observations de cristallinopathie α B cette fois-ci dans un contexte de myopathie débutant dans les premiers mois de vie. La découverte la plus originale fut sans conteste celle de chercheurs canadiens qui s'étaient intéressés à la grande cohorte d'enfants canadiens autochtones appartenant à la communauté amérindienne *Cree* dans l'ouest de l'Ontario et le Manitoba [17-18], et qui développaient un syndrome myopathique inédit se transmettant de manière autosomique récessive. Tous les patients présentaient un tableau précoce associant une hypotonie initiale sévère suivie d'une hypertension, d'une insuffisance respiratoire rapidement progressive, d'une élévation franche des CPK (jusqu'à vingt fois la limite supérieure de la normale) et un décès prématuré dans les premières semaines ou mois de vie. En 1994, les auteurs avaient utilisé le terme de *fatal infantile hypertonic muscular dystrophy* pour décrire ce qui ne ressemblait pas à grand-chose de connu [17]. Le matériel biopsique rassemblé chez quelques-uns de ces nourrissons avait mis en évidence des lésions musculaires comparables à celles observées dans les myopathies myofibrillaires, sans pouvoir écarter l'hypothèse d'un phénomène possiblement secondaire. L'hypothèse d'une myopathie myofibrillaire primitive avait été reprise par les spécialistes de la Mayo Clinic à Rochester qui avaient eu accès à ces éléments du dossier. Une importante désorganisation de l'architecture des myofibrilles ainsi que des dépôts de

revanche, les auteurs considéraient que les parents, cliniquement sains mais porteurs de l'anomalie du gène *CRYAB* à l'état hétérozygote, n'avaient pas développé de symptômes musculaires en raison du type très particulier de cette mutation récessive.

Pratiquement au même moment, le groupe de Londres dirigé par Francesco Muntoni décrivait le cas d'un nourrisson d'origine européenne où l'atteinte musculaire était elle aussi le point d'appel, avec des lésions très évocatrices de myopathie myofibrillaire sur la biopsie musculaire, et une mutation distincte homozygote du gène *CRYAB* [19]. De nouveau, la rigidité musculaire apparaissait au premier plan au point qu'une anomalie du canal sodium avait été envisagée avant d'être écartée en biologie moléculaire. Les auteurs signalaient en outre l'existence d'une myotonie à la percussion mais sans traduction électrique très claire, et l'absence de réponse à différents traitements myorelaxants comme le dantrolène, le baclofène ou les benzodiazépines.

Des cas similaires en Chine

Il faudra attendre huit années avant de voir apparaître dans la littérature deux articles rapportant des cas similaires, mais cette fois-ci en Chine, dans plusieurs familles non apparentées et non consanguines [20-21]. Dans un premier article, des médecins et biologistes de l'hôpital de Dongguan, dans la province du Guangdong



Figure 4. Le jardin Yu de Shanghai ou le chemin, souvent tortueux, pour aboutir à la vérité © J. Andoni Urtizbera.

(près de Canton) (Figure 3), faisaient état d'un nourrisson décédé à 17 mois de vie ayant présenté un tableau d'hypertonie musculaire progressive depuis l'âge de deux mois, une insuffisance respiratoire à cinq mois, avec des CPK élevées (jusqu'à 15-20 fois la normale) mais sans cataracte à l'examen ophtalmologique ni neuropathie associée. La biopsie d'un des muscles jumeaux et d'un muscle droit abdominal réalisée à l'âge de six mois avait révélé la présence de lésions myopathiques sévères mais sans grande spécificité. Une étude de l'exome entier en NGS avait ensuite permis d'identifier une mutation homozygote dans le codon initiateur du gène *CRYAB* (c.3G>A ; p.(Met11le)), les parents et la sœur aînée du propositus étant hétérozygotes pour la mutation et cliniquement sains. Dans un deuxième article publié la même année mais à diffusion plus confidentielle (car rédigé en chinois), des spécialistes de l'hôpital de Shenzhen, toujours dans la province du Guangdong, ont rapporté l'observation de deux nourrissons non apparentés et distincts du premier article, présentant une myopathie dès les premiers mois de vie avec rigidité musculaire, insuffisance respiratoire, élévation modérée des CPK et décès précoce. L'EMG montrait une activité musculaire de type tétanique. Chez ces deux enfants, la même mutation c.3G>A ; (p.Met11le) était également présente à l'état homozygote.

Les médecins chinois avaient tout bon !

Le cas du nourrisson shanghaien cité plus haut correspondait donc en tout point à ces observations passées. Rien ne manquait si ce n'est les données de l'examen histologique du muscle. La rigidité des muscles du tronc, interprétée par certains comme une hypertonie simple et par d'autres comme une activité musculaire permanente, faisait bien partie du tableau et avait, à juste raison, attiré l'attention des cliniciens en charge de l'enfant. La signification de cette manifestation clinique pour le moins inhabituelle reste, à ce stade, toujours aussi mystérieuse : contraction musculaire permanente mais alors de quelle origine ? rétraction tendineuse sélective de certains groupes

musculaires ? infiltration tissulaire par un matériel de surcharge ? Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de trancher. On ne peut s'empêcher de faire le rapprochement entre la cataracte fréquemment retrouvée dans les cristallinopathies α B et donc avec un possible mécanisme de surcharge.

Un possible effet fondateur

Le fait d'avoir retrouvé la même mutation c.3G > A dans le gène *CRYAB* dans quatre familles non apparentées mais toutes d'origine chinoise interroge également sur la possibilité d'un effet fondateur dans cette partie du monde ou, à tout le moins, d'une mutation récurrente. D'après les bases de données, ce variant de séquence est excessivement rare dans la population générale. Il touche un codon très conservé du gène *CRYAB*, ce qui constitue un argument supplémentaire en faveur de sa pathogénicité. On notera toutefois que trois des quatre nourrissons concernés provenaient de deux villes proches situées dans la province méridionale du Guangdong, Shenzhen et Dongguan, Shanghai étant très à distance (1 500 km, Figure 3).

Un pronostic sombre

Nous n'avons pu que confirmer à la maman, en accord avec les médecins shanghaiens, qu'un tel déficit en cristalline α B était, dans l'état actuel des connaissances, au-delà de toute ressource thérapeutique à visée curative et que le pronostic vital était effectivement engagé à court-moyen terme, ce d'autant qu'une assistance ventilatoire à domicile, invasive ou non, n'était pas envisageable dans le contexte chinois. Seule et maigre consolation, le couple pourrait désormais bénéficier d'un conseil génétique fiable afin qu'un tel drame ne se reproduise plus lors de grossesses ultérieures.

Un mea culpa

On apprend toujours de ses erreurs et dans le cas présent, d'un raisonnement biaisé par des idées préconçues d'une part et par une analyse trop superficielle de la littérature de l'autre (Figure 4). Non, la médecine chinoise n'est pas si en retard qu'il y paraît. Par ailleurs, le médecin, quel que soit son lieu d'exercice, n'a tendance à croire/accepter que ce qu'il voit ou que ce qu'il a déjà vu de ses propres yeux. Dans le domaine des maladies ultra-rares comme l'est celui des cristallinopathies α B, et compte tenu du très faible nombre de cas recensés, il faut pourtant conserver une certaine ouverture d'esprit et accepter de remettre en cause certains dogmes, comme celui du mode de transmission. Ces pathologies sont loin d'avoir livré tous leurs



secrets. On en veut pour preuve la description toute récente de formes congénitales de cristallinopathie αB à transmission dominante [22]. Cet adage vaut aussi pour des maladies beaucoup plus fréquentes comme l'illustre parfaitement, et dans un autre domaine, des mutations somatiques du gène *UBA1* dans des pathologies inflammatoires de l'adulte [23]. *A contrario*, il faut se garder de sur-interpréter des résultats de NGS en validant trop facilement la pathogénicité de certains variants de séquence, ces derniers pouvant être des simples polymorphismes.

Les formes autosomiques récessives de cristallinopathie αB du nourrisson à expression musculaire, pour exceptionnelles qu'elles soient, ne sont pas anecdotiques. Elles existent bel et bien et sans doute sous-diagnostiquées. Elles sont répertoriées dans OMIM (OMIM 613869) mais n'ont pas fait l'objet d'une mise à jour depuis 2016. Au rythme où vont les choses, il est d'ailleurs possible qu'elles supplantent, par leur nombre, les formes de l'adulte. L'accès désormais plus aisé au NGS devrait grandement aider à leur recensement. Elles représentent enfin un défi quant à la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui les sous-tendent, particulièrement la rigidité musculaire.

Le chemin parcouru

L'histoire peu commune contée ci-dessus a été l'occasion de nous pencher à nouveau sur l'état de développement de la myologie dans ce pays en pleine mutation. Le hasard du calendrier a également voulu que l'un d'entre nous (JAU) reprenne le chemin de Shanghai quelques mois plus tard, en novembre 2019, à l'occasion du meeting national de myologie auquel il était invité. À rebours des slogans de la vulgate maoïste, c'est plutôt à un bond en arrière d'un quart de siècle auquel nous convions ici le lecteur.

Une collaboration datant des années 1990

Nos collaborations avec la Chine en matière de myologie sont nées au début des années 1990, par le truchement initial de Marc Delpech, professeur de biochimie à Cochin, et celui de bien d'autres sinophiles (et pour certains, sinisants) de l'APHP. Le pays fascinait et commençait à sortir de son isolement scientifique. Les événements de Tian-An-Men étaient encore dans toutes les mémoires. Beaucoup de jeunes chercheurs chinois partaient se former à l'étranger et constituaient, pour de nombreux laboratoires de recherche, particulièrement aux États-Unis, un réservoir de main-d'œuvre abondante, bon marché et souvent docile. Peu d'entre eux rentraient au pays, et ceux qui faisaient ce choix se heurtaient à une bureaucratie digne de Kafka, à des salaires de misère et à un manque criant d'équipements. Quelques-uns avaient atterri en France, dans le laboratoire de biochimie génétique de l'hôpital Cochin mais aussi chez Denise Paulin, à Jussieu. Fan Qishi, une jeune biochimiste de l'hôpital Rui Jin de Shanghai, faisait partie d'entre eux, et a ainsi passé de nombreuses années dans l'équipe du pavillon Cassini à Cochin où elle décrochera une thèse de sciences. C'est par son intermédiaire, et aussi du fait de la thématique neuromusculaire affichée par le laboratoire qui l'accueillait à Paris, que nous avons été amenés à nous intéresser à ce que les Chinois réalisaient dans ce

domaine et dans quelle mesure ils pourraient contribuer eux aussi aux efforts en cours au niveau international pour développer cette discipline en plein essor.

Un colloque fondateur

Un premier colloque franco-chinois de biochimie génétique a été organisé en décembre 1996 à Shanghai et a constitué le point d'orgue de cette collaboration naissante (Figure 5). Ce fut l'occasion pour beaucoup d'entre nous de fouler, pour la première fois de leur vie, le sol de l'ex-Empire du Milieu. Même pour ceux qui avaient déjà bien boulingué à travers le monde, le dépaysement fut total, il faut bien l'avouer : une mégapole en pleine mutation architecturale, une population prise d'une frénésie de consommation, le tout contrastant avec les vestiges du passé comme le quartier, très proche, des anciennes concessions et celui du Bund, toujours aussi magique et empreint de nostalgie. En marge du colloque, des consultations médicales et des visites de laboratoires avaient été organisées au sein même de l'hôpital Rui Jin, un des fleurons de la médecine shanghaienne. Cet hôpital comportait encore des bâtiments historiques non dénués de charme datant de l'époque des concessions, et plus particulièrement de l'Université l'Aurore, un établissement d'enseignement fondé par des jésuites français au début des années 1900 et opérationnel jusqu'en 1952, date de sa « reprise en main » par les autorités communistes. La tradition a néanmoins perduré au-delà de l'expulsion des jésuites et c'est ainsi qu'une section entière d'étudiants en médecine bénéficie encore de nos jours d'un enseignement en français.

Des moyens limités en pathologie neuromusculaire

Dire que les spécialistes hospitaliers de Rui Jin étaient peu au fait des maladies neuromusculaires relève d'un doux euphémisme, même si beaucoup d'entre eux manifestaient devant nous une certaine et authentique curiosité pour la chose. Malgré cela, les jeunes praticiens de l'équipe de Chen Shengdi, le chef de service de neurologie, avaient réussi à sélectionner et réunir plusieurs cas cliniques de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), d'amyotrophie spinale, de myopathie facio-scapulo-humérale et de myotonie de Steinert, tous sans confirmation moléculaire de leur diagnostic, faute de moyens. Quel ne fut pas notre étonnement d'entendre les internes de neurologie nous présenter l'histoire clinique de chaque malade dans un parfait français, eux qui n'avaient jamais mis les pieds dans l'hexagone ! Concernant les investigations à visée étiologique, il fallait se contenter de peu. L'histologie musculaire était inexistante, faute de moyens et

A

'96 中法医学和分子遗传学讲习班
1996年11月7日~11月15日

讲座内容:

11月8日上午		
8:30-9:30	神经肌肉性疾病	J.C. Kaplan
9:30-10:00	肌营养不良症的诊断策略	樊琦诗
10:00-10:20	休息	
10:20-11:20	HLA的分型与移植、 自身免疫性疾病	王福庆
11:20-11:50	白血病的分子生物学 及临床应用	陈兰
下午:		
13:30-14:15	血红蛋白病	C. Beldjord
14:15-15:15	临床医生如何面对 遗传性疾病	Y.A. Urtizberea
15:15-15:30	休息	
15:30-16:20	分子遗传学与基因诊断	M. Delpech
16:20-16:40	总结	



Figure 5 (A, B, C). Le premier colloque franco-chinois de génétique moléculaire organisé à Shanghai en 1996 avec les équipes de l'hôpital de Rui Jin © J. Andoni Urtizberea.

d'expertise, sans parler de l'imagerie dont on ne parlait quasiment pas à l'époque. Seule la biochimie relevait le niveau même si on était encore loin de disposer, sur place, de tests génétiques de base comme le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire de Duchenne par exemple.

Le développement des collaborations

Nous avons capitalisé sur cet événement fondateur pour développer, dans les années qui ont suivi, les échanges et les collaborations médicales et scientifiques entre Rui Jin et la Chine en général, l'hôpital Cochin, l'université Paris-Descartes, et l'Institut de Myologie. C'est tout naturellement que deux jeunes neurologues de l'hôpital Rui Jin ont fait partie de la première promotion d'élèves de la *Summer School of Myology* organisée par l'Institut de Myologie en 1997 à la Salpêtrière (Figure 6). Beaucoup d'autres, toujours de Shanghai, suivront dans le cadre d'un accord informel de coopération bilaté-

rale. Dans l'autre sens, plusieurs missions médicales seront organisées, faites de conférences, de consultations communes et d'enseignements au lit du malade, que ce soit à Shanghai, à Zhengzhou (à l'invitation de Zheng Hong, une jeune généticienne de la province du Henan), (Figure 7), ou à l'université Li Ka Sheng de Shantou (près de Canton) à l'occasion de l'année France-Chine en 2004 (Figure 8).

Looking under every rock

L'une de ces missions mérite d'être narrée par le détail. À la fin des années 1990, des rumeurs insistantes faisaient état de traitements miracles, ou à tout le moins spectaculaires, prodigués en Chine pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. De plus en plus de familles concernées, d'abord nord-

américaines, puis européennes, se rendaient même sur place, essentiellement à Pékin, pour faire bénéficier leurs enfants de ces soins. En dehors de toute démarche scientifique, car il ne s'agissait aucunement d'un essai clinique, les patients bénéficiaient pendant plusieurs semaines de séances d'acupuncture, de massages divers et variés, et enfin de cocktails associant des décoctions de plantes et d'insectes aux vertus médicinales supposées, et de pilules issues de la pharmacopée traditionnelle chinoise. Un hôpital ayant pignon sur rue s'était même forgé une spécialité dans l'accueil des familles étrangères venues en quête du Graal.

À l'été 1998, nous avons été envoyés sur place à la demande du *Duchenne Parent Project* néerlandais et de sa présidente, Elizabeth Vroom, soucieuse d'en savoir plus sur l'efficacité supposée de telles thérapies. Elizabeth Vroom et son fils Justus, lui-même atteint de DMD, avaient également fait le déplacement et nous ont facilité la tâche pour essayer de comprendre, de l'intérieur, ce qui se passait. Notre enquête s'est déroulée principalement à Pékin, à l'hôpital Wangjin, le tout dans une ambiance très bon enfant. L'aide de notre collègue Fan Qishi fut précieuse car rares étaient, à l'époque, les médecins chinois qui maîtrisaient la langue de Shakespeare. Elle fut aussi très utile pour rassurer les enfants qui, pour certains, étaient confrontés pour la première fois à des 外国人 (*wài guó rén* = étrangers) et qui en concevaient une certaine appréhension... En dépit de cela, nous avons pu les examiner dans de bonnes conditions, vérifier leur diagnostic clinique et faire des prélèvements d'ADN à visée confirmatoire.

Nos premières constatations furent assez décevantes. Si les diagnostics de myopathie de Duchenne semblaient cliniquement étayés pour la majorité d'entre eux, l'amélioration fonctionnelle tant vantée était assez modeste et se traduisait par une prolongation toute relative de la marche de quelques mois seulement. En revanche, beaucoup de témoignages concordaient pour penser que le passage par ce service était revigorant et très apprécié, y compris des patients étrangers et de leurs familles. Une vraie cure de remise en forme. Dans le contexte chinois, où l'accès aux soins de ce type se fait de manière très discontinue, cela n'avait rien d'étonnant. Les familles étaient ravies qu'on s'occupe de leur enfant quelques semaines dans l'année et cela sans bourse délier.

Il en fallait toutefois plus pour nous convaincre. La cheffe de service, Xia Yuqin, décida alors de nous emmener voir le patient qu'elle estimait avoir le mieux répondu au traitement. C'est ainsi que nous nous sommes retrouvés à Yushu, une petite bourgade proche de Changcheung, dans la province septentrionale du Jilin, à une heure d'avion de Pékin et après un long périple en voiture au milieu de la campagne chinoise. Il s'agissait d'examiner à son domicile le jeune Liu X, un adolescent de 15 ans, confiné dans son HLM faute d'ascenseur, mais encore capable de faire quelques pas avec appui, ce qu'il fit devant nous (Figure 9). D'emblée, notre attention fut attirée par un hirsutisme et un faciès cushingoïde qui témoignaient d'un hypercorticisme floride. L'hypothèse que nous avons commencé à échafauder à Pékin prenait de l'épaisseur. La plupart de ces enfants traités recevaient vraisemblablement des corticoïdes à leur insu, et peut-être aussi à celui des médecins prescripteurs. Nos homologues pékinois ont fina-



Figure 6. Les deux élèves shanghaiens de la première promotion de la Summer School of Myology avec Michel Fardeau (Paris, 1997) © J. Andoni Urtizbera.

lement accepté que nous ramenions en Europe, en plus des prélèvements d'ADN de chaque enfant examiné, des échantillons des décoctions médicinales et autres gélules faites de *traditional chinese medicine* administrées aux patients.

