

**Compte rendu de la 11ème réunion annuelle du réseau français
"Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss
et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire"**

Vendredi 25 novembre 2011

Auditorium, Institut de Myologie, Bâtiment Babinski, Hôpital Pitié-Salpêtrière
(Accès par le 52 Bd Vincent Auriol, métro ligne 6, station Chevaleret)

Etaient présents :

Valérie Allamand	Dalil Hamroun
Nathalie Bach	Jean Claude Kaplan
Henri-Marc Bécane	Agathe Korniat
Rabah Ben Yaou	France Leturcq
Nawal Berber	Michèle Mayer
Véronique Béréziat,	Kim Maincent
Christophe Bérout	Mejat Alexandre
Anne Bertrand	Juliette Nectoux
Pascale Bertrand	Isabelle Nelson
Guillaume Bidault	Lucie Orhant
Marc Bitoun	Aleksandra Nadaj-Pakleza
Gisèle Bonne	Claire Navarro
Célia Boutte	Rachel Peat
Brigitte Buendia	Isabelle Penisson
Emmanuelle Salort-Campana	Susana Quijano-Roy
Marie Élodie Cattin	Pascale Richard
Françoise Chapon	Pascal Sabouraud
Philippe Charron	Guilhem Solé
Khadija Chikhaoui	Tanya Stojkovic
Catherine Coirault	Annick Toutain
Martine Debarle	Jean Michel Vallat
Valérie Decostre	Marie Christine Vantighem
Laurence Demay	Camille Vatier
Denis Duboc	Nicolas Vignier
Bruno Eymard	Eric Villard
Xavier Ferrer	Karim Wahbi
Marie Garcia	Esma Ziat
Anne-Claire Guénantin	Sophie Zinn-Justin
Lucie Gueneau	
Guicheney Pascale	

Programme

8h45-9h30 **Accueil**

9h30-9h 45 **Ouverture (R. Ben Yaou, F. Leturcq & G. Bonne)**

9h45-10h35 **Les «Cardiolaminopathies » dans tous leurs états.
Du fond du cœur au système ubiquitine-protéasome.**

- Risk Stratification for Life-threatening Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers, Results of an European Registry. I van Rijsingen, E Arbustini, PM Elliott, J Mogensen, JF Hermans-van Ast, AJ van der Kooi, JP van Tintelen, MP van den Berg, A Pilotto, M Pasotti, U Aslam, AAM Wilde, A Perrot, S Pankuweit, KAH Zwinderman, P Charron, YM Pinto. (25 min)

- Des altérations du système ubiquitine-protéasome peuvent-elles expliquer la cardiolaminopathie? Résultats de l'étude d'un modèle murin (*Lmna*^{delK32/+}). Cattin ME, Schlossarek S, Decostre V, Varnous S, Mougenot N, Carrier L, Bonne G (25 min)

10h35-11h15 **Lipodystrophies & Vieillesse**

- Effets de mutations de la lamine A sur les fonctions des cellules endothéliales. G Bidault, K Thiyagarajah, M Garcia, S Moritz, J Capeau, C Vigouroux, V Béréziat. (25 min)

- Un diabète avec troubles du comportement alimentaire ... et sclérodémie. E Parent, C Vazier, B Lamblin, H Ythier, C Vigouroux, MC Vantghem (15 min)

11h15-11h45 **Pause**

11h45-12h30 **Lipodystrophies & Vieillesse (suite)**

- Diabète lipoatrophique, troubles musculo-squelettiques et retard mental: un cas non résolu. E Parent, J Weil, De Sandre-Giovanelli, O Lascols, MC Vantghem. (15 min)

- Un nouveau modèle murin de la Progeria de Hutchinson-Gilford permet de cibler l'épissage anormal et d'améliorer le phénotype progéroïde par morpholinos antisens. C Navarro, F Osorio, C Bartoli, J Cadinanos, D Depetris, I Varela, F de Carlos, J Cobo, P Roll, P Cau, V Andrés, JMP Freije, A De Sandre-Giovanelli, N Lévy, C López-Otín. (25 min)

12h30-14h **Pause déjeuner**

14h-14h45 **Registres et bases de données**

- Apports des outils bioinformatiques pour l'interprétation des mutations "difficiles" : mutations faux-sens et mutations introniques. C Bérout, G Collod-Bérout, A Blanchard (20 min).