Dans six cas sur dix, le diagnostic de myopathie de Duchenne ou de Becker fut confirmé en biologie moléculaire par le laboratoire de Cochin. Les quatre autres étaient cliniquement compatibles avec ce diagnostic et auraient pu correspondre à des événements mutationnels plus rares [24]. Des analyses complémentaires faites en Suisse par Thomas Meier, celui qui allait devenir quelques années plus tard le fondateur du laboratoire Santhera Therapeutics, révélèrent très vite que les gélules ramenées de Chine comprenaient, à des doses conséquentes, deux types de composés ayant une activité glucocorticoïde importante, sans pouvoir en déterminer l'origine végétale ou synthétique [25]. Dans le retour d'informations fait au *Duchenne Parent Project*, nous mettions en garde, non contre le fait de prendre des corticostéroïdes comme traitement de fond de la myopathie de Duchenne, mais contre leur utilisation sauvage et surtout camouflée. Nos homologues



Figure 7. En mission à Zhengzhou, capitale de la province centrale du Henan, à l'invitation de Zheng Hong © J. Andoni Urtizbera.

étaient sincèrement convaincus que leur protocole était efficace, ce qui n'était qu'une demi-vérité. Ils ignoraient pour la plupart la notion d'*evidence-based medicine* et avaient plutôt fait leurs la devise de Deng Xiao Ping : « qu'importe que le chat soit blanc ou noir, du moment qu'il attrape la souris... ». On ne peut en vouloir à des familles d'avoir exploré toutes les pistes possibles (au sens de *looking under every rock*, l'expression reprise dans le titre de l'article relatant ces faits).

Prudence avec la médecine traditionnelle chinoise

Il faut également se rappeler qu'à l'époque, plusieurs scandales sanitaires avaient éclaté concernant des crèmes et onguents en tout genre en provenance de Chine. Ceux-ci s'étaient avérés contenir de manière clandestine des corticoïdes ou pire, des substances toxiques non déclarées, avec les conséquences que l'on peut imaginer. Les faits que nous rapportons n'avaient donc rien d'un scoop mais constituaient un exemple supplémentaire des dangers et des dérives d'une pharmacopée traditionnelle chinoise parfois utilisée de manière frauduleuse par certains médecins ou laboratoires peu scrupuleux. Pour autant, la médecine traditionnelle chinoise est parfois très utile comme l'ont prouvé les travaux de l'académicien Chen Zhu, formé en France et devenu ministre de la Santé de son pays, dans une forme réfractaire de leucémie. Ainsi mieux informés, les parents américains et européens d'enfants atteints de DMD cessèrent petit à petit de se rendre en Chine pour ce motif médical et l'on passa à autre chose.

Une diffusion de la myologie à partir des villes côtières

Nos collaborations avec la Chine se sont poursuivies et se sont concentrées sur l'enseignement, la publication conjointe de cas cliniques, et la participation à des colloques médicaux et scientifiques. Le centre de gravité de la myologie chinoise est resté shanghaien mais s'est progressivement déplacé de l'hôpital Rui Jin vers l'hôpital Huashan, autour de Zhao Changbo et de son mentor le vénérable professeur Lu Chuanzen. L'intérêt pour la pathologie neuromuscu-

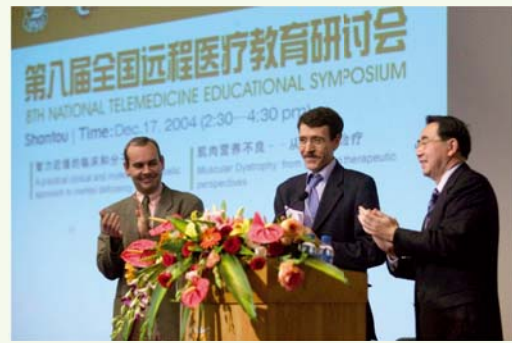


Figure 8. Jamel Chelly ovationné lors du colloque célébrant l'année France-Chine à l'Université de Shantou (2004) © J. Andoni Urtizbera.

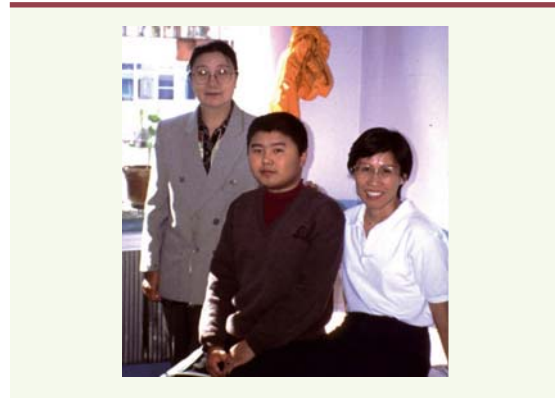


Figure 9. Le patient examiné à domicile à Yushu (Jilin) en compagnie de Fan Qishi (à sa gauche) et Xia Yuqin (debout à sa droite) © J. Andoni Urtizbera.

laire s'est également propagé dans le reste du pays, à Pékin, à Guangzhou et Fuzhou pour l'essentiel, même si les mégapoles de l'intérieur ne sont pas complètement restées à l'écart du mouvement. L'hôpital Huashan en a fait une spécialité d'excellence au sens où beaucoup de patients neuromusculaires lui sont référés pour avis diagnostique et prise en charge. C'est également Huashan qui a envoyé le plus d'élèves se former à la *Summer School of Myology* de Paris ces vingt dernières années. À Pékin, on compte désormais plusieurs groupes devenus experts en myologie, dont celui de Yun Yuan formé en histologie musculaire au Japon et en Allemagne. On notera au passage que les collaborations scientifiques entre la Chine et le Japon ont toujours été, en tout cas dans le domaine de la myologie, excellentes et productives, loin des querelles politiques et mémorielles entre les deux grandes puissances. La grande majorité des spécialistes chinois de biopsie musculaire sont ainsi passés par le laboratoire tokyoïte d'Ikuya Nonaka et de son successeur, Ichizo Nishino. Pour l'avoir constaté *de visu*, on peut affirmer



que la qualité des biopsies musculaires faites à Pékin et à Shanghai n'a plus rien à envier à celle des meilleures équipes du monde, abstraction faite d'un accès en partie limité à certains anticorps du commerce.

Nous avons pu mesurer aussi le chemin parcouru à l'occasion des symposiums de myologie organisés à intervalles réguliers par l'hôpital Huashan et auxquels il nous a été donné d'assister ces dernières années. Beaucoup d'Européens dont David Beeson, Anders et Carola Oldfors, Bjarne Udd, et d'autres ont également fait le voyage à Shanghai. Quand il n'est pas diffusé en ligne en direct à l'ensemble de la Chine, le symposium rassemble chaque année des neurologues, des pédiatres, des généticiens et des anatomopathologistes venus des quatre coins du pays. Les présentations scientifiques y sont de qualité et les cas cliniques très didactiques. Il existe de fait une société chinoise de myologie regroupant à ce stade surtout des cliniciens impliqués dans le domaine et qui organise des colloques ou des cours à travers le pays.

Vers des standards de niveau international

De façon générale, les installations de Huashan mais aussi celles de nombreux hôpitaux chinois des grandes villes sont désormais au standard international, à l'exception notable de certaines investigations génétiques. De façon paradoxale, l'accès au séquençage à haut débit à visée diagnostique a pris du retard dans le domaine de la pathologie neuromusculaire. La Chine avait pourtant, par l'intermédiaire du *Beijing Genome Institute* (BGI) créé à Pékin en 1999 et transféré à Shenzhen en 2003, un atout indéniable dont elle n'a pas su profiter pleinement. BGI faisait figure de pionnier en la matière, inondant le monde entier de ses séquences produites par une kyrielle de séquenceurs d'ADN alignés en batterie, le tout à des tarifs défiant toute concurrence. Ceci est en train de changer, de plus en plus d'hôpitaux chinois intégrant cet outil dans leur activité diagnostique de routine comme illustré dans l'observation citée plus haut.

Une production scientifique en net progrès

Pour qui scrute régulièrement la littérature en matière de pathologie neuromusculaire, force est de constater la montée en flèche du nombre de publications chinoises depuis une dizaine d'années. Par le passé, les cliniciens chinois étaient surtout connus pour s'intéresser à la myasthénie auto-immune. Les cohortes rapportées étaient souvent impressionnantes par le nombre de patients qui les constituaient. Dans un pays de 1,3 milliard d'individus, il n'y avait rien d'étonnant à cela. Les séries de patients thymectomisés, par exemple, ou d'études sérologiques (auto-anticorps), n'avaient rien à envier à celles de l'Ouest par leur taille. Cet intérêt pour la myasthénie perdure de nos jours et nous a fait demander un moment si la pathologie neuromusculaire héréditaire existait vraiment dans ce pays... Ou, à tout le moins, si elle intéressait vraiment quelqu'un ! Pendant longtemps, nous avons aussi cru que la politique de l'enfant unique et la taille, forcément réduite, des familles chinoises, rendait peu attractive cette population en vue de l'identification de gènes de pathologie neuromusculaire (Figure 10). Il y avait pourtant des

exceptions à ces lois destinées avant tout à contrôler la démographie, surtout dans les villes : quand le premier enfant souffrait d'une situation de handicap grave, par exemple, ou lorsque la famille appartenait à une des nombreuses minorités ou nationalités recensées en Chine. Cinquante-cinq minorités ou nationalités totalisent 120 millions d'individus à travers tout le pays comme au Xinjiang à l'ouest (avec les Ouïghours) et dans le Yunnan au sud (avec les Yis, les Baïs et bien d'autres). Nous nous étions d'ailleurs étonnés que ces minorités ou nationalités non-Han connues pour leur forte endogamie, n'aient pas fait l'objet de plus de recherches en génétique des populations.

Des associations de malades assez isolées

Le modèle social et politique actuel s'accommode peu de revendications émanant de la base, même si c'est pour une cause noble, en l'occurrence l'amélioration de la santé des individus. Par définition, le système communiste est déjà censé répondre aux aspirations et aux besoins des individus. Le droit d'association est donc limité et strictement encadré afin de prévenir tout débordement. Malgré ces obstacles, on dénombre plusieurs associations chinoises de patients atteints de maladies neuromusculaires. La MDA-China (pour *Muscular Dystrophy Association – China*) est la plus ancienne d'entre elles. Zhu Changqing, sa présidente en poste depuis près de vingt ans, fait tout son possible avec le peu de moyens dont elle dispose, qu'il s'agisse de modiques subventions octroyées par la municipalité de Shanghai ou d'opérations de *fund raising* conduites à l'échelle régionale. Cette ingénieure de formation et enseignante à l'école polytechnique de Shanghai, est atteinte d'une forme invalidante de dysferlinopathie. Elle se bat comme une diablesse pour que l'État se préoccupe, plus qu'il ne le fait, du sort et la prise en charge des personnes en situation de handicap d'origine génétique. De ce point de vue, il faut bien avouer que les retards se sont accumulés malgré l'amélioration spectaculaire du niveau de vie de la population chinoise, surtout en ville. Car la préoccupation principale des autorités sanitaires semble bien être, hors Covid-19, non pas les maladies rares mais plutôt le vieillissement accéléré de la population. En dépit de l'adoption récente d'un plan d'action national pour les maladies rares calqué sur des standards occidentaux [26], les avancées apparaissent encore bien maigres dans ce domaine. La *China DMD Care and Support Association* (CCSA) est une autre association de patients, également très active, plutôt tournée vers les familles DMD et rayonnant à partir de Pékin, la capitale. Elle promeut les registres de



Figure 10. Si la politique de l'enfant unique est abolie depuis 2015, la Chine compte bien poursuivre la régulation de sa démographie © J. Andoni Urtizberea.

patients neuromusculaires, les consultations multidisciplinaires à travers tout le pays, des camps de vacances, la célébration de journées nationales de mobilisation, et une meilleure couverture sociale pour les personnes concernées.

La crainte de voir les vieux démons ressurgir

La Chine continue de faire l'objet de fantasmes voire de peurs plus ou moins rationnelles. Cela ne date ni d'aujourd'hui ni de l'avènement du régime communiste en 1949. Ce n'est pas non plus la façon dont la pandémie de Covid-19 a été gérée là-bas qui risque de rassurer les plus sceptiques des analystes quant à la transparence de l'information. Dans le domaine qui nous intéresse, en l'occurrence la génétique, les récents dérapages d'un scientifique chinois concernant l'utilisation de l'édition génomique appliquée au clonage humain ont, à juste raison, relancé les polémiques et les craintes. On est d'ailleurs toujours sans nouvelles du jeune et téméraire chercheur ayant conduit cette expérimentation sans précédent et sans garde-fou éthique aucun... Rappelons-nous aussi qu'un projet de loi à très forte connotation eugéniste, avait déjà fait scandale dans les années 2000 et avait été retiré sous l'effet de la pression de la communauté scientifique internationale. Il fut également un temps, pas si lointain, où la Chine était devenue un eldorado, pour ne pas dire un Far-West (ou un Far-East, c'est selon), pour les thérapies cellulaires à visée commerciale. Les cliniques privées, dont beaucoup étaient en lien avec la biotech chinoise Beike, ont appliqué à la lettre les directives du feu président Deng et de ses successeurs à la tête du Parti et qui se résumaient en deux mots : « enrichissez-vous ! ». Grâce à un marketing savamment étudié et profitant de la crédulité de parents, non pas tant ceux du monde occidental que ceux vivant dans le Golfe, le sous-continent indien ou l'Asie du Sud-Est, la thérapie cellulaire pour les maladies neurologiques dégénératives ou séquellaires était devenue une activité florissante et très lucrative, et ce au mépris de toute approche véritablement scientifique. Les cellules souches qu'on se proposait de vous injecter guérissaient tout, maladies neuromusculaires comprises. D'ailleurs, aucun élément de preuve de votre diagnostic n'était exigé puisque, *in fine*, l'étiologie importait peu. Ces temps semblent néanmoins révolus, le gouvernement chinois ayant enfin décidé d'y mettre bon ordre il y a peu.

Un rôle encore modeste dans le concert international

Malgré sa puissance militaire, économique et industrielle, et en dépit de son poids démographique, la Chine peine encore à s'imposer dans le concert des nations impliquées en myologie. Elle dispose pourtant d'équipes performantes, certes pas assez nombreuses et inégalement réparties sur l'ensemble du territoire, mais dont la production scientifique est devenue tout à fait estimable.

La Chine fait partie des pays membres ayant fondé, en 2001, l'*Asian Oceanian Myology Center* (AOMC), une organisation largement inspirée de l'*European Neuro Muscular Center* (ENMC) qui rassemble chaque année (sauf en 2020, pandémie oblige) les spécialistes en myologie de la zone Asie-Pacifique. Elle a même accueilli son congrès annuel à deux reprises (en 2002 à Pékin et à Xi'an en 2013). Comme beaucoup d'autres membres de l'organisation, la Chine y apparaît un peu comme un vassal du Japon dont elle est tributaire pour la sur-spécialisation de ses myologues. Elle doit en outre faire face à la concurrence d'équipes plus en pointe à Taiwan (en particulier dans les programmes de dépistage néonatal de la maladie de Pompe et de l'amyotrophie spinale), et dans une moindre mesure, à Hong Kong. Autant dire dans deux territoires que les dirigeants de la Chine populaire espèrent bien réintégrer dans le giron de la mère-patrie d'ici quelques années.

Au niveau des instances mondiales de gouvernance de la myologie comme l'Alliance TREAT-NMD ou la *World Muscle Society* (WMS), la Chine est encore peu visible. Un seul congrès conjoint avec le TREAT-NMD a été organisé à Guangzhou (Canton) en avril 2011 et s'est traduit par la mise en place de registres nationaux de patients pour la DMD et pour la SMA (opérés depuis Pékin par Shin-Wen Wu et ses collaborateurs) et la traduction des *standards of care* pour ces deux maladies neuromusculaires [27]. On notera également que le seul congrès jamais organisé en Asie par la WMS l'a été au Japon (Kumamoto, 2010) et pas en Chine...

Quel avenir pour la myologie en Chine ?

La vision que nous avons de la Chine est souvent biaisée. Il est difficile de sortir des clichés habituels sur son développement économique à marche forcée, ses villes-champignons, ses néo-milliardaires ou son impérialisme millénaire. La réalité est sans doute beaucoup plus complexe... Les experts s'accordent néanmoins à dire que la Chine sera demain un géant des technologies et que parmi celles-ci figureront en bonne place les biotechnologies. Pour autant, et



Figure 11. Une jeune génération de myologues chinois est en marche (colloque national de myologie de Shanghai, novembre 2019) © J. Andoni Urtizberea.

à ce stade, sa contribution au développement de la myologie de pointe reste modeste, qu'il s'agisse, par exemple, de la thérapie génique à base de vecteurs viraux ou des essais multicentriques internationaux (hors Covid-19). Mais qu'en sera-t-il demain ? La Chine dispose d'atouts indéniables tels qu'exposés plus haut. Elle doit faire face aussi à de redoutables défis comme l'analyse très bien un article récent sur le sujet [28] : l'engorgement des hôpitaux universitaires à un point qu'on a du mal à imaginer, la quasi-absence de médecine générale à travers le pays, plus encore dans les zones rurales, sans compter les problèmes récurrents de corruption et/ou de fraude scientifique. Tout en restant vigilant et nonobstant les difficultés actuelles, nous restons persuadés qu'il y a encore beaucoup à construire avec nos homologues chinois dans le domaine de la myologie (Figure 11). ♦

SUMMARY

The Frozen Man and the Chinese Alphabet

The Confucian philosophy teaches us that the search for truth does not always follow a straight line. The clinical observation presented here illustrates this perfectly and is about a child afflicted by a rare neuromuscular disorder (in Chinese, the word 'myopathy' is translated to 渐冻人 meaning 'frozen man') in whom was suspected a deficit in α B crystallin. The authors take the opportunity to put the spotlight on China, this great country which did not wait for Alain Peyrefitte to wake up or, more precisely, to reawake. In the light of past and recent missions in the former Middle Kingdom, an update is made on the medico-scientific but also societal issues of this country on the verge of becoming, perhaps, a giant in the field of neuromuscular diseases. ♦

REMERCIEMENTS

En Europe :

Marc Delpech, pour sa relecture du manuscrit et son intarissable connaissance de la Chine.

Elizabeth et Justus Vroom, Thomas Meier, Norma Romero, Michel Fardeau, Denise Paulin, Patrick Vicart, Li Zhenlin, France Leturcq, Jamel Chelly, Cherif Beldjord, Hu Yuhong, Françoise Salama et bien d'autres.

En Chine :

Zhao Changbo, Lu Chuanzhen, et leurs nombreux collaborateurs de l'hôpital Huashan, Chen Shengdi, Fan Qishi et son mari, Yu Wen, Zheng Hong, Xia Yuqin, Chen Zhu, Zhu Changqing.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Vicart P, Caron A, Guicheney P, et al. A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nat Genet* 1998 ; 20 : 92-5.
2. Selçen D, Engel AG. Myofibrillar myopathy caused by novel dominant negative alpha-B-crystallin mutations. *Ann. Neurol* 2003 ; 54 : 804-10.
3. Béhin A, Salort-Campana E, Wahbi K, et al. Myofibrillar myopathies: state of the art, present and future challenges. *Rev Neurol (Paris)* 2015 ; 171 : 715-29.
4. Sarparanta J, Jonson PH, Kawan S, et al. Neuromuscular diseases due to chaperone mutations: a review and Some new results. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 1409.
5. Fardeau M, Godet-Guillain J, Tome FM, et al. Une nouvelle affection musculaire familiale définie par l'accumulation intra-sarco-plasmique d'un matériel granulo-filamentaire dense en microscopie électronique. *Rev Neurol* 1978 ; 134 : 411-25.
6. De Bleecker JL, Engel AG, Ertl BB. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Immunocytochemical analysis reveals accumulation of multiple other proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996a ; 55 : 563-77.

RÉFÉRENCES

7. Sacconi S, Féasson L, Antoine JC, et al. A novel CRYAB mutation resulting in multisystemic disease. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : 66-72.
8. Reilich P, Schoser B, Schramm, et al. The p.G154S mutation of the alpha-B crystallin gene (CRYAB) causes late-onset distal myopathy. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 255-9.
9. Berry V, Francis P, Reddy MA, et al. Alpha-B crystallin gene (CRYAB) mutation causes dominant congenital posterior polar cataract in humans. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1145-5.
10. Liu Y, Zhang X, Luo L, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 1069-75.
11. Inagaki N, Hayashi T, Arimura T, et al. Alpha B-crystallin mutation in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 ; 342 : 379-86.
12. Jiao Q, Sanbe A, Zhang X, et al. α B-Crystallin R120G variant causes cardiac arrhythmias and alterations in the expression of Ca^{2+} -handling proteins and endoplasmic reticulum stress in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014 ; 41 : 589-99.
13. Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Klauke B et al. The novel α B-crystallin (CRYAB) mutation p.D109G causes restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2017 ; 38 : 947-52.
14. Bortolani S, Fattori F, Monforte M, et al. Peculiar muscle imaging findings in a patient with alphaB-crystallinopathy and axial myopathy. *J Neurol Sci* 2020 ; 416 : 116999.
15. Van der Smagt JJ, Vink A, Kirkels JH, et al. Congenital posterior pole cataract and adult onset dilating cardiomyopathy: expanding the phenotype of α B-crystallinopathies. *Clin Genet* 2014 ; 85 : 381-5.
16. Safieh LA, Khan AO, Alkuraya FS. Identification of a novel CRYAB mutation associated with autosomal recessive juvenile cataract in a Saudi family. *Mol Vis* 2009 ; 15 : 980-4.
17. Lacson AG, Seshia SS, Sarnat HB, et al. Autosomal recessive, fatal infantile hypertonic muscular dystrophy among Canadian Natives. *Can J Neurol Sci* 1994 ; 21 : 203-12.
18. Del Bigio MR, Chudley AE, Sarnat HB, et al. Infantile muscular dystrophy in Canadian aboriginals is an α B-crystallinopathy. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 866-71.
19. Forrest KM, Al-Sarraj S, Sewry C, et al. Infantile onset myofibrillar myopathy due to recessive CRYAB mutations. *Neuromuscul Disord* 2011 ; 21 : 37-40.
20. Wu Y, Han C, He Y, et al. CRYAB gene related fatal infantile fattening myofibrillar myopathy: a report of two cases with literature review. *Clin Pediatr* 2019 ; 37 : 134-137.
21. Ma K, Luo D, Tian T, et al. A novel homozygous initiation codon variant associated with infantile alpha-B crystallinopathy in a Chinese family. *Mol Genet Genomic Med* 2019 ; 7 : e825.
22. Marcos AT, Amorós D, Muñoz-Cabello B, et al. A novel dominant mutation in CRYAB gene leading to a severe phenotype with childhood onset. *Mol Genet Genomic Med* 2020 ; 8 : e1290.
23. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Eng J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2026834.
24. Urtizberea JA, Fan QS, Vroom E, et al. Looking under every rock : Duchenne muscular dystrophy and traditional Chinese medicine. *Neuromuscul Dis* 2003 ; 13 : 705-7.
25. Courdier-Fruh I, Barman L, Wettstein P, et al. Detection of glucocorticoid-like activity in traditional Chinese medicine used for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Dis* 2003 ; 13 : 699-704.
26. Song P, He J, Li F, et al. Innovative measures to combat rare diseases in China: the national rare diseases registry system, larger-scale clinical cohort studies, and studies in combination with precision medicine research. *Intractable Rare Dis Res* 2017 ; 6 : 1-5.
27. Xu EX. Professor Shi-Wen Wu: One City, One Doctor-building up the national DMD registry network. *Ann Transl Med* 2015 ; 3 : 204.
28. Delpech M. L'évolution de la médecine en Chine vue au travers d'une longue coopération. *Les Tribunes de la Santé* 2019 ; 59 : 1-7.

TIRÉS À PART

J.A. Urtizberea



Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org



L'intérêt d'inclure l'analyse SMA dans les panels NGS de maladies neuromusculaires

Résumé

Le diagnostic moléculaire de l'amyotrophie spinale (SMA) est traditionnellement réalisé par un test génétique spécifique et ciblé faisant appel à des techniques d'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA) ou de PCR (pour « *polymerase chain reaction* ») quantitative (qPCR).

La présente étude [1] a cherché à déterminer si une approche par séquençage à haut débit (NGS) intégrant les analyses de la SMA dans un « panel » de 122 gènes de maladies neuromusculaires (MNM) pourrait détecter des cas de SMA avec le même rendement. Pour cela, des variations de séquence (SNP) ou du nombre de copie (CNV) des gènes *SMN1/SMN2* ont été analysées dans 5 304 échantillons issus de patients référés pour des pathologies neuromusculaires tout-venantes. Cette approche avait été préalablement validée sur l'ADN de 68 patients SMA déjà diagnostiqués par qPCR. Sur les 5 304 individus testés, la délétion de *SMN1* a été mise en évidence à l'état homozygote chez 47 sujets, confirmant le diagnostic de SMA, et à l'état hétérozygote chez 118 autres. Par ailleurs, huit individus portaient un variant du gène « *SMN1* ou *SMN2* » en faveur d'un diagnostic de SMA mais dont l'interprétation a nécessité des études complémentaires pour lever toute ambiguïté. Parmi les patients hétérozygotes restants, 44 possédaient des variants pathogènes dans d'autres gènes du panel. Les taux de concordance entre les résultats du NGS et ceux de la qPCR étaient respectivement de 100 % et 93 % pour le nombre de copies *SMN1* et de copies *SMN2*. En cas de non-concordance, les phénotypes étaient plus cohérents avec les résultats obtenus en NGS pour le gène *SMN2*. Les auteurs concluent que l'intégration du test SMA par NGS dans un panel de gènes neuromusculaires permet, en une seule analyse, de diagnostiquer la SMA tout en étudiant de façon exhaustive les variants portés par des individus

© Université de Nantes/Inserm/Thinkovery



Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Université, Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
valerie.allamand@inserm.fr

présentant des phénotypes neuromusculaires variés, chevauchants ou non-spécifiques.

Commentaire

La cause moléculaire de la SMA est bien connue depuis 1995 [2], mais le génotypage peut parfois être ardu, notamment en raison de la variabilité phénotypique observée et de la complexité génomique du locus. La procédure diagnostique de la SMA a peu changé depuis la publication en 2007 des recommandations consensuelles pour la prise en charge des patients [3]. La priorité était de rechercher la délétion homozygote du gène *SMN1* dans un but diagnostique. Les techniques moléculaires ayant évolué depuis, Mercuri et collaborateurs ont introduit l'utilité d'une approche par NGS en 2018 [4] même si les premiers tests n'étaient pas toujours concluants. Quatre publications sur ce même sujet sont recensées dans PubMed en 2020 et montrent que les techniques et algorithmes se sont améliorés depuis, permettant ainsi d'optimiser ce diagnostic moléculaire jusque-là délicat. L'intérêt principal de cet article réside dans le fait que, dans la cohorte de patients étudiée, les présentations cliniques et signes d'appel étaient très divers, preuve que la SMA peut mimer de nombreuses maladies neuromusculaires et preuve que le NGS s'avère un filtre efficace. Ce travail met en évidence d'autres bénéfices à inclure les gènes *SMN1* et *SMN2* dans des panels multigéniques. En effet, des variants touchant d'autres gènes (par exemple *TTN*) ont été détectés chez des patients « génétiquement confirmés SMA ». Ces variants, par définition non accessibles par le test SMA standard, pourraient être à l'origine de co-morbidités et seraient en mesure d'influer sur le phénotype SMA. Le corollaire est l'identification d'anomalies hétérozygotes des gènes *SMN* présentes chez des patients pour lesquels d'autres gènes de maladies neuromusculaires expliquent le phénotype, ce qui peut avoir des

répercussions pour un éventuel conseil génétique. Enfin, il semblerait que la quantification du nombre de copies de *SMN2* soit plus précise par NGS que par qPCR, ce qui est utile étant donnée la corrélation entre le nombre de copies du gène *SMN2* et la progression de la maladie et la réponse aux thérapies. À ce sujet, un article récent décrit un outil cellulaire permettant de cribler des molécules modulant le taux d'épissage de *SMN2*. Une petite molécule candidate, le rigosertib, a ainsi été identifiée grâce à cet outil [5]. ♦

Incorporating spinal muscular atrophy analysis by next-generation sequencing into a comprehensive multigene panel for neuromuscular disorders

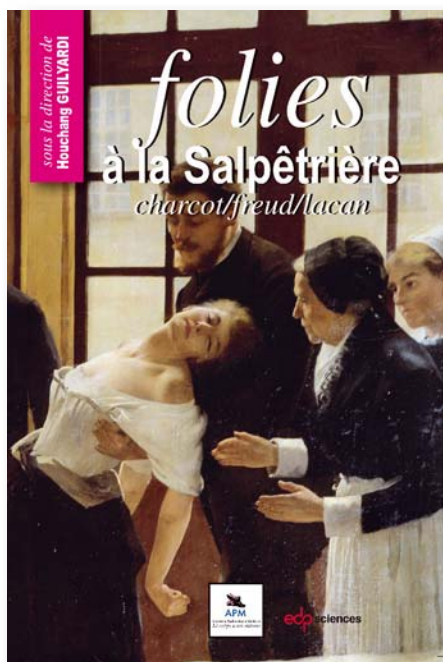
LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Tan CA, Westbrook MJ, Truty R, et al. Incorporating spinal muscular atrophy analysis by next-generation sequencing into a comprehensive multigene panel for neuromuscular disorders. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020 ; 10.1089/gtmb.2019.0282. doi:10.1089/gtmb.2019.0282
2. Lefebvre S, Burglen L, Reboulet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995 ; 80 : 155-65.
3. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007 ; 22: 1027-49.
4. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 ; 28 : 103-15.
5. Son YS, Choi K, Lee H, et al. A *SMN2* splicing modifier rescues the disease phenotypes in an in vitro human spinal muscular atrophy model. *Stem Cells Dev* 2019 ; 28 : 438-53.

Possédées du Malin au Moyen-Âge, les sorcières hystériques sont vouées au bûcher. Enfermées au XVII^e siècle, maltraitées, elles rejoignent la Cour des Miracles de l'Hospice de la Vieillesse-Femmes à la Salpêtrière... Jusqu'à ce que le Dr Jean-Martin Charcot (1825-1893) mène le combat qui transforme l'ancien hospice en hôpital : l'École de la Salpêtrière de Paris est née, qui devient lieu de recherche, d'enseignement et de soins, de renommée internationale.



Paris est née, qui devient lieu de recherche, d'enseignement et de soins, de renommée internationale.

Jean Martin Charcot n'a pas bonne presse, et pourtant... Hystérie et folie traversent les siècles, prenant les formes de « l'air du temps ».

De l'utérus migrateur d'Hippocrate aux recherches neurologiques de Charcot. Du désir inconscient avec Freud à la jouissance du parlêtre chez Lacan... C'est à cette traversée historique et conceptuelle que nous convie cet ouvrage.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
 Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :
 Adresse :
 Code postal : Ville :
 Pays :
 Fonction :

Je souhaite recevoir
Folies à la Salpêtrière : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC
 en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences
 Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° |_|_|_|_| |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_|

Date d'expiration : |_|_| |_|_| N° de contrôle au dos de la carte : |_|_| |_|_| Signature :

ISBN : 978-2-7598-1268-4 240 pages 20 €

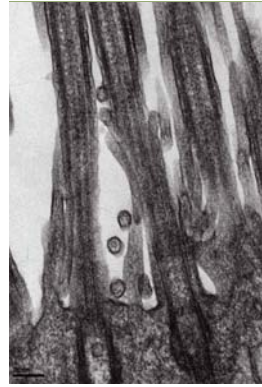


Syndrome de Guillain-Barré et infection au SARS-CoV-2

Résumé

Les auteurs rapportent l'observation de cinq patients ayant présenté un syndrome de Guillain-Barré (GBS) après une infection par le SARS-CoV-2. Ces cas ont été recensés entre le 28 février et le 21 mars 2020 dans trois hôpitaux du nord de l'Italie, parmi environ 1 000 à 1 200 cas admis pour une Covid-19 pendant la même période [1]. Les patients étaient âgés de 23 à 77 ans. À l'installation des troubles neurologiques, quatre patients avaient une PCR positive. Celui dont la PCR était négative a présenté des anticorps secondairement. Les premiers symptômes neurologiques étaient des paresthésies et un déficit des membres inférieurs avec aréflexie chez quatre patients et une diplopie faciale suivie d'ataxie sensitive et de paresthésies avec aréflexie chez le cinquième. L'EMG a montré une atteinte axonale chez trois patients et une atteinte démyélinisante chez deux. Une étude du liquide céphalo-rachidien n'a pas montré d'élément inflammatoire. L'imagerie par IRM a mis en évidence une prise de contraste des racines au niveau de la queue de cheval chez deux patients et des nerfs faciaux chez le patient présentant la diplopie faciale. Tous les patients ont présenté des symptômes extra neurologiques dans les cinq à dix jours précédents : fièvre pour 3/5, autres symptômes pour tous les patients (toux : 4/5, mal de gorge : 1/5, hypo ou anosmie : 3/5), avec dans tous les cas une lymphopénie et une CRP élevée. L'imagerie pulmonaire a montré une pneumopathie interstitielle dans quatre cas sur cinq, et trois patients ont nécessité une ventilation assistée. Les cinq patients ont reçu des immunoglobulines intraveineuses et un a été traité secondairement par échanges plasmatiques. L'évolution après 4 semaines après le traitement a été favorable pour le patient présentant la diplopie faciale. Deux autres patients continuent de bénéficier d'une rééducation pour déficit moteur persistant, et deux sont toujours sous assistance ventilatoire.


© M. Rosa-Calatrava/O. Terrier/A. Pizzorno/
E. Erazauriz-Cerda



Centre de Compétence neuromusculaire, CHU de Caen, France.
francoise.chapon@unicaen.fr

Commentaires

Cet article est le premier rapportant plusieurs cas de GBS associés à la Covid-19. La relation entre les deux affections apparaît nette étant donné le délai bref d'installation des troubles neurologiques après les premiers signes d'infection. Une neuromyopathie de réanimation a été évoquée mais peut être raisonnablement éliminée, celle-ci survenant habituellement plus tardivement. Il faut souligner la fréquence, même sur ce petit effectif, des signes d'atteinte axonale. L'évolution apparaît, sur cette série, peu favorable même si le suivi est effectué sur une période trop courte pour en tirer des conclusions. D'autres publications sont parues antérieurement ou concomitamment à celle-ci : la première en date : Zhao *et al.* [2], puis plus de 50 publications sont parues sur cette association GBS-Covid-19 dont la plupart rapporte un seul nouveau cas avec parfois une présentation clinique particulière (syndrome de Miller Fisher, diplopie faciale, dysautonomie, forme pédiatrique...) sur un total de 102 publications si l'on retient les publications générales traitant des « complications /associations neurologiques et Covid-19 ». Des revues regroupent les données : celle de Guijarro-Castro *et al.* [3] reprend les caractéristiques de 16 cas de GBS/Covid19, celle de De Sanctis *et al.* [4] porte sur 18 cas recensés de novembre 2019 à mi-mai 2020, avec ici une prédominance d'atteintes démyélinisantes. Les revues les plus importantes sont celles d'Uncini *et al.* [5] (42 cas de janvier à juin) et d'Abu-Rumeileh *et al.* [6] (73 cas recensés de janvier à mi-juillet), et incluant 52 références. Ces deux dernières synthèses s'accordent pour une description le plus souvent de formes classiques de GBS avec une prévalence élevée de la forme classique sensitivomotrice de polyradiculoneuropathie inflammatoire aiguë, démyélinisante (80,5 % des cas pour [5]) —, avec une dissociation albumino-cytologique dans plus de 70 % des cas et un pronostic favorable après traitement par immunoglobulines intraveineuses. Le

grand nombre de cas rapportés et la prévalence élevée de cas de la Covid-19 asymptomatiques rend nécessaire le dépistage systématique de ce virus afin de pouvoir évaluer plus précisément l'incidence de cette association et les particularités de ces cas de GBS par rapport aux cas GBS non associés à la Covid-19. 

Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 2574-6.

2. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020 ; 19 : 383-4.

3. Guijarro-Castro C, Roson-Gonzales M, Abreu A, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Comments after 16 published cases. *Neurologia* 2020 ; 35 : 412-5.

4. De Sanctis P, Doneddu PE, Viganò L, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. A systematic review. *Eur J Neurol* 2020, Aug 5;10.1111/ene.14462. doi: 10.1111/ene.14462.

5. Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020 ; 91 : 278-84.

6. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 2020 Aug 25: 1-38.

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

- > **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale
- > **livres, thèses**
- > **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales
- > **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents
- > **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

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

TOUT MYOBASE

Rechercher... OK

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

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

▶ PUBLICATIONS AFM-Téléthon

▶ BRÈVES

▶ DOCUMENTS DE SYNTHÈSE


▶ INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :


- guillemets pour une expression **"maladie de pompe"**
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots **"fauteuil +électrique"**
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : **"autonomie -établissement"**



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



Alertes Myobase
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fo...