- Mise en place d'un registre «Histoire naturelle et sérothèque des laminopathies du muscle strié » : présentation et appel à collaboration. R Ben Yaou, K Wahbi, N Vignier, T Stojkovic, S Quijano-Roy, ..., HM Bécane, B Eymard, P Richard, D Duboc, G Bonne (20 min).

14h45-16h15 **Etudes de cas**

- Formes congénitales de laminopathies. A propos de deux nouveaux cas. S Quijano-Roy, C Loos, P Richard, B Estournet (15 min).

- Association d'une glycogénose de type II à une mutation du gène *LMNA* chez 2 patients: Expressions cliniques et histologiques diverses. F Chapon, P Richard, Y Reznik, S Allouche, F Leroy, G Bonne, MO Rolland (15 min).

- Arthrogrypose proximale... et plus encore. I Pénisson-Besnier, P Marcorelles, V Allamand, P Richard, N Monnier (15 min).

- Anomalies artérielles et mutation dans le gène *LMNA*. F Chapon, A Belin, F Labombarda, K Chikhaoui, P Richard, G Bonne (15 min).

- Myopathie avec rétractions sévères des triceps suraux : un cas non résolu. E Salort-Campana, D Figarella-Branger, A Maues de Paula, J Pouget (15 min).

- Intérêt des puces CGH array pour le diagnostic et le conseil génétique: cas d'une famille d'origine maghrébine. C Beugnet, N Deburgrave, L Orhant, A Vasson, I Atlan, CA Maurage, F Leturcq, JM Cuisset. (15 min).

La 11ème réunion annuelle du réseau français "Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire" s'est tenue le vendredi 25 novembre 2011 à l'auditorium de l'Institut de Myologie. Cette réunion est destinée échanger les expériences des différentes équipes françaises (fondamentale et clinique) travaillant sur cette thématique. Plus de 50 personnes étaient présentes. L'accent a été mis sur certains aspects concernant l'atteinte cardiaque, les lipodystrophies et le vieillissement prématuré observés dans les laminopathies tant chez l'homme que chez l'animal. Un appel à collaboration pour la mise en place d'un prospectif de registre des laminopathies du muscle strié a été aussi lancé au cours de cette réunion.

Vous trouverez ci-dessous les résumés des présentations.

Stratification du risque d'arythmie ventriculaire fatales chez les porteurs de mutations du gène codant les lamines A/C. Résultats d'un registre européen.

van Rijsingen IAW.^{*†}, Arbustini E.^{||}, Elliott PM.[¶], Mogensen J.[#], Hermans-van Ast JF.^{*}, van der Kooij AJ.[‡], van Tintelen JP.^{*,**}, van den Berg MP.^{*††}, Pilotto A.^{||}, Michele Pasotti^{||}, Jenkins S.[¶], Rowland C.[¶], Aslam U.^{**}, Wilde AAM.^{*†}, Perrot A.^{§§}, Pankuweit S.^{|||}, Zwinderman AH.[§], Charron P.^{**}, Pinto YM.[†]: * Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands, Netherlands Heart Institute/Durrer Center for Cardiogenetic Research, Utrecht, the Netherlands. † Dpt of Cardiology, Heart Failure Research Center, Academic Medical Center, Amsterdam, NL || Cardiothoracic-Vascular Department, Center for Inherited Cardiovascular Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ¶ Dpt of Cardiology, The Heart Hospital London, London, UK. # The Dpt of Cardiology, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark. ‡ Dpt of Neurology, Academic Medical Center, Amsterdam, NL. ** Dpt of Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, NL. †† Dpt of Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, NL. §§ Dpt of Genetics, UPMC University Paris 6, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. § Dpt of Epidemiology, Academic Medical Center, Amsterdam, NL. Dpt of Cardiology, Experimental and Clinical Research Center, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany. ||| Dpt of Cardiology, University Hospital Marburg, Marburg, Germany.

Les mutations du gène *LMNA* sont responsables de divers phénotypes incluant la cardiomyopathie dilatée associée à des troubles de la conduction. Le pronostic cardiologique des sujets porteurs de mutations *LMNA* est souvent grevé par la survenue fréquente d'arythmies ventriculaires malignes (AVM) et l'évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale. Il est actuellement difficile d'identifier les porteurs de mutation qui pourraient bénéficier de la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable (DAI). L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs de risque prédictifs de survenue d'AVM chez des sujets porteurs de mutations dans le gène *LMNA*. Dans cette étude multicentrique portant sur 269 sujets porteurs de mutation *LMNA*, les facteurs de risque de survenue d'AVM définie comme la survenue d'une mort subite, une ressuscitation cardio-pulmonaire ou le déclenchement d'un choc approprié du DAI, ont été évalués. Sur une durée médiane de suivi de 43 mois (Intervalle interquartile = 17-101 mois), 48 (18%) des sujets ont développé une AVM: 11 sujets ont été réanimés avec succès, 25 sujets ont reçu un choc approprié du DAI, et un total de 12 sujets sont décédés brutalement. Les facteurs de risque indépendants de survenue de ces AVM étaient la survenue de tachycardie ventriculaire non soutenue, une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 45% lors de la première évaluation clinique, le sexe masculin et la présence d'une mutation *LMNA* de type non sens (insertions ou délétions hors phase, stop direct et mutations des sites d'épissage). Les AVM sont survenues uniquement chez les sujets présentant au moins 2 de ces facteurs de risque. Un effet additif de ces facteurs de risque a été observé. En conclusion, ces facteurs de risque permettent d'identifier les porteurs de mutation *LMNA* à haut risque de développer une AVM permettant ainsi de faciliter la sélection des porteurs de mutation *LMNA* pouvant bénéficier au mieux de la mise en place d'un DAI.

Pour plus de détails, vous pouvez consulter l'article : van Rijsingen et al. J Am Coll Cardiol 2012;59: 493–500.

Des altérations du système ubiquitine-protéasome peuvent-elles expliquer la cardiomyopathie?

Résultats de l'étude d'un modèle murin (*Lmna*^{delK32/+}).

Cattin ME.^{1,2}, Schlossarek S.³, Decostre V.^{1,2}, Maron S.³, Varnous S.^{1,2}, Geertz B.³, Mougnot N.⁴, Carrier L.^{1,2,3}, Bonne G.^{1,2,5}. 1- Inserm U974, Paris, France. 2- UPMC Université Paris 06, UM76; CNRS, UMR 7215; Institut de Myologie, IFR14, Paris, France. 3- Institute of Experimental Pharmacology and Toxicology, Cardiovascular Research Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. 4- Inserm, IFR14, Paris, France. 5- AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, U.F. Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, Paris, France.

La cardiomyopathie dilatée (DCM) associe une dilatation ventriculaire gauche à une dysfonction systolique. C'est une cause majeure d'insuffisance cardiaque et de transplantation. Le gène *LMNA* est le gène le plus fréquemment responsable de DCM associée à des troubles de conduction et du rythme. Il code des protéines de l'enveloppe nucléaire appelées lamines A/C. Les mécanismes physiopathologiques reliant des mutations du gène *LMNA* au développement de la DCM sont encore inconnus. Le but de cette étude est de caractériser le phénotype cardiaque de souris portant une délétion de la lysine 32 des lamines A/C, mutation associée à des formes de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss et de dystrophie musculaire congénitale chez les patients. La fonction cardiaque a été évaluée grâce à un suivi échocardiographique et ECG des souris hétérozygotes (Het) et sauvages (Wt). Le niveau d'expression des lamines A/C a été mesuré par RT-qPCR et western blot.

Les résultats indiquent que les souris Het n'ont pas de trouble du rythme ou de la conduction. Elles développent une dysfonction contractile progressive suivie d'une dilatation ventriculaire gauche, conduisant au décès entre l'âge de 35 et de 70 semaines. Avant le développement de la DCM, le niveau des lamines A/C est diminuée de 50% dans le cœur des souris Het, alors que le niveau d'ARNm *Lmna* est augmenté de 20%. Cela suggère une dégradation des lamines A/C mutées. En revanche, après le développement de la DCM, le niveau des lamines A/C dans le cœur des souris Het est similaire aux Wt, suggérant une altération de la dégradation des lamines A/C mutées. La fonction du système ubiquitine-protéasome (UPS) a été évaluée dans le cœur de ces animaux. Les souris Wt et Het ont été croisées avec des souris Ub-GFP qui expriment un substrat fluorescent du UPS permettant l'évaluation directe de la fonction du UPS *in vivo*. A 24 semaines, les niveaux d'Ub-GFP et de protéines ubiquitinées dans le cœur des Het sont 2 fois supérieurs aux Wt, indiquant une altération de la fonction du UPS. Le traitement de cardiomyocytes néonataux Het et de souris Het de 10 et 30 semaines par un inhibiteur du UPS (epoxomicine) stabilise la lamine C *in vitro* mais n'a pas d'effet *in vivo*. L'implication directe du UPS dans la dégradation des lamines A/C mutées est en cours d'étude actuellement.