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

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



Des cellules hiPSC déficientes en dystrophine transformées en cardiomyocytes

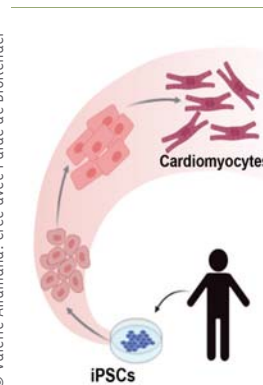
Résumé

La littérature fait déjà état de nombreuses lignées indépendantes de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC) déficientes en dystrophine, qu'elles soient issues de patients atteints de myopathie de Duchenne (DMD), ou de mutations du gène *DMD* induites chez l'animal par la technique CRISPR/Cas9. Les auteurs de l'article [1] ont réussi à transformer certaines de ces lignées de cellules souches pluripotentes (hiPSC) en cardiomyocytes (CC), créant ainsi une nouvelle lignée appelée DMD-CC. Celle-ci est susceptible de mimer le phénotype cardiaque observé dans la myopathie de Duchenne. Les cellules souches porteuses de mutations du gène *DMD* étaient globalement moins enclines à se différencier en CC. La lignée DMD-CC obtenue a vu son taux de mort cellulaire augmenter avec le temps. On a également noté une surexpression des canaux potassiques (Kir2.1) et calciques (récepteurs de la dihydropyridine). Des études fonctionnelles suggèrent une mauvaise gestion de la libération du calcium à leur niveau. Plusieurs perturbations mécaniques ont été observées sur le plan cardiaque : hypocontractilité, bradycardie, variabilité accrue du rythme cardiaque, et émoussement de la réponse β -adrénergique du fait d'un remodelage de l'expression des récepteurs β -adrénergiques. Ces résultats indiquent que les cellules modèles DMD-CC sont fonctionnellement affectées par le déficit en dystrophine et qu'elles pourraient constituer un outil précieux pour comprendre les déterminants de la cardiomyopathie humaine DMD et évaluer *in vitro* le bénéfice des thérapies.

Commentaire

Cette équipe de recherche a déjà démontré son expertise en reprogrammant des fibroblastes provenant de deux patients DMD indépendants, l'un avec une délétion des exons 45 à 50 et l'autre allant des exons 48 à 50.

© Valérie Allamand. Créé avec l'aide de BioRender



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

Les cellules souches humaines résultantes dites « hiPSC » possèdent l'expression de marqueurs de pluripotence, une forte capacité de différenciation dans les trois couches germinales, un caryotype normal, et une identité génétique avec les fibroblastes d'origine parentale déficitaires en dystrophine. Ces cellules souches sont référencées comme formant de nouvelles lignées cellulaires [2]. La même équipe avait établi que la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) liée à la dérégulation de l'activité de l'oxyde nitrique synthase (NOS) conduisait à une instabilité génomique de ces cellules souches [3]. Ces cellules ont une efficacité limitée quand elles se différencient en cellules cardiaques (CC). Elles arrivent néanmoins à exprimer des marqueurs cardiaques, notamment ceux de la connexine 43 [1]. Les cellules modèles DMD-CC obtenues sont bien déficitaires en dystrophine et constituent un bon modèle capable de reproduire les défauts fonctionnels et la perte cellulaire observés dans la cardiomyopathie DMD, et de servir pour la phase préclinique de thérapies innovantes. ♦

Pluripotent stem cells lacking dystrophin transformed into cardiomyocytes

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Jelinkova S, Vilotic A, Pribyl J, et al. DMD pluripotent stem cell derived cardiac cells recapitulate *in vitro* human cardiac pathophysiology. *Front Bioeng Biotechnol* 2020 ; 8 : 535.
2. Jelinkova S, Markova L, Pesl M, et al. Generation of two Duchenne muscular dystrophy patient-specific induced pluripotent stem cell lines DMD02 and DMD03 (MUNii001-A and MUNii003-A). *Stem Cell Res* 2019 ; 40 : 101562.
3. Jelinkova S, Fojtik P, Kohutova A, et al. Dystrophin deficiency leads to genomic instability in human pluripotent stem cells via no synthase-induced oxidative stress. *Cells* 2019 ; 8 (1).

Effets du stress, de la dépression et de la personnalité sur le risque de poussées de myasthénie auto-immune

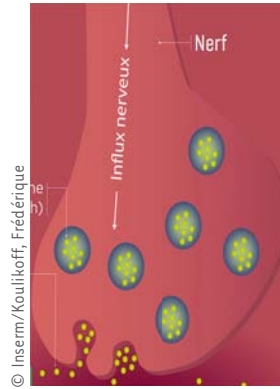
Résumé

Cette étude prospective [1] visait à évaluer l'impact du stress, d'épisodes dépressifs et des caractéristiques de la personnalité sur les poussées dans la myasthénie auto-immune (MG). Les 155 malades, âgés de 22 à 85 ans (moyenne de 58,5 ± 14 ans ; 51,6 % de femmes) étaient suivis à la consultation neuromusculaire de l'hôpital général de Toronto (Canada). Tous les diagnostics de MG de cette cohorte longitudinale avaient été confirmés selon les critères en cours. La durée moyenne de la maladie était de 11,3 ± 9,1 ans. Les données ont été recueillies à T0 et à T1 (à 6 mois ou avant en cas de rechute). Était considéré comme rechute un score au « *Myasthenia gravis impairment index* » (MGII) de plus de 5,5 points entre les deux passations. Les outils utilisés étaient des auto-questionnaires : la version courte de l'inventaire de Trèves pour l'évaluation du stress chronique (TICS) et la 2^e édition de la « *Beck's Depression Inventory* » (BDI-II) pour la dépression, la personnalité étant évaluée selon le modèle en cinq dimensions avec l'*inventaire de personnalité révisé* (NEO PI-R) de Costa et McCrae. Sur les 155 patients, 33 sujets ont eu une rechute (21,3 %). Ces rechutes étaient prédites par le niveau élevé de stress à T0 et associées avec un score croissant de dépression durant le semestre qui suit. Ni l'âge des patients, ni la durée de la maladie n'influaient sur les rechutes. Concernant la personnalité, la diversité des caractéristiques possibles au sein d'un faible effectif (33 sujets) demande une certaine prudence dans l'analyse. Il est toutefois possible de dégager deux tendances : (1) l'une sur les rechutes, prédites par le névrosisme (ou neuroticisme), et l'autre sur la

gravité de l'atteinte : la sévérité moindre de la maladie est associée à la conscienciosité (ou capacité de contrôle).

Commentaire

En plus des infections et des prises médicamenteuses, qui sont des facteurs bien connus de déclenchement de rechutes dans la myasthénie auto-immune, il est courant pour les cliniciens de constater que les périodes de stress et les épisodes dépressifs influent également, et souvent de manière défavorable, sur l'évolution de la maladie. Ceci est d'ailleurs confirmé par la littérature : de nombreux patients myasthéniques signalent une exacerbation des symptômes après avoir subi un stress psychologique (60,6 %) [2]. Cette étude est d'autant plus pertinente que nous vivons dans un contexte particulièrement anxiogène de risque épidémique lié à la Covid-19. Chez certains malades, la pandémie réactive parfois des souvenirs douloureux de séjours antérieurs en réanimation (avec intubation) ayant été à l'origine d'un stress psychotraumatique. Les résultats de la présente étude confirment la sensibilité de la maladie au stress et à la dépression. Les auteurs notent que le stress est prédictif d'un risque accru de rechute mais que le niveau de stress n'est pas plus élevé d'un épisode à l'autre. Concernant la personnalité, on peut retenir que la présence d'un névrosisme associé demandera un suivi plus complexe et régulier, alors que les capacités de contrôle sont propices à la gestion par le malade de sa MG (point de focalisation pour les programmes d'éducation thérapeutique). Le mode de compréhension de l'impact de ces facteurs émotionnels et de personnalité sur la MG est toutefois complexe : est-ce qu'un état de tension chronique affecte le système hormonal du stress et/ou le système immunitaire ? Est-ce que ces malades développant un type de « *coping* » passif face à la maladie sont moins observants par rapport à leur traitement..., et à l'inverse est-ce qu'une aggravation perçue



¹AFM-Téléthon, Évry, France.
²Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil, France.
³Université de Tours, France.
creveillere@afm-telethon.fr



par le malade de sa maladie n'est pas elle-même source de stress et d'anxiété ? Si les liens de causalité sont actuellement difficiles à établir, la co-variation de la symptomatologie de la MG avec les facteurs émotionnels est certaine et doit être explorée par le clinicien. ♦

Myasthenia gravis relapses: effect of stress, depression and personality

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Bogdan A, Barnett C, Ali A, et al. Prospective study of stress, depression and personality in myasthenia gravis relapses. *BMC Neurol* 2020. 20:261 <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01802-4>
2. Blum S, Lee D, Gillis D, et al. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci* 2015 ; 22 : 1164-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>.

Une série inédite




Psychiatrie: la piste immunitaire



Foie gras: l'incontournable Chrebp



Les entretiens de médecine/sciences

L'éthique du consentement




/ De courtes interviews

/ Des femmes scientifiques de talent

/ Des champs d'exploration variés

Proposés par H. Gilgenkrantz sur www.medecinesciences.org

Lu pour Vous Génétique

J. Andoni Urtizbera

La première glycogénose musculaire humaine à transmission autosomique dominante

Résumé

Les auteurs cités en référence [1] rapportent l'observation très originale d'une grande famille comprenant treize membres atteints et dont l'arbre généalogique, qui s'étalait sur quatre générations, suggérait fortement une hérédité autosomique dominante. Les symptômes musculaires étaient assez peu spécifiques car de début tardif, avec peu d'éléments d'orientation en dehors d'une faiblesse musculaire lentement progressive de début proximal et s'étendant à la musculature distale (d'abord au niveau des membres inférieurs puis des membres supérieurs). Aucune atteinte cardiaque ou respiratoire n'a été mise en évidence chez aucun des treize patients. Les taux de CPK étaient normaux ou légèrement élevés. Les biopsies musculaires réalisées chez huit individus ont mis en évidence une surcharge nette en glycogène avec des anomalies de signal de la myophosphorylase allant dans le sens de son accumulation dans la fibre musculaire. Une surcharge concomitante en desmine avait fait évoquer une possible myopathie myofibrillaire. Des tests génétiques ont permis d'éliminer la plupart des glycogénoses connues. Une étude d'exome entier a permis d'identifier une mutation faux-sens dans le gène *PYGM* codant la myophosphorylase, ségrégeant au sein de cette famille selon une hérédité autosomique dominante. Des études complémentaires ont ensuite permis de confirmer le caractère causal de cette mutation en mettant au jour un mécanisme inédit. Si la myophosphorylase était bien présente dans le muscle des malades, son activité enzymatique était en effet perturbée.

© Canopé-CNDP/Universcience/MGEN/Inserm/
EDUCAGRI



Institut de Myologie, Paris,
France

andoni.urtizbera@gmail.com

Commentaire

Les glycogénoses musculaires constituent un groupe hétérogène de myopathies métaboliques, tant sur le plan clinique que génétique. Dans l'immense majorité des cas, elles sont transmises selon un mode autosomique récessif et plus exceptionnellement selon un mode récessif lié à l'X. La découverte de cette forme transmise selon un mode autosomique dominant constitue donc une première, pour ne pas dire une petite révolution, en tout cas chez l'Homme. La forme autosomique récessive de déficit en myophosphorylase est connue sous le nom de maladie de McArdle. Sa symptomatologie est généralement très évocatrice (intolérance à l'effort avec crampes et phénomène dit de second souffle). Le tableau clinique de cette glycogénose musculaire d'un nouveau type s'en éloigne fortement, bien qu'elle soit liée au même gène *PYGM*. Le mérite de cette étude est d'avoir apporté la preuve de l'implication de la mutation faux-sens identifiée dans le gène *PYGM* sur la base d'études complémentaires très sophistiquées. L'accumulation de desmine observée dans la fibre musculaire semble secondaire. Il s'agit d'une maladie de surcharge primitivement glycogénique. Cette observation illustre enfin parfaitement, s'il en était besoin, l'intérêt du séquençage à haut débit (NGS pour *next generation sequencing*) dans la résolution d'impasses diagnostiques et dans la découverte de nouveaux gènes ou de mécanismes physiopathologiques inédits. ♦

Identification of the first autosomal dominant human glycogenesis

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCE

1. Echaniz-Laguna A, Lornage X, Laforêt P, et al. A new glycogen storage disease caused by a dominant *PYGM* mutation. *Ann Neurol* 2020 May 9. doi: 10.1002/ana.25771.



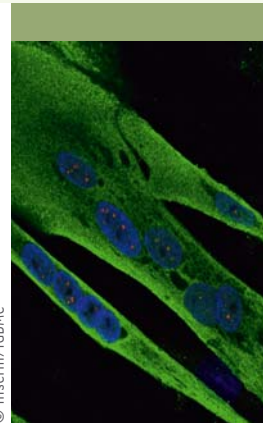
Infirmière de coopération et prise en charge des patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert)

Raphaële Chasserieu, Yann Péréon, Armelle Magot

La dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert, DM1) est caractérisée par des atteintes pluri-systémiques (neuromusculaire, respiratoire, cardiaque, endocrinienne, neurologique centrale, oculaire, digestive...). Elle a un impact sur de nombreux aspects de la vie des patients et est responsable d'une réduction de l'espérance de vie et de la participation sociale.

À Nantes, les patients atteints de DM1 sont suivis au sein du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires du CHU. La prise en charge est organisée, sous la forme d'une consultation multidisciplinaire (CMD) qui se déroule, avec une fréquence idéalement annuelle, sur une matinée, au cours de laquelle huit patients DM1 sont successivement vus par le cardiologue, le pneumologue, le médecin MPR, le médecin spécialiste du sommeil, l'ophtalmologue, le généticien et le neurologue. L'atteinte cognitive de ces patients a pour conséquence qu'ils ne sont généralement pas très demandeurs de soins : c'est dire l'importance de l'organisation en CMD qui permet de ne pas multiplier les rendez-vous médicaux, à l'hôpital ou en ville, auxquels les patients ne se rendraient pas. Au rythme d'une CMD par mois, ce ne sont que 80-90 patients qui peuvent être pris en charge sur une année à Nantes. Les recommandations d'experts relatives à la DM1 suggèrent un suivi annuel [1]. Malheureusement, l'augmentation constante de la file active de patients DM1 à Nantes (actuellement plus de 200 patients adultes suivis) et l'absence de possibilité d'augmentation de cette activité médicale ne permettent pas de suivre cette recommandation. En pratique, les patients ne sont revus que tous les 18-24 mois. À Jonquière, au Québec, où l'incidence de la DM1 est encore plus importante qu'en France, une consultation dédiée à cette pathologie a été mise en place depuis 2008 et est réalisée par une infirmière de spécialité [2]. Nous avons développé une approche similaire au CHU de Nantes, avec la mise au point d'outils permettant à une infirmière spécifiquement formée de réaliser ces consultations. L'objectif est d'alterner une année sur deux CMD classiques et consultations par l'infirmière spécialisée de façon à améliorer la qualité du suivi des patients. Ce

Vignette : Maladie de Steinert. Cellules musculaire de patient atteint de dystrophie myotonique. L'ADN nucléaire en bleu, les agrégats d'ARN typiques de la dystrophie myotonique en rouge et le cytoplasme en vert.



© Inserm/IGBMC

Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Rares Atlantique-Occitanie-Caraïbes, Hôtel-Dieu, Nantes, France. Filnemus, France. Yann.Pereon@univ-nantes.fr

projet a fait l'objet d'un protocole dit d' « infirmière de coopération », dont la validation officielle par la HAS vient d'intervenir [3].

Dispositif de formation

Dans le modèle développé à Nantes, l'infirmière de coopération devait avoir une expérience d'au moins deux ans en Centre de Référence neuromusculaire et un contact régulier avec les patients DM1. Les compétences supplémentaires qu'il lui fallait acquérir étaient à la fois théoriques et pratiques. Les connaissances formelles concernant la DM1 ont été acquises lors du cours spécifique dispensé dans le cadre du DIU de Myologie (2 heures) et lors d'un cours sur la physiopathologie de la DM1 destiné aux étudiants en médecine de Nantes (2 heures). Plus spécifiquement, l'infirmière de coopération a également bénéficié d'une formation, par le Département de Formation Continue, sur le dépistage des troubles du rythme et la lecture d'ECG, incluant algorithmes et études de cas (2 heures). Une formation à l'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) (2 heures) a eu lieu au sein du Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles du CHU. Enfin, une

présence récurrente aux journées du réseau national DM1 (DMScope) lui a permis d'avoir une approche plus globale de la DM1 et une mise à jour plus régulière des connaissances.

En parallèle, une formation complémentaire en mode compagnonnage a été réalisée au sein du Centre de Référence permettant à l'infirmière de gagner en expertise et en autonomie au fil du temps : elle a ainsi assisté pendant plusieurs mois aux consultations de cardiologie, neurologie, pneumologie ou de troubles du sommeil lors des CMD dédiées aux patients DM1.

Enfin, l'infirmière a réalisé un stage par comparaison de quinze jours dans le service du Pr Cynthia Gagnon à l'hôpital de Jonquière au Québec, au contact même de l'équipe pionnière du suivi des patients DM1 par des infirmières spécialisées.

Outils spécifiques

Des questionnaires spécifiquement adaptés ainsi que des algorithmes de prise de décision ont été élaborés conjointement par l'infirmière et les médecins référents de chacune des spécialités prenant part aux CMD, de façon à optimiser le mode opératoire par discipline et à sécuriser les différentes prises en charge des patients lors de la consultation infirmière. Ils se présentent sous la forme de fiches reprenant, par spécialité, les différents points critiques à aborder à l'interrogatoire ou lors de l'analyse des examens complémentaires réalisés (ECG, EFR, bilan biologique).

Déroulement de la consultation

La consultation infirmière s'adresse aux patients déjà suivis en CMD classique. Les nouveaux patients doivent être systématiquement évalués une première fois dans le cadre d'une CMD classique. La sélection des patients en vue de consultations infirmières s'effectue en amont conjointement par l'infirmière et le médecin neurologue référent du Centre, les formes plus modérées de la maladie et les patients adultes exclusivement étant priorités.

La consultation infirmière s'étend sur une à deux heures et comprend successivement :

1. *Le suivi infirmier habituel* (prise des constantes, prélèvements sanguins y compris bilan gazométrique le cas échéant).
2. *Une évaluation psychosociale* (soins personnels, habitation, déplacement, travail, loisirs, activités physiques, revenus et mesures d'aide, environnement familial et social).
3. *Une évaluation générale* (événements médicaux ou non médicaux survenus depuis la dernière consultation, vérification des consignes préconisées lors de la précédente CMD, mise à jour du traitement personnel, plaintes fonctionnelles du patient).
4. *Une évaluation fonctionnelle* (l'évolution des capacités motrices depuis la dernière CMD, de l'utilisation d'orthèses, de la prise en charge en kinésithérapie ou en orthophonie...).
5. *Une évaluation cardiovasculaire* (douleurs, palpitations, perte de connaissance... ; ECG avec pré-lecture par l'infirmière et relecture médicale *a posteriori* ; vérification du suivi réalisé (échographie cardiaque, étude du faisceau de His, vérification du pace-maker car-

diaque, trouble du rythme, cardiopathie) et des traitements spécifiques).

6. *Une évaluation pneumologique* (fausses routes, toux, dyspnée, orthopnée, signes d'hypercapnie, apnées du sommeil, évènements respiratoires au cours de l'année écoulée, vaccinations, évaluation des EFR effectuées le jour même (pléthysmographie debout / couché), avec demande d'avis médical et bilan gazométrique en cas de capacité vitale < 60 % ou de signes d'hypercapnie).