En conclusion, nos résultats montrent que les souris Het *Lmna*^{delK32} sont le premier modèle de knock-in *Lmna* qui développe un phénotype cardiaque à l'état hétérozygote. Des analyses sont toujours en cours mais il semble que le protéasome joue un rôle dans la modulation du niveau des lamines A/C mutées et est altéré au cours de la progression de la DCM.

Ce travail est actuellement en cours de publication.

Effets de mutations de la lamine A sur les fonctions des cellules endothéliales.

Bidault G., Thiagarajah K., Garcia M., Moritz S., Capeau J., Vigouroux C., Béréziat V. Inserm, UMR_S938, Centre de Recherches Saint-Antoine, Paris.

Les mutations du gène *LMNA*, codant les lamines A, sont responsables de plusieurs maladies appelées laminopathies. Parmi celles-ci, la progéria de Hutchinson Gilford (HGPS), la lipodystrophie familiale partielle de Dunnigan (FPLD2) et les laminopathies métaboliques (LM) partagent certaines altérations métaboliques (lipoatrophie, insulino-résistance, dyslipidémie) mais présentent des atteintes cardio-vasculaires différentes. En effet, la FPLD2 se complique d'une athérosclérose

précoce, alors que certaines LM s'associent plutôt à des troubles de la conduction cardiaque, sans athérosclérose. De plus, les patients atteints de HGPS présentent une athérosclérose précoce et sévère, responsable de leur mort en moyenne à l'âge de 13 ans. Ces observations suggèrent que certaines mutations des lamines A/C pourraient avoir un effet pro-athérogène direct. Afin de tester cette hypothèse, nous avons surexprimé la prélamine A sauvage (WT) ou mutée p.R482W (responsable de FPLD2) ou p.L92F (responsable d'une laminopathie métabolique) ou bien la progérine (HGPS) dans des cellules endothéliales issues d'artères coronaires humaines en culture primaire. Nous avons recherché si les lamines A mutées entraînaient une dysfonction endothéliale, étape initiale de l'athérosclérose.

Dans notre modèle, la prélamine A sauvage est correctement maturée, alors que la surexpression de prélamine A mutée p.R482W ou p.L92F ou la de la progérine entraîne un défaut de maturation et une accumulation anormale de prélamine A ou de progérine. Seules la surexpression de la prélamine A p.R482W ou de la progérine entraîne une dysfonction des cellules endothéliales, caractérisée par une diminution de l'expression de la NO synthase endothéliale, un stress cellulaire et oxydant, et un phénotype inflammatoire. Elle induit également une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire et de l'adhésion des cellules mononuclées du sang. Ces atteintes se compliquent d'une augmentation du nombre de cassures double-brin de l'ADN. En revanche, la surexpression de la prélamine A WT ou mutée p.L92F n'entraîne pas d'altération significative des fonctions endothéliales *in vitro*. Un traitement pharmacologique par la N-acétyl cystéine, une molécule anti-oxydante, diminue le stress cellulaire et l'inflammation induits par la lamine A p.R482W ou la progérine, suggérant un rôle central du stress oxydant dans la dysfonction endothéliale induite par les lamines mutées.

En conclusion, au cours de cette étude, nous montrons pour la première fois que la surexpression de la prélamine A mutée p.R482W ou de la progérine altère les fonctions des cellules endothéliales *in vitro*. Ces données sont en accord avec les atteintes vasculaires de ces patients et suggèrent des mécanismes physiopathologiques communs.

Ce travail est actuellement en cours de publication.

Diabète, troubles du comportement alimentaire... et sclérodémie.

Parent E.¹, Vazier C.², Lamblin B.³, Hitier H.³, Vigouroux C.², Vantighem M-C¹. 1. Service d'endocrinologie et métabolisme, Hôpital Huriez, CHRU Lille. 2. Inserm, UMR_S938, Centre de Recherches St Antoine, Paris. 3. Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Roubaix.

Une jeune fille de 15 ans est adressée pour diabète d'équilibre très difficile sous pompe ambulatoire associé à des malaises avec précordialgies dans un contexte de compulsions alimentaires. Les antécédents familiaux sont marqués par une artérite sévère chez sa tante maternelle, une hypertension artérielle chez son père, un diabète de type 2 chez sa grand-mère maternelle. Les parents de cette jeune fille ne sont pas consanguins.

Sur le plan personnel, on retrouve la notion d'une sclérodémie auto-immune diagnostiquée à 8 ans associée dès cette époque à un syndrome d'insulino-résistance. Les ménarches apparaissent à 10 ans avec spanioménorrhée et hirsutisme progressif.

Une hypertension artérielle et un diabète sont diagnostiqués à 13 ans, les triglycérides étant élevées à 6 g/l. Une insulinothérapie est débutée.

Cliniquement, le poids est de 43 kg pour 1 m60, la pression artérielle à 125/70 mmHg sous traitement, l'appétit est vorace. On note une hypoplasie mandibulaire, une lipoatrophie généralisée respectant en partie le visage, des troubles musculo-squelettiques associés à une sclérodémie avec rétractions tendineuses, télangectasies des extrémités et un syndrome des ovaires polykystiques.

La glycémie est à 2,5 g/l à jeun en regard d'un C peptide à 13 ng/ml (< 2), avec hémoglobine A1c à 9,2%, hypertriglycéridémie, signes de stéatose hépatique, leptine basse, diminution de la masse grasse prédominant au niveau de la masse grasse viscérale abdominale. Les CPK sont normales et l'ensemble des investigations cardiaques retrouve un aspect tigré septal ainsi que de discrets troubles de perfusion à la scintigraphie myocardique. La capillaroscopie confirme la diminution du nombre des capillaires avec de multiples mégacapillaires et des hémorragies. Les anticorps anti-nucléaires sont retrouvés de façon constante positifs au 1/640ème. Il n'y avait aucun autre anticorps plus spécifique des sclérodermies dites auto-immunes. Une mutation de l'extrémité N terminale de la lamine est mise en évidence.

Cette observation de laminopathie associée à une sclérodermie apparemment auto-immune pose la question du mécanisme liant ces deux affections. Le diabète déséquilibré peut se compliquer de troubles sclérodermiformes attribués à une glycosylation excessive du collagène le rendant résistant à la collagénase. A l'inverse, certaines laminopathies à type de progéria s'accompagnent de manifestations sclérodermiques (*Am J Med Genet A 2006 Hennekam RC*). L'expression transgénique des mutations du syndrome de Hutchinson-Gilford entraîne des anomalies épidermiques à type de prolifération et de dégénérescence (*J Cell Sci 2008 Sagelius H*). Enfin, des mutations du récepteur de la lamine B et des anomalies de l'enveloppe nucléaire ont été mises en évidence dans le syndrome de Reynolds qui associe une cirrhose biliaire primitive et une sclérodermie (*Am J Med Genet 2010 Gaudi-Marqueste C*). En revanche, la majorité des syndromes sclérodermiques ne s'associe pas aux mutations des lamines, du récepteur aux lamines B ou de ZMPSTE24. Néanmoins ils s'accompagnent d'anticorps dirigés contre l'enveloppe nucléaire, la principale protéine de cette enveloppe nucléaire étant la lamine (*PNAS 1983 McKeon FD, Eur Respir J 2011 Dib H*). Enfin, les mutations de certaines sous-unités du protéasome (PSMB8) sont capables d'induire des lipodystrophies acquises associées à des contractures musculaires telles qu'on les rencontre dans les sclérodermies.

La sclérodermie constatée dans cette laminopathie pourrait être liée 1) à la sévérité du déséquilibre glycémique par trouble de la glycosylation, 2) au type de mutation N-terminale de la lamine, plutôt rencontrée dans les progeria qui s'accompagnent volontiers de troubles sclérodermiformes, 3) à la souffrance cellulaire engendrée par cette forme sévère de laminopathie, entraînant une souffrance cellulaire, suivie d'apoptose libérant des antigènes induisant l'apparition non spécifique d'anticorps anti-nucléaires.

Diabète lipodystrophique, troubles musculo-squelettique et retard mental : un cas non résolu.