7. *Une évaluation du sommeil* (habitus, hygiène veille-sommeil, qualité du sommeil, signes de syndrome des apnées du sommeil, évaluation subjective de la somnolence (échelle d'Epworth), efficacité d'un traitement par modafinil ou autre psychostimulant).

8. *Des examens complémentaires* déjà cités (bilan biologique, EFR, ECG, parfois une échographie cardiaque). Pour chacun des items, des critères d'alerte ont été définis avec un algorithme décisionnel et en cas de besoin, un recours à un avis du médecin référent du Centre. En post-consultation, le bilan biologique est contrôlé, un compte rendu de consultation suivant un modèle type est rédigé par l'infirmière qui sera adressé au médecin traitant, aux autres spécialistes participant à la prise en charge, ainsi qu'au patient. Des réunions de synthèse bi-mensuelles avec le médecin référent complètent le dispositif. Des échanges avec la plateforme régionale pour les maladies rares PRIOR pour l'action sociale ou avec l'AFM-Téléthon peuvent être associés.

Mise en place

Le projet a été initié en 2016 et les premières consultations infirmières ont été réalisées avec une aide financière initiale de l'AFM-Téléthon, le relais étant progressivement pris par le CHU de Nantes. Environ 60 à 80 consultations infirmières ont maintenant lieu annuellement et ont permis de raccourcir l'intervalle entre deux consultations à presque un an. Elles ont aussi permis de détecter à plusieurs occasions des évènements médicaux nécessitant une prise en charge spécifique ne pouvant être différée.

Cette activité est maintenant formalisée et le Projet de Coopération de *Consultation infirmière de suivi des patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert (DM1) entre deux consultations multidisciplinaires* que nous avons soumis, a obtenu une validation de la HAS, un arrêté étant récemment paru au Journal Officiel [3]

Évaluation

Le raccourcissement de l'intervalle moyen entre deux consultations dans le Centre de Référence, ainsi que les



événements médicaux détectés témoignent de l'intérêt de ce dispositif. Un questionnaire de satisfaction des patients, dont le recueil s'est terminé avant l'été 2020, est en cours d'analyse. Le retour verbal des patients, lors de la CMD classique l'année suivant la consultation infirmière, est unanimement positif, certains le préférant même au mode classique – qu'il ne peut toutefois pas remplacer : l'unicité de l'interlocuteur (l'infirmière) *versus* la multiplicité des intervenants habituels (les différents médecins spécialistes) permettant un échange unique et global.

Conclusion

Les consultations infirmières représentent une véritable plus-value dans la prise en charge des patients DM1. Pour le patient, les bénéfices sont multiples : un suivi plus régulier et annualisé, un moindre risque de perte de vue, un renforcement du lien avec le médecin traitant, et enfin une approche différente de la consultation, notamment sur le versant psychosocial. Pour l'infirmière remplissant ces nouvelles fonctions, les bénéfices sont liés à l'augmentation du niveau de responsabilité et de compétence, à la valorisation de l'aspect éducatif des soins, et au renforcement du lien avec le patient dans une autre dimension que médicale. Pour le médecin référent du centre, le gain de temps médical est évident, tout en maintenant un lien bisannuel avec le patient. Ce modèle développé à Nantes, le premier du genre en

France pour la prise en charge de la DM1, est sans doute amené à se développer dans d'autres centres français. Il sera alors temps de partager les outils et les expériences afin d'améliorer ce dispositif innovant.. ♦

Cooperative nurse and management of patients with type 1 myotonic dystrophy (Steinert's disease)

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, *et al.* DMI expert panel. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 847-51.
2. Gagnon C, Chouinard MC, Lavoie M, Champagne F. Analysis of the nursing role in the care of patients with neuromuscular disorders. *Can J Neurosci Nurs* 2010 ; 32 : 22-9.
3. Arrêté du 1^{er} septembre 2020 relatif à l'autorisation du protocole de coopération *Consultation infirmière de suivi des patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert (DM1) entre deux consultations multidisciplinaires*. ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2020/9/1/SSAH2022464A/jo/texte>

TIRÉS À PART

Y. Péréon

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

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filnemus.fr



> Dans les maladies rares, l'expertise est limitée, les connaissances restreintes, les parcours de soins incertains et les traitements inexistant ou peu efficaces. Pour améliorer les prises en charge, il est nécessaire de tirer parti de toutes les expertises disponibles, y compris celles des malades, certains d'entre eux étant devenus de véritables patients-experts. <

En France, il n'existe pas de définition officielle du patient-expert ; elle varie selon les domaines d'expertise considérés, les fonctions et les circonstances. C'est la traduction de l'anglais qui s'est imposée sous l'impulsion de quelques acteurs (l'alliance européenne des associations de patients atteints de maladies rares (EURORDIS), et de l'Agence Européenne du Médicament [EMA], notamment). Un consensus existe toutefois sur ce que le terme recouvre :

« Le patient-expert désigne celui qui, atteint d'une maladie chronique, a développé au fil du temps une connaissance fine de sa maladie et dispose ainsi d'une réelle expertise dans le vécu quotidien d'une pathologie ou d'une limitation physique liée à son état. »

La notion s'étend aux parents des patients trop jeunes pour remplir ce rôle

Après deux siècles de paternalisme médical, c'est une des manifestations de l'avènement du pouvoir des malades [1] ; un véritable phénomène de société consacré par la Charte d'Ottawa (OMS, 1996), les lois Kouchner (2002) et Hôpital, Patients, Santé, Territoire [HPST] (2009) en France.

Un patient-expert est avant tout un « pair aidant » même s'il peut par ailleurs assurer d'autres rôles en parallèle comme porter la voix des patients ou défendre leurs intérêts.

Une fonction exigeante qui demande des compétences variées

La qualité de malade (ou de parent de malade) est nécessaire mais pas suffisante.

Le patient-expert Un nouvel acteur clé du système de santé

Marguerite Friconneau¹, Annie Archer¹,
Jeanne Malaterre², Françoise Salama²,
Marie-Christine Ouillade³



© Libre de droits

¹Groupe Myasthénie, AFM-Téléthon, Évry, France.

²Groupe Duchenne Becker, AFM-Téléthon, Évry, France.

³Groupe SMA, AFM-Téléthon, Évry, France.

mfriconneau@afm-telethon.fr

L'évolution vers l'expertise passe par le développement d'un savoir-être. Le patient-expert approfondit sans cesse ses connaissances, capitalise son expérience et celle des autres patients pour se mettre à la disposition des professionnels de santé, des chercheurs et des institutions, mais aussi de ses pairs [2]. Cette expertise doit être reconnue par tous. On ne naît pas patient-expert, on le devient et on cultive cette compétence. Chaque patient-expert n'a que rarement l'ensemble des compétences dans tous les domaines (médico-scientifique, médico-social, accompagnement). Chacune de ces compétences s'acquiert et se travaille aussi par la formation. Le patient-expert doit rester dans des limites éthiques et altruistes, ne pas outrepasser son rôle, savoir écouter, s'adapter, être dans l'empathie, être humble et attentif, mais aussi ne pas s'oublier lui-même tout en sachant prendre de la distance le moment venu. Il doit être capable de communiquer, de vulgariser sans déformer, et d'être pédagogue.

Un champ d'action très large

Divers rôles sont assignés au patient-expert :

– *pair aidant/émulateur* pour les échanges et partages d'expérience directs avec les malades et leurs proches quelle qu'en soit la forme (permanences : par téléphone ou en présentiel, rencontres, chat). C'est la base de l'expertise du patient-expert.

– *pair formateur* : co-construction de programmes d'éducation thérapeutique et animation d'ateliers avec les soignants, vulgarisation des informations médico-scientifiques, coaching, témoignages au cours de formations médicales ou paramédicales ou lors de colloques médicaux ou scientifiques.



GLOSSAIRE

- AFA** : association François-Aupetit, nom de marque (afa Crohn-RCH France)
- AFCROs** : association française des entreprises de la recherche clinique
- ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ARS** : agence régionale de santé
- CPP** : comité de protection des personnes
- EMA** : European Medicines Agency
- ENMC** : European NeuroMuscular Center
- EFP** : programme d'enseignement et de formation professionnelle
- ERN** : European Reference Networks
- EUPATI** : académie européenne des patients
- EURORDIS** : fédération européenne des associations de patients avec maladies rares
- Euro-DYMA** : European Dystrophia Myotonica Association
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HPST** : loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires du 21 juillet 2009
- LEEM** : les entreprises du médicament
- MDPH** : Maison départementale des personnes handicapées
- PRO** : Patient Reported Outcome
- Treat-NMD** : réseau mondial qui se concentre sur l'avancement de la recherche sur les maladies neuromusculaires
- WDO** : World Duchenne Organisation

– *ressource* en tant qu'usager représentant des malades pour l'organisation des soins et la gouvernance des hôpitaux, la rédaction de fiches pratiques ou de protocoles de soins en collaboration avec les médecins, la co-construction ou relecture de protocoles d'études scientifiques [3].

– *ressource* pour de nombreuses instances publiques ou apparentées : des pools de malades-experts sont recensés à l'EMA, à la Haute Autorité de Santé (HAS), dans les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH) dans les comités de protection des personnes (CPP), ou autre (ENMC, ANSM). Ces institutions ou associations recherchent toutes des patients-experts et affichent leur volonté de mettre les malades au centre des dispositifs, pour garantir un minimum de démocratie sanitaire et éviter de lourdes erreurs.

Un rôle appelé à croître

La médecine de demain sera personnalisée, participative et prédictive, avec des malades au cœur du système de santé, encore plus acteurs de leur prise en charge globale. Leurs besoins et leurs attentes sont ainsi de plus en plus recherchés et évalués aussi bien par le milieu médical que par l'industrie pharmaceutique, la notion de *Patient Reported Outcomes* (PRO) en étant un bon exemple. Pour accompagner cette évolution, les patients-experts ont un rôle à jouer à tous les niveaux, de la recherche à la prise en charge médicale et sociale, sans oublier l'accompagnement des malades dans leur parcours de santé et leur trajectoire de vie [4, 5]. Ils sont un lien, des intermédiaires fiables

qui vivent la maladie et la connaissent de l'intérieur. Ils enrichissent cette connaissance grâce au partage et à la capitalisation des expériences des autres malades. Ils sont capables de traduire et porter les aspirations des malades et de leurs proches qui ne sont pas nécessairement celles des médecins. Un temps précieux est ainsi gagné.

À l'international, des réorganisations s'opèrent pour mieux intégrer des représentants de patients : en fonction des actions visées (le réseau européen d'excellence neuromusculaire Euro-NMD pour l'organisation de réseaux de soins, par exemple, l'ENMC et TREAT-NMD plutôt pour la recherche) ; ou par pathologie (SMA Europe pour l'amyotrophie spinale, *World Duchenne Organization* pour la dystrophie musculaire de Duchenne), EURODYMA pour la maladie de Steinert). EURORDIS, la fédération européenne des associations de patients avec maladies rares a, pour sa part, créé des *community advisory boards* pour aider les représentants de patients à s'organiser et à se faire entendre dans le cadre de la recherche en général et des essais thérapeutiques à promotion industrielle en particulier. En France, l'Inserm a son collège de relecteurs des protocoles de recherche dont il est le promoteur. L'industrie, autour du LEEM et de l'AFCROS, cherche à impliquer plus les associations de patients, et les laboratoires ont souvent leur « *Patient Advocate* » ; les hôpitaux recrutent des patients-experts pour co-construire et animer des programmes d'éducation thérapeutique.

Nouveaux enjeux, nouveaux risques

Le malade, qui met à disposition ses connaissances, devient un enjeu de création de valeurs, d'où de nouveaux problèmes d'éthique et de droit qu'il ne faudra pas éluder.

Cette place nouvelle comporte des risques : patients alibi, cooptés pour se conformer aux obligations légales, patients que l'on n'écoute pas nécessairement, ou pire patients instrumentalisés, manipulés pour faire la promotion d'un produit.

Dans la « vraie vie », le recrutement d'un nombre suffisant de patients-experts compétents pour agir à tous les niveaux et dans les domaines où ils peuvent être utiles, peut s'avérer très compliqué d'autant que leur fonction est bénévole pour la très grande majorité d'entre eux.

Formation... et professionnalisation

Les patients-experts doivent être formés pour être capables de faire face à ces défis. Ce rôle incombe

principalement aux associations de patients malgré le peu de moyens dont elles disposent [5].

La formation est un grand défi, car il s'agit d'apprendre des notions techniques, mais aussi à se positionner et à se faire entendre, à être reconnu par ses pairs et par les structures qui les sollicitent ; les critères de choix des candidats potentiels sont donc complexes, la capacité à travailler à long terme et en équipe est primordiale, il faut inclure de nombreux jeunes et les faire monter peu à peu en compétence... Un autre défi majeur est de trouver des formateurs adaptés.

Les formations disponibles sont rares et ne couvrent pas tous les champs d'actions possibles. Plusieurs associations (Fédération des diabétiques, AFA) ainsi que des organismes (EMA, la HAS, le collège des relecteurs de l'Inserm, la MDPH, l'AFCROS, etc.) en ont créé pour faire face à leurs besoins et demandes spécifiques mais EURORDIS, EUPATI ou le programme EFP pour les jeunes ont déjà des modules plus transversaux qui correspondent aux défis de demain. Des formations pour les patients-experts ont également été créées au sein des universités (l'Université des Patients à la Sorbonne).

Nous allons donc devoir construire, souvent en partenariat avec d'autres associations, des modules de formation qui créeront un cursus, pour permettre aux patients-experts d'investir toutes les nouvelles opportunités prévues par la loi, ou nécessitées par l'évolution de la science et de la société et faire vraiment entendre la voix des malades. Il faudra également trouver un référentiel pour faire reconnaître la qualité de ces formations.

En conclusion

Le malade-expert n'est pas un épiphénomène ni une création *ex nihilo*. C'est plutôt un signe de transformation de l'existant, un changement un peu déstabilisant, sans doute, mais un changement utile, innovant et nécessaire. ♦

SUMMARY

The expert patient: a new key stakeholder in the global healthcare system

Expert patients correspond to a new concept in health-care. This somewhat revolutionary concept is particularly relevant in the field of rare diseases where expertise from physicians and scientists is scarce by definition. Becoming an expert-patient requires natural skills, human virtues, humility and training. Many patient advocacy groups and umbrella organizations have recently integrated this new paradigm in their long-term strategy in order to fulfill the growing demand of patient expertise expressed by both government healthcare agencies and industry. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Jouet E, Flora L, Las Vergnas O. Construction et reconnaissance des savoirs expérimentiels des patients. Note de synthèse. Pratiques de Formation - Analyses, Université Paris 8, 2010, n° 58-59. http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/64/51/13/PDF/58-59synthese_sante_np.pdf
2. Fonhus MS, Dalsbo TK, Johansen M, et al. Patient-mediated interventions to improve professional practice. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 9 : Cd012472.
3. Sharma AE, Knox M, Mleczko VL, et al. The impact of patient advisors on healthcare outcomes: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2018 ; 18 : 437.
4. Picard R, Renaud-Mazataud N. *Attractivité de la France pour les entreprises de santé : développer la valeur des produits et services*. Rapport au ministre de l'Économie et des Finances, novembre 2017, 96 p. https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/cge/attractivite-entreprises-de_sante.pdf
5. Armstrong MJ, Mullins CD, Gronseth GS, Gagliardi AR. Recommendations for patient engagement in guideline development panels: a qualitative focus group study of guideline-naïve patients. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0174329.

TIRÉS À PART

M. Friconneau

LE BILLET DU LUNDI



Un nouveau service de la Filière de Santé FILNEMUS est disponible depuis début 2020

Une info-lettre hebdomadaire gratuite vous tient informés :

- de l'actualité de la filière
- des publications du domaine
- des webinars programmés
- des appels à collaboration en cours
- et d'un agenda événementiel régulièrement mis à jour

Pour l'obtenir, et si ce n'est pas déjà fait, inscrivez-vous sur le site Filnemus
<http://www.filnemus.fr/>

> Le document qui suit est la traduction intégrale du compte rendu établi à l'occasion du 252^e atelier international ENMC consacré, du 6 ou 8 mars 2020, au « Développement de recommandations pour l'utilisation de la ventilation par embout buccal dans les maladies neuromusculaires », et publié très récemment dans la revue *Neuromuscular Disorders* (M. Chatwin, M. Gonçalves, J. Gonzalez-Bermejo, M. Toussaint, et al. 252nd ENMC international workshop: Developing best practice guidelines for management of mouthpiece ventilation in neuromuscular disorders. March 6th to 8th 2020, Amsterdam, the Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2020 ; 30 : 772–81. doi.org/10.1016/j.nmd.2020.07.008). <

Introduction

Le Centre Neuromusculaire Européen (ENMC) a toujours fait la promotion de l'assistance ventilatoire dans les maladies neuromusculaires (MNM). Face au manque de prescriptions de la ventilation par embout buccal (ou MPV, abréviation internationale signifiant « mouthpiece ventilation ») et en l'absence de consensus concernant ses modalités et ses indications, l'ENMC a organisé du 6 au 8 mars 2020 à Amsterdam un atelier d'experts internationaux (le 252^e) destiné à « Établir des recommandations pratiques pour la ventilation par embout buccal dans les maladies neuromusculaires ». Au total, 22 participants se sont réunis : 20 participants d'Europe accompagnés d'un représentant des États-Unis et un du Canada, représentant un total de 11 pays.

Ce groupe comprenait des pneumologues, infirmières et kinésithérapeutes respiratoires, tous ayant une compétence particulière dans le domaine de la ventilation par embout buccal dans les maladies neuromusculaires. Des représentants des associations de patients étaient également présents. Le programme de la réunion est disponible en ligne (supplément 1). Il faut souligner que l'atelier a eu lieu au début de

La ventilation par embout buccal dans les maladies neuromusculaires

Michelle Chatwin¹, Miguel Gonçalves², Jesus Gonzalez-Bermejo³, Michel Toussaint⁴, au nom du consortium ENMC dédié à la prise en charge respiratoire



¹Clinical and Academic Department of Sleep and Breathing, Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP, Royaume-Uni.

²Noninvasive Ventilatory Support Unit, Emergency and Intensive Care Medicine Department. Pulmonology Department, São João University Hospital. Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal.

³Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

⁴Centre for Home Mechanical Ventilation and Specialized Centre for Neuromuscular Diseases, Inkendaal Rehabilitation Hospital, Vlezenbeek, Belgique.

michel.toussaint@inkendaal.be

la pandémie COVID-19. Certaines institutions avaient émis une interdiction de voyager. Dans de telles circonstances, plusieurs participants ont contribué à l'atelier par téléconférence. Les échanges et les discussions ont permis d'aboutir à la création d'un algorithme décisionnel pratique suggérant la mise en route idéale de la MPV chez les malades requérant une assistance ventilatoire diurne (Figure 1).

Les MNM peuvent affecter les muscles squelettiques, cardiaque et respiratoires. L'importance du déficit des muscles respiratoires dépend de la gravité et de l'évolution de chaque MNM. L'insuffisance respiratoire et les infections pulmonaires sont les principales causes de mortalité et de morbidité dans de nombreuses MNM. L'introduction de l'assistance ventilatoire vise à améliorer l'hypoventilation nocturne. L'assistance ventilatoire est généralement proposée sous la forme de techniques non invasives telles que le port d'un masque nasal pendant le sommeil. Une trachéotomie peut s'avérer nécessaire en cas d'échec de la ventilation non invasive (VNI), en cas d'impossibilité de recourir à la MPV, en cas d'atteinte bulbaire ou d'incapacité à évacuer les sécrétions, ou simplement par choix du patient. Des études montrent que la ventilation mécanique nocturne améliore les symptômes, les échanges gazeux, la qualité de vie et la survie dans les MNM [1].



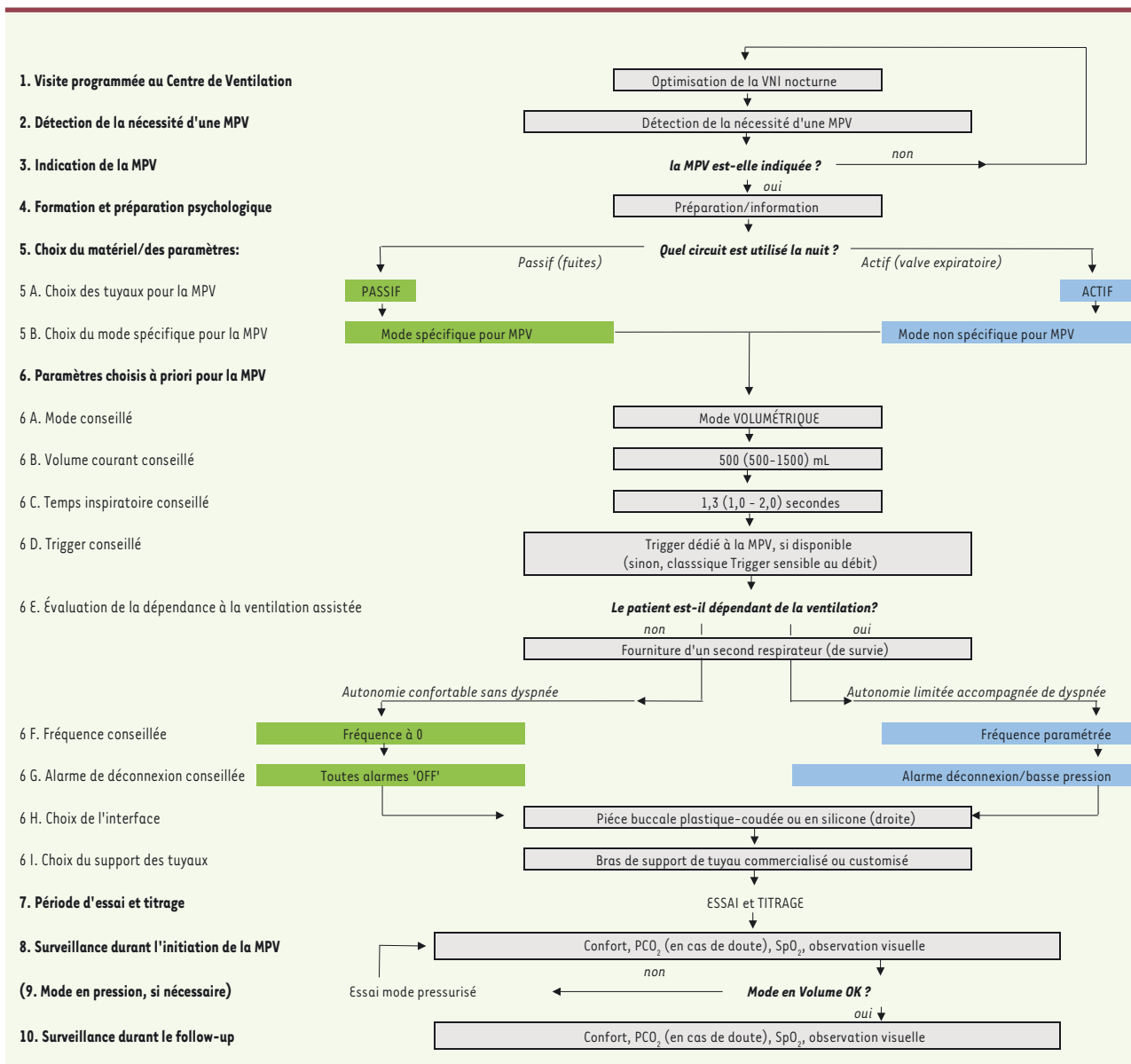


Figure 1. Algorithme décisionnel précédant la mise en route d'une MPV au long cours. Il existe pour chaque étape une description de l'aide à la fourniture du service.

À mesure que la maladie progresse et que la dépendance au ventilateur augmente, les patients ont le choix entre l'extension de la VNI durant la journée par masque et l'introduction d'une ventilation mécanique par l'intermédiaire d'une trachéotomie. Si la ventilation invasive (VI) permet de se passer d'un masque fixé sur le visage, un accès direct aux voies respiratoires via une trachéotomie expose à plusieurs types de complications : trachéomalacie, hémorragies trachéales et difficultés d'élocution.

À l'inverse, le port continu d'un masque de VNI expose aux risques d'escarre aux points de contact avec la peau, à l'hypoplasie d'une partie du massif facial, à des difficultés de déglutition et à une faible audibilité de la voix [2].

La VNI par embout buccal (MPV) représente une alternative à la VNI par masque. Elle est également connue sous le nom de MPV en circuit ouvert et se pratique en journée via un respirateur portatif. Elle peut être utilisée pendant de nombreuses activités telles que parler, manger, déglutir ou tousser.

La MPV n'est pas une technique nouvelle. Lors d'un congrès sur le syndrome post-polio en 1953, le Dr Affeldt faisait déjà état d'un *appareillage respiratoire capable de réaliser une MPV par le biais d'une pièce buccale habituellement utilisée pour les épreuves fonctionnelles respiratoires* [3]. John Bach et ses collaborateurs ont



joué un rôle important dans la diffusion mondiale de cette technique de MPV, la rendant de plus en plus populaire [4].

Les objectifs de l'atelier

L'objectif général de l'atelier était de parvenir à :

- Analyser les résultats de l'enquête sur la MPV réalisée en amont de l'atelier et les publier dans un article à part.
- Établir des recommandations pratiques concernant la MPV dans les MNM, en abordant, en particulier, les modes de ventilation, les réglages et l'équipement requis, ainsi que les modalités d'un suivi optimal.
- Établir un algorithme décisionnel concernant l'utilisation de la MPV comme assistance ventilatoire diurne (voir *Figure 1*).
- Définir les critères de jugement pour de futures études impliquant la MPV.

Présentations introductives

Après les mots de bienvenue d'Alexandra Breukel (directrice de l'ENMC) et des animateurs de l'atelier, (*Michelle Chatwin, Michel Toussaint, Miguel Gonçalves et Jésus Gonzalez-Bermejo*), *Michelle Chatwin et Michel Toussaint* ont présenté le programme de l'atelier et ses objectifs. Ensuite, *Jésus Gonzalez-Bermejo* a ouvert la première session consacrée à la question de savoir à quel moment il fallait aller au-delà de la ventilation nocturne. Ce moment correspond à l'apparition d'un déficit des muscles respiratoires. Dans un premier temps, ce déficit conduit à une insuffisance respiratoire pendant la phase REM du sommeil du fait de l'inhibition sélective des muscles respiratoires accessoires. À mesure de la progression du déficit, les perturbations ventilatoires apparaissent ensuite pendant toutes les phases du sommeil et conduisent finalement à une insuffisance respiratoire avec hypercapnie en journée. Le traitement par VNI nocturne va améliorer les échanges gazeux et normaliser les gaz du sang [5]. Cependant, certains patients vont développer une hypercapnie diurne et, de ce fait, nécessiter une assistance ventilatoire en journée. Avant de démarrer une MPV, il est recommandé de s'assurer que le patient est correctement ventilé durant toute la nuit. Il faut surveiller le taux de dioxyde de carbone (CO_2) [mesuré par différentes méthodes (gazométrie artérielle CO_2 en fin d'expiration (EtCO_2) ou en transcutané (TcCO_2)], l'oxymétrie, et, chaque fois que possible, les données de suivi téléchargeables à partir du respirateur. Des réglages de la machine s'imposent en cas d'hypercapnie persistante. Si les données de suivi indiquent une faible utilisation du respirateur, il faudra en chercher la cause et mettre en place une stratégie pour y remédier. Une fois la capnie contrôlée durant la nuit, un recours à une ventilation diurne pourra être discuté en fonction de plusieurs critères (voir encadré 1). Il est important de signaler que la présence d'une hypercapnie est un signe tardif qu'il ne faut pas attendre avant de proposer une MPV diurne, en particulier dans les maladies rapidement évolutives.

Peter Wijkstra et Laura Verweij ont mis l'accent sur les différences physiologiques, pour un patient donné, entre assistances ventilatoires diurne et nocturne. Les patients en ventilation nocturne sont endor-

Indications pour démarrer une MPV

- Capacité vitale inférieure à 30% de la valeur théorique
- Ventilation au masque d'une durée supérieure ou égale à 12 heures par jour
- Une dyspnée dont le score est supérieur à 2,5 sur l'échelle de Borg et qui s'améliore sous l'effet de l'assistance ventilatoire
- Perte de poids
- Essoufflement lors du repas
- Essoufflement lors du parler et/ou voix de faible intensité
- Sevrage de la ventilation invasive
- Adaptation à aucune forme de VNI
- Hypercapnie diurne, avec échanges gazeux normalisés la nuit par la VNI.

mis et en position couchée. Pendant leur sommeil, on note une diminution de la commande respiratoire. En conséquence, l'assistance respiratoire mécanique doit comprendre un système de fréquence respiratoire de rappel répondant aux besoins ventilatoires nocturnes. Durant la journée, les malades sont éveillés, en mouvement, tout occupés qu'ils sont à manger, boire, tousser lorsqu'ils sont encombrés ou à échanger sur le plan social, le tout nécessitant des besoins de ventilation différents comme le montrent les réglages distincts du ventilateur pendant la nuit ou la journée. Le ventilateur utilisé de jour doit être portable et embarquable sur le fauteuil roulant, et doit disposer d'une bonne batterie. Historiquement, l'extension de la ventilation nocturne à la période diurne fait, malheureusement, souvent appel à une trachéostomie comme interface. Les progrès technologiques ont permis d'utiliser des masques nasaux avec ou sans embouts narinaires, laissant libre l'orifice buccal (comme dans la *Figure 2*). Ceci est de nature à améliorer la communication orale, la déglutition et les interactions sociales.

Michel Toussaint et Miguel Gonçalves ont mené les discussions sur le choix entre VNI et assistance ventilatoire diurne par le biais d'une trachéostomie. Le groupe souhaite souligner que la décision d'une trachéotomie dépend parfois des habitudes historiques du centre en la matière, ou si la canule a été mise en place à l'occasion d'un épisode aigu. Dans certains pays, la trachéotomie rend éligible le patient à un remboursement des soins effectués 24 heures sur 24 soit par une infirmière, dans certains cas, ou par un simple soignant. Dans d'autres pays, la mise en œuvre d'une trachéotomie peut imposer une vie en institution plutôt qu'une vie à domicile. Le choix en faveur d'une trachéotomie



Figure 2. De gauche à droite : (1) l'image de gauche montre un patient avec un masque nasal de type Dreamwear (© Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) ; (2) la deuxième, un patient avec un masque nasal de type AirFit N30i (© ResMed, San Diego, CA, USA) ; (3) celle du milieu, un patient utilisant une interface nasale à coussinets de type Swit Lt (© ResMed, San Diego, CA, USA) ; (4 et 5) les deux photographies de droite correspondant à une pièce buccale (4 à gauche) et une pipette (5 à droite) (© Michelle Chatwin).

est parfois dicté par les difficultés d'évacuation des sécrétions, et ce malgré l'emploi de techniques habituellement efficaces dans le drainage (ACTS), ou de l'impossibilité de porter un masque sur le visage. En matière de survie, on ne dispose pas d'études randomisées prouvant une meilleure efficacité d'une technique sur l'autre. Le groupe a conclu, pour ce qui concerne les recommandations pratiques, qu'il était nécessaire de faire un essai de MPV avant d'envisager une trachéotomie. Dans un premier temps, il faut optimiser la VNI nocturne couplée aux techniques de désencombrement proximal (toux assistée) [6, 7]. En cas d'indication d'une trachéotomie au long cours, le choix du patient, lequel doit être suffisamment informé des tenants et des aboutissants de cette technique, reste essentiel face aux conseils du médecin qui ne peut décider seul sans l'avis du malade.

Peter Wijskra a étudié différents types de masque en cas d'impossibilité de MPV et a souligné que l'on peut utiliser alternativement un masque nasal avec ou sans embouts narinaires, lesquels sont plus petits qu'un masque facial entier (voir Figure 2). On peut également utiliser des ventilateurs à pression positive ou une ceinture abdominale de type pneumobelt [8].

Miguel Goncalves et Michelle Chatwin ont présenté les résultats préliminaires de l'enquête consacrée à la MPV. Ils ont relevé une grande disparité dans les indications de MPV selon les pays et à l'intérieur d'un même pays. A chaque endroit où existaient des indications préférentielles de MPV et une méthode d'initiation à la MPV, cette information a été reprise dans l'algorithme décisionnel établi lors de l'atelier (Figure 1) concernant le démarrage d'une MPV chez des patients neuromusculaires. Les présentations faites lors de l'atelier et les discussions autour des trois thématiques suivantes ont également contribué à l'élaboration de la Figure 1.

Première thématique : les aspects techniques de la MPV

Cette thématique a été abordée par le biais d'une discussion menée par Michel Toussaint et Miguel Goncalves concernant les modalités et réglages de la MPV. Seuls certains centres sont en mesure de propo-

ser une MPV. Classiquement, il s'agit d'une ventilation volumétrique [9], réglée de façon à apporter un volume courant d'au moins 700 ml et allant jusqu'à 1 500 ml [10, 11], sans pression positive expiratoire (PEEP), le tout par l'intermédiaire d'un embout buccal ou d'une pipette maintenus par un support articulé [10, 12]. Pour autant, il arrive que certains patients ne disposent que de ventilateurs barométriques et qu'il faille, dans ce cas, jouer sur les réglages de la pression. Un débat a eu lieu pour savoir lequel des deux modes ventilatoires, celui axé sur le volume [9, 13] ou celui sur la pression [11, 14] était le meilleur, et si l'ajout d'une PEEP apportait une quelconque valeur ajoutée. Certains cliniciens pourraient s'inquiéter, notamment chez les enfants, des effets d'une ventilation volumétrique où un volume fixe d'air est délivré à forte pression. Le groupe a fait remarquer que les cas de pneumothorax restaient rares et que les bénéfices l'emportaient largement sur les inconvénients. La survenue d'un pneumothorax est vraisemblablement multifactorielle mais peut effectivement être en lien avec tout appareil délivrant une pression positive, y compris les relaxateurs de pression (MI-E). En fait, si la MPV est réglée en mode volumétrique et si le volume d'air est jugé trop important par le malade, celui-ci peut simplement ouvrir la bouche et laisser l'air fuir. Certains cliniciens sont amenés à régler la machine afin d'apporter un large volume d'air, le patient étant libre de prendre le volume qu'il souhaite. Le but de cette stratégie d'une inspiration profonde sur base d'un volume courant élevé est de mettre au repos les muscles inspiratoires du patient de sorte qu'il soit capable de respirer sans assistance pendant quelques cycles respiratoires avant de reprendre une nouvelle inspiration profonde par MPV. Une autre stratégie consiste à apporter au patient un volume



courant moindre, mais cependant suffisant pour lui permettre un stockage d'air de plusieurs salves inspiratoires (appelé *air-stacking*) pour atteindre sa MIC (capacité inspiratoire maximale) en seulement trois inspirations. En fonction des réglages et de l'objectif de la MPV, il est possible que le patient soit sous-ventilé lorsqu'il est déconnecté du circuit [15] ce qui impose de surveiller les paramètres en journée et de réévaluer les réglages. Le groupe a néanmoins considéré qu'on pouvait pratiquer la MPV soit en mode volumétrique soit en mode barométrique mais que, chez les enfants, la ventilation barométrique pouvait être considérée. Pour les adultes, l'algorithme décisionnel (Figure 1) donne la préférence à un mode volumétrique lors de la mise en route d'une MPV.

Doug McKim et Michel Toussaint ont rappelé qu'il n'y avait de consensus ni sur le choix de la pièce buccale ni sur les préférences des malades eux-mêmes. Certains centres prônent la fabrication sur mesure des supports [16] tandis que d'autres privilégient les modèles du commerce. La clé pour disposer d'un bras articulé est que ce dernier puisse bouger en même temps que le patient. Ceci signifie qu'il doit toujours être dans une position adéquate lorsque le patient a besoin de reprendre de l'air. Pour faciliter la MPV, le groupe recommande que les centres moins expérimentés, ne disposant d'aucune possibilité de fabrication individuelle de ces supports, utilisent les modèles du commerce. Il faut que les patients essaient d'abord une pipette ou une pièce buccale et qu'on leur laisse le choix de décider ce qui est le meilleur pour eux. Avec la pièce buccale, ils doivent être capables de ventiler convenablement, de ne plus être dyspnéiques, et de faire de l'*air-stacking*. Un avis complémentaire peut être demandé à un centre spécialisé si nécessaire.

Johan Chaulet et Wendy Hughes ont apporté un éclairage sur ce que les professionnels devraient savoir de la position des malades et des aidants en la matière. Les patients peuvent ressentir de l'anxiété au démarrage de la MPV et un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire. Cela peut passer par une psychothérapie, ou par un partage d'expériences et de résolution des problèmes avec d'autres utilisateurs ou avec des représentants d'associations de patients, le tout en toute indépendance. Un suivi régulier par le prescripteur aide à régler les problèmes en amont et avant qu'ils ne deviennent un véritable obstacle au niveau psychosocial. Il est essentiel que le patient et le médecin soient associés au processus décisionnel aboutissant au choix de l'appareillage respiratoire et de ses accessoires. Le timing idéal pour la MPV doit être planifié à l'avance pour optimiser ses chances de succès. Si un centre local ne peut apporter l'aide nécessaire, les patients pourront se retourner, le cas échéant, vers un centre plus spécialisé dans la ventilation à domicile.

Hélène Prigent et Adam Ogna ont exposé les résultats probants d'études sur banc d'essais concernant les ventilateurs et les modalités de la MPV. Les machines de ventilation à domicile sont faites pour fournir une assistance ventilatoire chez des patients dont les conditions respiratoires sont, a priori, stables, et en cas de besoin de ventilation de la part des patients, quand la charge du ventilateur et les résistances du circuit restent stables ou ne se modifient que légèrement avec le temps [17]. La MPV représente un défi pour les

ventilateurs utilisés à domicile du fait d'un cycle de ventilation relativement irrégulier et de changements rapides des conditions de charge liés aux déconnexions et reconnexions au circuit de manière intermittente [15]. Ceci a été bien montré dans des études faisant apparaître un taux élevé de déclenchements de l'alarme pendant la MPV [12].

Les ventilateurs à domicile les plus récents ont un système pneumatique à turbine permettant d'assurer une ventilation volumétrique en se référant à un algorithme destiné à adapter la pression de travail d'un cycle inspiratoire en fonction des cycles précédents. Pendant une MPV volumétrique, la boucle de rétro-action est parfois longue, aboutissant à une lenteur de réaction de la part du ventilateur pour s'adapter aux variations de résistances, conduisant finalement à un mauvais calibrage du volume courant lors des déconnexions/reconnexions au circuit. Ce mauvais calibrage se traduit par une régulation à la baisse de la pression de travail du ventilateur, et, dès lors, par la production d'un volume moins important qu'attendu lors des cycles suivants [13]. Ce phénomène est très variable selon les ventilateurs, 2 à 4 cycles étant nécessaires à la stabilisation du volume courant, particulièrement quand on règle la machine avec une fréquence respiratoire de rappel [14]. De plus, les fuites volontaires, qui sont fréquentes et normales dans la MPV, diminuent la précision des ventilateurs à mesurer le volume courant réellement délivré [18-20] amplifiant ainsi le phénomène. L'utilisation de la MPV en mode barométrique entraîne un décalage encore plus grand du volume courant lors d'une déconnexion du circuit, mais diminue la chute de volume courant au moment de la reconnexion au circuit [13]. Ceci peut s'expliquer par une boucle plus courte de rétro-contrôle permettant l'adaptation de la pression de travail du ventilateur au cours du cycle respiratoire en cours. Comme la boucle de rétro-contrôle n'inclut ni le patient ni le circuit, ce mode de ventilation ne garantit pas un volume courant constant en cas de changement de résistance ou de compliance du système respiratoire (par exemple, en cas d'obstruction des voies aériennes par des sécrétions), le tout exposant le patient ventilo-dépendant à une assistance respiratoire insuffisante. Les ventilateurs actuellement disponibles ont des capacités adaptatives distinctes quant aux changements brutaux de charge respiratoire qui sont une caractéristique de la MPV. Ainsi, le choix du ventilateur destiné à la MPV chez un patient donné doit prendre en compte les avantages et inconvénients de chacun d'entre eux, et du mode ventilatoire envisagé. Comme évoqué par *Annalisa Carlucci*, les alarmes-machines peuvent poser un problème. Une alarme qui se

déclenche inopinément peut dissuader un patient d'utiliser cette technique. Il est essentiel de faire la différence entre utilisation constante/continue ou intermittente de la ventilation.

Chez le patient non-ventilo-dépendant, la MPV peut être utilisée à la demande avec une fréquence respiratoire réglée à zéro. Dans ce cas, les alarmes sont inutiles. L'apparition récente d'un mode spécifique à la MPV sur certains ventilateurs permet de régler sur zéro les alarmes de déconnexion et d'apnées, le système de rappel respiratoire aussi sur zéro et de garder une alarme de basse pression de 1 à 5 millibars. En l'absence d'option MPV spécifique ou si celle-ci n'est pas applicable, une combinaison appropriée entre volume courant, temps inspiratoire et type d'embout buccal (en termes de résistance) permet d'éviter un réglage d'alarmes de déconnexion et de basse pression. Pour les patients hautement ventilo-dépendants, différents réglages d'alarmes peuvent s'envisager. Dans ce cas, les alarmes d'apnée et de déconnexion peuvent être utiles, tout comme un back-up chez les malades ventilo-dépendants très affaiblis (Figure 1). Une alarme rappelant le risque de ré-inspirer son propre air (rebreathing) est utile chez le patient ventilo-dépendant. Sur certains ventilateurs, elle est enclenchée par défaut ou a besoin de l'être par un bouton « on » sur d'autres. En l'absence d'alarme de « rebreathing », on peut utiliser un circuit à un seul segment disposant d'une valve expiratoire.

Deuxième thématique : les conditions du succès d'une MPV

L'introduction d'une MPV à un moment propice est la condition de son succès. *Josh Benditt* a fait une présentation sur la phase initiale de la mise en place de la MPV. D'après la littérature passée en provenance des sociétés scientifiques à propos de l'assistance ventilatoire diurne, la MPV devrait démarrer quand le patient devient, tardivement, hypercapnique dans la journée [21]. La MPV constitue bien un traitement de choix pour la ventilation diurne. Les cliniciens experts estiment qu'au cas où la durée de la ventilation assistée est égale ou supérieure à 12 heures par jour, avec ou sans hypercapnie [15], la MPV doit être proposée chez les patients qui souhaitent conserver une assistance respiratoire non-invasive en journée et qui ont une bonne capacité d'occlusion labiale [22], et/ou chez ceux présentant une dyspnée [23] ou une tachypnée [23-25], même sans hypercapnie.

Les critères pour prescrire une MPV ont été définis par le groupe d'experts :

- une durée de ventilation par masque égale ou supérieure à 12 heures par jour ;
- une hypercapnie diurne avec normocapnie nocturne ;
- une dyspnée disparaissant sous l'effet de l'assistance respiratoire diurne ;
- la nécessité d'augmenter le volume de la voix ;
- le besoin d'augmenter l'efficacité de la toux en dehors du lieu de vie (c'est-à-dire quand on ne dispose pas d'un appareil insufflateur-exsufflateur).

Miguel Gonçalves et Jésus Gonzalez-Bermejo ont fait une présentation sur la surveillance au moment de la mise en route de la MPV et à plus long terme. *Nardi et al.* [15], en étudiant les polygraphies ont mis en évidence

que certains patients, sans s'en rendre compte, et sans manifester de symptômes non plus, ne se ventilaient pas suffisamment. La MPV expose au risque d'hypoventilation mais aussi au risque d'hyperventilation. Voir la Figure 3 où un algorithme de surveillance des patients sous MPV est proposé.

Pour ce qui concerne la gestion des risques et la sécurité, plusieurs problèmes ont été signalés par *Jésus Gonzalez-Bermejo* et *Wendy Hugues*. *Johann Chaulet* et *Laura Verweij-van den Oudenrijn* ont ensuite insisté sur le besoin d'éducation et de formation du patient et de ses aidants. Le manque d'information et de formation ont été identifiés comme des freins à la diffusion de la MPV [9, 10]. Il n'y a pour l'instant aucun protocole spécifique en la matière, des soins individualisés étant pourtant nécessaires au succès de la MPV [26, 27]. Ceci peut représenter un problème pour les centres non spécialisés dans la mise en place de la MPV. Les présentations et les discussions qui ont suivi pendant cette session ont permis d'élaborer trois documents à l'appui du développement de la formation pour les utilisateurs de MPV et leurs aidants, ainsi qu'une check-list destinée aux cliniciens prescripteurs de MPV, et des fiches-types pour la prescription et le descriptif des appareillages (voir les suppléments en ligne S1, S2 et S3). Le groupe a rappelé la nécessité impérieuse de disposer, pour chaque malade, d'un ballon insufflateur de type Ambu®, celui-ci devenant indispensable en cas de panne de l'appareil de ventilation.

Les sécrétions peuvent empêcher le succès de la MPV. *Barbara Garabelli* a fait une communication sur les techniques de désencombrement (ATC pour *Airway Clearance Techniques*), l'accent étant mis sur la MPV. La MPV peut être utilisée comme technique de désencombrement proximal pour favoriser la toux [5, 7]. L'*air-stacking*, technique de stockage d'air, est classiquement réalisé avec un ballon insufflateur type Ambu® ou un ventilateur en mode volumétrique [25]. Rappelons que la MPV peut être réglée en mode assisté-contrôlé pour le volume ou la pression [25]. On peut apprendre au patient à réaliser une inspiration profonde si la MPV est en mode barométrique [28] mais l'*air-stacking* réalisé en mode volumétrique est à préférer du fait d'un volume plus important d'air avant de tousser. Le groupe en a conclu qu'il fallait impérativement apprendre à aider au désencombrement par une inspiration profonde ou par *air-stacking* lors d'une MPV, de préférence en mode volumétrique.

Tiago Pinto et *Nicolas Audag* ont communiqué sur les aspects techniques des fauteuils roulants, les ventilateurs et les batteries externes. Le fauteuil roulant doit disposer d'un système d'arrimage solide et fiable afin d'accueillir le respirateur. Le support du tuyau permettra à l'embout buccal de rester bien en place.

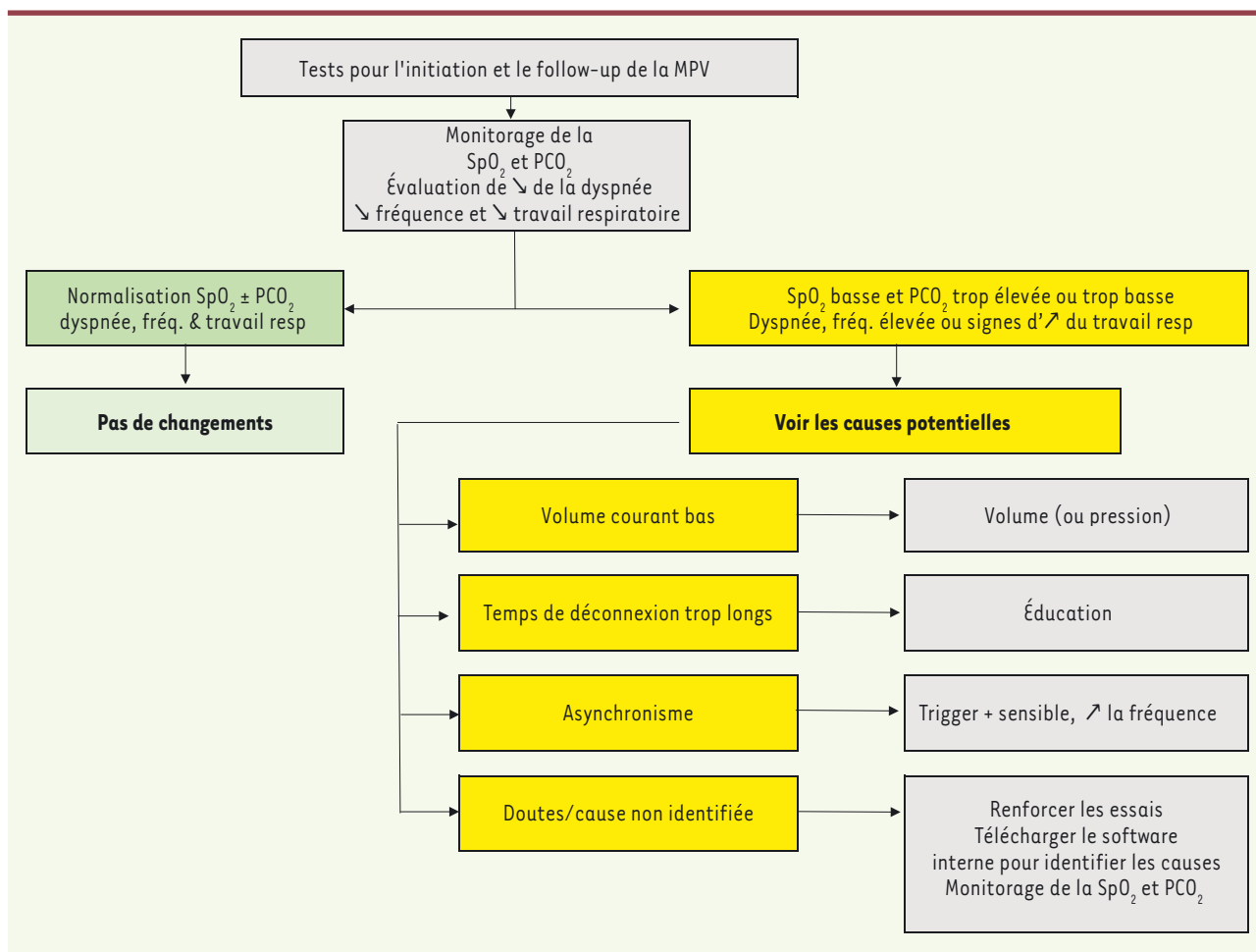


Figure 3. Algorithme suggéré pour le monitoring pendant la phase initiale et le suivi des patients avec ventilation de l'embout buccal. Solution suggérée suivant le problème identifié. Dioxyde de carbone (CO_2), Saturation pulsée en oxygène (SpO_2), fréquence respiratoire (RR), travail respiratoire (WOB).

Les objectifs principaux sont le confort, la sécurité, l'autonomie sur batterie et la facilité d'utilisation, tant pour les patients que pour leurs soignants.

Les fabricants de respirateurs ont récemment développé un mode MPV spécifique, avec des accessoires tels qu'un bras de support pour les tuyaux ainsi que des circuits sans valve expiratoire permettant au patient de réaliser une expiration en dehors de la pièce buccale [29]. L'autre avantage de ces supports articulés et de ces tuyaux est de pouvoir garder la pièce buccale dans une position idéale et d'être adaptable au fauteuil roulant. De nos jours, les fabricants de respirateurs produisent des machines sauvant des vies et capables de tenir huit heures grâce à une batterie interne, et jusqu'à seize heures avec des batteries auxiliaires.

Au moment du choix du ventilateur, il faut pouvoir l'essayer sur le fauteuil roulant et se demander si ce dernier est toujours capable de basculer en arrière, ventilateur et accessoires compris.

Il est important de discuter avec le patient des questions suivantes. L'embout buccal se fixe-t-il au fauteuil ou sur les épaules du patient lui-même et est-ce que le support bouge avec le patient ? Y-a-t-il un risque d'écrasement ou de détachement des tuyaux ? Est-il possible

de brancher le ventilateur ou ses accessoires sur les circuits propres au fauteuil roulant ? On doit aussi se souvenir que le poids de la batterie externe alourdit le fauteuil roulant dans son ensemble. Il existe pour les patients ambulatoires une formule avec sac à dos permettant de préserver à la mobilité.

Troisième thématique : retour d'expérience de la MPV dans les MNM lors de soins aigus et de l'exercice physique

Hélène Prigent et Johan Chaulet ont rapporté leur expérience concernant la MPV dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Dans cette maladie, la MPV a été proposée comme forme alternative de VNI à partir des années 1990 [30]. Au fil des ans, cette technique a été de plus en plus employée pour améliorer la tolérance à la VNI, augmenter sa durée d'utilisation en journée, permettant ainsi son utilisation chez des malades

ventilo-dépendants. Cette technique est devenue une indication à part entière dans la prise en charge respiratoire du patient atteint de DMD afin d'éviter complètement une ventilation sur trachéotomie. Les malades rapportent un effet positif de la MPV sur la dyspnée et la fatigue, mais ils soulignent aussi son bénéfice pour l'élocution, la déglutition et la communication [25]. Un des principaux défis posés à la population DMD par la MPV réside dans la sécurisation de l'accès à la pièce buccale surtout chez les patients les plus déficitaires au niveau moteur.

Doug McKim et *Jesus Sancho* avaient préparé une session sur l'utilisation de la MPV dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Comme dans beaucoup d'autres maladies neuromusculaires, les patients atteints de SLA souffrent d'un déficit respiratoire évolutif conduisant à une insuffisance respiratoire et à une toux inefficace. Ceci se produit toutefois très rapidement. La VNI est connue pour prolonger la survie, soulager les symptômes, éviter des hospitalisations et améliorer la qualité de vie [22]. Comme dans les autres pathologies neuromusculaires, la VNI est utilisée pendant les heures de sommeil mais, au fur et à mesure de la progression du déficit des muscles respiratoires, les besoins en assistance ventilatoire augmentent. La MPV peut devenir une option chez certains malades atteints de SLA. Une fois mise en place, la MPV peut augmenter la survie, sans trachéotomie, jusqu'à 9,5 mois [22]. Pourtant, 19 % des patients SLA seulement en tirent bénéfice [22]. Deux facteurs déterminent le succès d'une MPV. D'abord, la présence d'un débit expiratoire de pointe à la toux (PCF pour *peak cough flow*) permettant d'assurer une toux efficace, c'est-à-dire suffisante pour évacuer les sécrétions. Ensuite, la présence d'un minimum de fonction bulbaire pour maintenir l'embout au niveau de la bouche, assurer une occlusion labiale satisfaisante et s'arranger pour atteindre une capacité inspiratoire maximale (MIC). L'atteinte bulbaire s'aggravant avec le temps, la MPV devient inefficace et ceci peut être suspecté lorsque la MIC devient plus petite que la capacité vitale (différence MIC-CV). On devrait permettre aux malades atteints de SLA d'accéder à la MPV plutôt que de limiter leur choix à la trachéotomie et à la VNI continue par masque.

Brit Hov a présenté la MPV dans l'amyotrophie spinale (SMA). Avec l'arrivée de thérapies émergentes (oligonucléotides antisens type nusinersen et thérapie génique), l'histoire naturelle de cette maladie est en train de se modifier. Alors que la MPV a pu être utilisée dans la SMA de type II [31], elle est désormais envisageable dans la SMA de type I à condition d'avoir une fonction bulbaire satisfaisante. Chez les enfants nécessitant aussi une assistance ventilatoire en journée, l'avantage de la MPV par rapport à une VNI par masque nasal réside dans la prévention de la survenue d'une hypoplasie de la moitié du visage, et la prévention ou l'amélioration du pectus excavatum. Il peut y avoir aussi un impact sur l'image de soi avec une augmentation des capacités de communication et de participation, par exemple en classe ou dans d'autres activités sociales. Les enfants seraient possiblement mieux équipés avec un mode de ventilation barométrique, et ceci du fait des risques barotraumatiques liés à de trop gros volumes. Le mode volumétrique peut s'avérer utile pour lutter contre le pectus excavatum. Dans notre expérience, la MPV

peut s'envisager chez des enfants dès l'âge de huit ans, mais cela n'empêche pas de l'essayer chez des enfants plus jeunes. La MPV aide à normaliser les gaz du sang [31].

Michelle Chatwin et *Wendy Hughes* ont abordé les indications de la MPV dans d'autres MNM. La littérature est très pauvre en la matière. Quelques études signalent son utilisation dans le déficit en maltase acide [32], la maladie de Steinert [32], les dystrophies musculaires des ceintures [32], la dystrophie facio-scapulo-humérale [9], les myopathies congénitales [9], la dystrophie musculaire de Becker [9], les myopathies métaboliques [9], le syndrome post-polio [15], l'adhalinopathie primaire, les dystrophies musculaires congénitales [29], la maladie de Pompe [15] ainsi que dans d'autres maladies neuromusculaires [9]. A partir des données de l'enquête conduite par les auteurs, la MPV s'avère être fréquemment utilisée dans les myopathies congénitales (= 60), les lésions médullaires cervicales (n = 46), et la maladie de Steinert (n = 30), un peu moins dans les dystrophies musculaires congénitales et la maladie de Pompe. Le groupe estime que chaque patient devrait être évalué individuellement et ne pas être privé de MPV au motif d'une carence de données de la littérature concernant sa maladie en particulier.

Josh Benditt et *Johan Chaulet* ont fait une présentation de l'impact de la MPV sur la déglutition. Chez les sujets normaux, le processus de déglutition est hautement synchronisé. La déglutition étant précédée d'une inspiration et suivie d'une expiration. Le volume inspiré avant déglutition entraîne une pression sous-glottique positive, laquelle prévient la survenue de fausses routes [33]. Même en l'absence de troubles bulbaire, les personnes ayant perdu cette séquence normale de déglutition et souffrant par ailleurs d'un déficit des muscles respiratoires, peuvent présenter des troubles de déglutition, probablement du fait d'une pression sous-glottique positive insuffisante [34]. Ceci pourrait expliquer pourquoi les fausses routes seraient plus fréquentes avec une trachéotomie. Un manque de coordination des phases pharyngée et laryngée de la déglutition peut également perturber cette déglutition. Lorsque la déglutition est suivie d'une inspiration plutôt que d'une expiration, ceci augmente encore davantage le risque de fausse route.

Garguilo et al. ont montré que la VNI par voie nasale améliorait la déglutition dans la DMD en augmentant le nombre de gorgées après une expiration, réduisant ainsi la fragmentation de la déglutition et améliorant la dyspnée lors d'une déglutition [35]. Lors d'une étude qualitative portant sur la déglutition, des sujets ont



rapporté que la MPV améliorait la déglutition comparativement à une respiration spontanée et que la VNI par voie nasale était plus difficile à gérer que la MPV au moment des repas [36].

Cliniquement, les sujets sous MPV sont capables de mieux parler avec des volumes plus grands en construisant des phrases plus longues sans interruption. On manque cependant de preuves pour appuyer cette impression clinique. Une étude qualitative récente a montré que la durée et le volume de la parole étaient améliorées chez les patients. Toutefois, le besoin de reprendre son souffle était ressenti comme une gêne à la fluidité de la parole et posait aussi problème pour les logiciens de reconnaissance vocale [37].

Pour une meilleure pratique, et au moment de la mise en place de la MPV, il faut apprendre au patient à comment mieux déglutir sous MPV. Chez les patients pour lesquels les fausses routes posent un problème, une augmentation du volume d'air délivré avant de déglutir donne plus de temps pour manger et avaler. Ceci peut signifier que les patients ont besoin de deux réglages distincts pour leur MPV, l'un pour manger, l'autre pour respirer.

Miguel Gonçalves a fait une présentation sur l'utilisation de la MPV en soins intensifs. Alors qu'on dispose de très peu de preuves sur son utilisation en soins intensifs, la MPV peut être indiquée pour éviter une intubation en cas de pneumopathie chronique [38]. De façon protocolisée, on peut utiliser la MPV dans la phase qui suit l'extubation mais aussi comme aide au désencombrement [39]. Le groupe recommande clairement que dans un environnement de soins intensifs, on ne prive pas le patient de l'utilisation de la MPV dont il bénéficierait depuis très longtemps. Par ailleurs, un essai avec MPV pourrait éviter d'avoir recours à une trachéotomie chez les malades ayant une très faible capacité vitale.

Miguel Gonçalves a également souligné que la MPV apporte une aide à la ventilation lors de l'exercice physique (comme la marche) dans les MNM. Le bénéfice de la MPV lors de l'exercice a été bien démontré. La MPV a été utilisée comme moyen d'induire une meilleure tolérance à l'effort chez des patients atteints de paralysie diaphragmatique [40]. Une MPV est également envisageable chez des sujets marchants mais il faut s'assurer que l'équipement puisse être arrimé sur un déambulateur, un fauteuil roulant, ou une poussette, ou qu'il puisse être glissé dans un sac à dos. Un des principaux problèmes de portabilité réside dans le poids. Une autre option est d'utiliser un ballon insufflateur. Les malades peuvent aussi avoir besoin d'une pince nasale pour éviter les fuites à ce niveau.

Juan Escarrabill a présenté le retour d'expérience du patient à propos de la MPV. La survie, la qualité de vie en santé, l'activité physique, et les admissions à l'hôpital représentent des outils classiques évaluant principalement l'efficacité et la sécurité. La satisfaction est une construction subjective intimement liée aux attentes de la personne. Le vécu du patient va bien au-delà de la satisfaction. Certains outils disponibles sont plus généralisables (comme des enquêtes) et d'autres sont plus descriptives (interviews en profondeur, groupes *ad hoc* ou panels de patients). À la fin, et grâce au regard du patient, l'évaluation de l'organisation des soins vise à identifier les besoins non couverts des malades pour améliorer la prise en charge respiratoire.

Mesurer le vécu du patient est important non seulement pour guider l'amélioration du service rendu mais aussi parce que l'expérience de l'individu peut être reliée aux résultats cliniques et aux coûts [41].

À partir des discussions autour du choix des patients qui pourraient bénéficier de la MPV, le groupe a conclu que la MPV n'était pas réservée à un diagnostic étiologique particulier mais qu'elle pouvait être indiquée dans beaucoup de pathologies à partir du moment où les prérequis à une MPV étaient réunis. Les conditions de la réussite sont :

- Être capable de maintenir en place la pièce buccale. On peut l'évaluer en demandant au patient de fermer la bouche et de gonfler les joues ;
- Être capable de réaliser une capacité inspiratoire maximale qui soit plus grande que la capacité vitale ;
- Être capable de comprendre le choix possible entre trachéotomie et MPV.

Autres domaines de travail

Le groupe de l'atelier a identifié que les fabricants de respirateurs gagneraient à impliquer des cliniciens et des malades lorsqu'ils développent une nouvelle technologie de MPV. Un plus grand choix pour les supports articulés et les interfaces buccales est nécessaire, notamment pour ceux pour lesquels la customisation reste difficile. Les innovations doivent être testées en laboratoire afin que les appareillages atteignent les objectifs fonctionnels. Un travail complémentaire est nécessaire pour évaluer les effets de la MPV sur la parole, la déglutition et la qualité de vie. La MPV ayant le potentiel de stabiliser les malades pendant des années, un registre des patients sous MPV serait utile. Ceci donnerait des indications supplémentaires sur le timing optimal de la mise en place de la MPV.

Davantage d'éducation est requise pour que les malades puissent, le cas échéant, bénéficier de la MPV en unité de soins intensifs, soit pour éviter une intubation soit pour passer à une VNI après une extubation réussie. Des documents d'information et des parcours individualisés concernant la MPV pourraient aider à mieux diffuser ce traitement en soins intensifs. Enfin, les réseaux sociaux et les médias pourraient favoriser l'entraide entre patients sous MPV.

Conclusion

Le manque d'expérience clinique des équipes de terrain apparaît comme le principal obstacle à la diffusion de la MPV auprès des malades. Le fait de disposer d'éléments de preuve constitue un moteur puissant de

prescription. Les malades ne bénéficient de thérapies qu'à la condition que des éléments de preuve ou des publications informent la communauté médicale sur les meilleures pratiques. Ceci provient du fait que les cliniciens sont souvent dans l'incertitude concernant les bénéfices attendus pour un patient donné.

Le frein principal à la diffusion de la MPV n'est pas lié au manque d'appareillage disponible ou à l'absence de preuve clinique. D'autres facteurs limitants liés au patient lui-même ont été identifiés : impossibilité d'obtenir une bonne occlusion de la bouche autour de la pièce buccale, le refus de faire un essai avec une MPV, et un manque d'interfaces et d'appareillage.

Le 252^e atelier international ENMC apporte ainsi des documents de référence pour les bonnes pratiques concernant la MPV dans les maladies neuromusculaires. ♦

Mouthpiece ventilation in neuromuscular diseases

LISTE DES PARTICIPANTS

Michel Toussaint, Belgique

Michelle Chatwin, Royaume-Uni

Jésus Gonzalez-Bermejo, France

Miguel Gonçalves, Portugal

Joshua O. Benditt, États-Unis

Doug McKim, Canada

Brit Hov, Norvège

Valeria Sansone, Italie

Hélène Prigent, France

Annalisa Carlucci, Italie

Peter Wijkstra, Pays-Bas

Tiina Andersen, Norvège

Barbara Garabelli, Italie

Joan Escarrabill, Espagne

Tiago Pinto, Portugal

Nicolas Audag, Belgique

Laura Verweij-van den Oudenrijn, Pays-Bas

Adam Onga, Suisse

Wendy Hughes, Royaume-Uni

Christian Devaux, France

Johann Chaulet, France

Jesus Sancho, Espagne

LIENS D'INTÉRÊT

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

AUTORISATIONS

Traduction et reproduction autorisées par Elsevier B.V.

Reproduction des photographies autorisée par Michelle Chatwin.

REMERCIEMENTS

À J. Andoni Urtizbera et au département Myoinfo de la Direction des Actions Médicales de l'AFM-Téléthon pour la traduction du texte.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

Du matériel supplémentaire associé à cet article peut être retrouvé dans la version en ligne de l'article original à l'adresse suivante doi : 10.1016/j.nmd.2020.07.008.

RÉFÉRENCES

1. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 480-7.
2. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British thoracic society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012 ; 67 (suppl 1) : i 1-40.
3. Round table conference on poliomyelitis equipment. Roosevelt Hotel, White Plains. New York : City National Foundation for Infantile Paralysis-March of Dimes Inc, May 1953.
4. Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. *Chest* 1993 ; 103 : 174-82.
5. Annane D, Orlikowski D, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; Cd001941.
6. Toussaint M, Chatwin M, Gonzales J, Berlowitz DJ. 228th ENMC international workshop: airway clearance techniques in neuromuscular disorders, Naarden, The Netherlands, 3-5 March 2017. *Neuromuscular Disord* 2018 ; 28 : 289-98.
7. Chatwin M, Toussaint M, Goncalves MR, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: a state of the art review. *Respir Med* 2018 ; 136 : 98-110.
8. Yang GF, Alba A, Lee M, Khan A. Pneumobelt for sleep in the ventilator user: clinical experience. *Arch Phys Med Rehabil* 1989 ; 70 : 707-11.
9. Khirani S, Ramirez A, Delord V, et al. Evaluation of ventilators for mouthpiece ventilation in neuromuscular disease. *Respir Care* 2014 ; 59 : 1329-37.
10. Pinto T, Chatwin M, Banfi P, Winck JC, Nicolini A. Mouthpiece ventilation and complementary techniques in patients with neuromuscular disease: a brief clinical review and update. *Chron Respir Dis* 2017 ; 14 : 187-93.
11. Boitano LJ, Benditt JO. An evaluation of home volume ventilators that support open-circuit mouthpiece ventilation. *Respir Care* 2005 ; 50 : 1457-61.
12. Hess DR. Noninvasive ventilation for neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 2018 ; 39 : 437-47.
13. Ogna A, Prigent H, Falaize L, et al. Accuracy of tidal volume delivered by home mechanical ventilation during mouthpiece ventilation: a bench evaluation. *Chron Respir Dis* 2016 ; 13 : 353-60.
14. Fiorentino G, Esquinas AM. Home ventilator performances with mouthpiece ventilation: does resistance change effectiveness? *Clin Respir J* 2018 ; 12 : 1765-6.
15. Nardi J, Leroux K, Orlikowski D, et al. Home monitoring of daytime mouthpiece ventilation effectiveness in patients with neuromuscular disease. *Chron Respir Dis* 2016 ; 13 : 67-74.
16. Toussaint M, Steens M, Wastels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 549-55.
17. Fauroux B, Leroux K, Pepin JL, Lofaso F, Louis B. Are home ventilators able to guarantee a minimal tidal volume? *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 1008-14.
18. Khirani S, Louis B, Leroux K, et al. Harms of unintentional leaks during volume targeted pressure support ventilation. *Respir Med* 2013 ; 107 : 1021-9.
19. Sogo A, Montanya J, Monso E, et al. Effect of dynamic random leaks on the monitoring accuracy of home mechanical ventilators: a bench study. *BMC Pulm Med* 2013 ; 13 : 75.
20. Carlucci A, Schreiber A, Mattei A, et al. The configuration of bi-level ventilator circuits may affect compensation for non-intentional leaks during volume-targeted ventilation. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 59-65.
21. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 456-65.
22. Bedard ME, McKim DA. Daytime mouthpiece for continuous noninvasive ventilation in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care* 2016 ; 61 : 1341-8.



RÉFÉRENCES

23. McKim DA, Griller N, LeBlanc C, et al. Twenty-four hour noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy: a safe alternative to tracheostomy. *Can Respir J* 2013 ; 20 : e5-9.
24. Bach JR. Noninvasive respiratory management of patients with neuromuscular disease. *Ann Rehabil Med* 2017 ; 41 : 519-38.
25. Garuti G, Nicolini A, Grecchi B, et al. Open circuit mouthpiece ventilation: concise clinical review. *Rev Port Pneumol* 2014 ; 20 : 211-8.
26. Fiorentino G, Esquinas AM. Tidal volume during mouthpiece non-invasive home ventilation: when the choice is the right answer. *Chron Respir Dis* 2016 ; 13 : 383-4.
27. Ogna A, Lofaso F. Mouthpiece ventilation: individualized patient care is the key to success. *Chron Respir Dis* 2016 ; 13 : 385-6.
28. Dalziel J. On sleep and an apparatus for promoting artificial respiration. *Br Assoc Advancement Sci* 1838 ; 2 : 127.
29. Toussaint M, Chatwin M, Verhulst S, Reyhler G. Preference of neuromuscular patients regarding equipment for daytime mouthpiece ventilation: a randomized crossover study. *Clin Respir J* 2020 ; 14 : 214-21.
30. Bach JR, O'Brien J, Krotenberg R, Alba AS. Management of end stage respiratory failure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1987 ; 10 : 177-82.
31. Ward K, Ford V, Ashcroft H, Parker R. Intermittent daytime mouthpiece ventilation successfully augments nocturnal non-invasive ventilation, controlling ventilatory failure and maintaining patient independence. *BMJ Case Rep* 2015 ; 2015.
32. Garuti G, Nicolini ADR, et al. Mouthpiece ventilation in patients with neuromuscular disease: a brief clinical review. *Phys Med Rehab Int* 2014 ; 1 : 1-4.
33. Gross RD, Atwood CW Jr, Grayhack JP, Shaiman S. Lung volume effects on pharyngeal swallowing physiology. *J Appl Physiol* (1985) 2003 ; 95 : 2211-17.
34. Terzi N, Orlikowski D, Aegerter P, et al. Breathing-swallowing interaction in neuromuscular patients: a physiological evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 269-76.
35. Garguilo M, Lejaille M, Vaugier I, et al. Noninvasive mechanical ventilation improves breathing-swallowing interaction of ventilator dependent neuromuscular patients: a prospective crossover study. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0148673.
36. Britton D, Hoit JD, Benditt JO, et al. Swallowing with noninvasive positive-pressure ventilation (NPPV) in individuals with muscular dystrophy: a qualitative analysis. *Dysphagia* 2019.
37. Britton D, Hoit JD, Pullen E, et al. Experiences of speaking with noninvasive positive pressure ventilation: a qualitative investigation. *Am J Speech Lang Pathol* 2019 ; 28 : 784-92.
38. Glerant JC, Rose D, Oltean V, et al. Noninvasive ventilation using a mouthpiece in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Respiration* 2007 ; 74 : 632-9.
39. Bach JR, Gonçalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest* 2010 ; 137 : 1033-9.
40. Koopman M, Vanfleteren L, Steijns S, et al. Increased exercise tolerance using daytime mouthpiece ventilation for patients with diaphragm paralysis. *Breathe (Sheff)* 2017 ; 13 : 225-9.
41. Manary MP, Boulding W, Staelin R, Glickman SW. The patient experience and health outcomes. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 201-3.

TIRÉS À PART

M. Toussaint

Les JSFM sont reprogrammées
au 24-26 novembre 2021

Saint-Étienne

18^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie



filières de santé
maladies rares



CHU
Saint-Étienne

UNIVERSITÉ
JEAN MONNET
SAINT ETIENNE






/ Lieu privilégié d'écriture pour des chercheurs et cliniciens-chercheurs reconnus au plan international..., mais aussi pour les jeunes scientifiques et médecins en formation.

/ Éditoriaux, Synthèses, Nouvelles et Dossiers techniques : une information scientifique et médicale intelligible, précise et mise en perspective.

/ Des analyses et débats sur l'Histoire de la médecine et de la biologie, un regard critique sur les retombées diagnostiques et thérapeutiques des dernières avancées et leurs dimensions éthiques dans les Forums, Chroniques et Perspective/Horizons.

/ Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des schémas et tableaux synthétiques et lisibles, des données chiffrées, une bibliographie utile, afin qu'aucun fait biologique et médical ne vous échappe.

médecine/sciences est indexé dans PubMed/Medline, Current Contents, série Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica PASCAL CABS BIOSIS



Avec *m/s*, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECIJNSCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org

AFMTELETHON

LE COMBAT DES PARENTS
LA VIE DES ENFANTS



DONNEZ-MOI
LA FORCE
DE GUÉRIR

4-5 DÉC. 2020
SUR LES CHÂÎNES DE FRANCE TÉLÉVISIONS ET PARTOUT EN FRANCE

016 - Credit photo: Bormann Hirtz

3637 | TELETHON.FR

service gratuit + prix appel

france•tv

radiofrance



LA POSTE



LIONS CLUBS



FONDATION
GROUPE EDF



26th International Congress of the **World Muscle Society**
21st-25th September 2021

2021 Prague Czech Republic



Late Breaking News !!

WMS 2021 Congress Announcement
Building on the recent success of the WMS 2020 Virtual Congress and the ongoing uncertainty around the COVID-19 situation the Executive Board has taken the decision to move forward with a virtual congress for 2021.

We look forward to welcoming you on-line again for 2021!

Further updates in the coming weeks and months can be found at:
www.wms2021.com



Prague is one of the most beautiful cities in the world. With its Gothic and Baroque towers and spires, the city is also an UNESCO World Heritage Site. The narrow streets and squares which are home to many historical buildings.

In Central Europe, Prague offers a variety of similar ways of getting to the city.

Adjacent to the Vyšehrad is the extensive ground railway network, which provides excellent access by public transport from the airport and all major rail and bus stations.

Václav Havel Airport Prague, formerly Prague Ruzyně International Airport, is located approximately 9 miles (15 km) from the city centre.

We look forward to welcoming you to Prague in 2021!

www.wms2021.com



AFMTELETHON 
LE COMBAT DES PARENTS
LA VIE DES ENFANTS

VOUS NOUS DONNEZ
LA FORCE
DE **GUÉRIR**

4-5 DÉC. 2020
SUR LES CHÂÎNES DE FRANCE TÉLÉVISIONS ET PARTOUT EN FRANCE

016 - Crédit photo: Romain Hirtz

3637 | TELETHON.FR

service gratuit + prix appel

france•tv

radiofrance