Parent E.¹, Weill J.², De Sandre-Giovanelli A-C³, Lascols O.^{4,5}, Vantighem M-C¹. 1. Service d'endocrinologie et métabolisme, Hôpital Huriez, CHRU Lille. 2. Service de Pédiatrie, CHRU Lille. 3. Inserm UMR_S910, Génétique médicale & Génomique Fonctionnelle, Faculté de Médecine de Marseille. 4. Inserm, UMR_S938, Centre de Recherches St Antoine, Paris. 5- Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Ce cas clinique rapporte l'histoire d'un enfant actuellement âgé de 13 ans, né après 2 fausses couches chez sa maman, enfant unique, et dont la grand-mère présente un diabète de type 2 avec surpoids.

A l'âge de 3 ans, il présente une cryptorchidie bilatérale avec orchidectomie unilatérale en raison d'une nécrose secondaire à l'âge de 4 ans. Il a des infections fréquentes nécessitant des drains trans-tympaniques, une amygdalectomie et une chirurgie d'ongle incarné.

Il présente un retard psychomoteur avec une puberté précoce et une avance staturale à +3 DS à l'âge de 4 ans associés à une dysmorphie, une neuropathie périphérique, des troubles visuels et un syndrome lipoatrophique avec apparition d'un diabète en février 2010.

A l'examen clinique, le poids est de 44 kg pour 1 m50 avec une avance staturo-pondérale progressive depuis la naissance, une augmentation du volume testiculaire gauche noté à 8 ml à 12 ans, une gynécomastie bilatérale modérée, les réflexes rotuliens sont abolis, la lipoatrophie est plus marquée au niveau des membres supérieurs et du visage avec une hypertrophie musculaire des membres supérieurs, un acanthosis nigricans modéré axillaire, une hépatomégalie homogène. La dysmorphie est représentée par de grandes oreilles décollées, un hypertélorisme, un micro-rétrognathisme avec un nez en bec d'aigle. On note une cypho-scoliose, une syndactylie des 2^{ème} et 3^{ème} orteils avec des pieds creux, des orteils en marteau et une rétraction importante des tendons d'Achille.

Les examens paracliniques avaient montré à l'âge de 7 ans un hyperinsulinisme à 32 mU/l en regard d'une glycémie à 0,98 g/l avec intolérance aux hydrates de carbone à l'hyperglycémie provoquée par voie orale, les CPK étaient normales. On notait une stéatose hépatique, des signes d'atteinte démyélinisante sur les potentiels somesthésiques avec un doute sur une atteinte de la substance blanche à l'âge de 4 ans à l'IRM cérébrale.

A 12 ans, la graisse intra-abdominale est nettement prédominante par rapport à la graisse abdominale totale avec une masse grasse totale très faible à 6 %, une stéatose hépatique à 20 %, une fibrose hépatique débutante, une leptine à 1,7 ng/ml et une cytolysé hépatique prédominant sur les TGP à 108 UI/ml et 205 respectivement. La recherche de mutation des gènes *LMNA*, *seipine*, *AGPAT2*, *PPAR γ* , *ZMPSTE24* ainsi qu'une recherche de cytopathie mitochondriale et une étude du caryotype associée à un CG microarray avec puce Agilent 44 K demeurent négatives.

En conclusion : ce garçon de 13 ans présente une atteinte neurologique, un syndrome dysmorphique, un diabète insulino-résistant dans un contexte de lipoatrophie et d'avance staturo-pubertaire dont l'étiologie demeure à ce jour indéterminée.

Un nouveau modèle murin de la Progeria de Hutchinson-Gilford permet de cibler l'épissage anormal et d'améliorer le phénotype progeroïde par morpholinos antisens.

Navarro C.¹, Osorio F.², Bartoli C.¹, Cadinanos J.², Depetris D.¹, Varela I.², de Carlos F.³, Cobo J.³, Roll P.¹, Cau P.¹, Andrés V.⁴, Freije JMP.², De Sandre-Giovannoli A.^{1,5}, Lévy N.^{1,5}, López-Otín C.². 1- Université de la Méditerranée, Inserm UMR_S 910, Faculté de Médecine de Marseille, Marseille. 2- Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, Oviedo, Espagne. 3- Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas and Instituto Asturiano de Odontología, Universidad de Oviedo, Oviedo, Espagne. 4- Departamento de Epidemiología, Aterotrombosis e Imagen, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Espagne. 5- AP-HM, Département de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants de la Timone, Marseille.

La Progeria de Hutchinson-Gilford est une maladie très rare caractérisée par un vieillissement prématuré et accéléré, due à une mutation ponctuelle du gène *LMNA* (p.G608G) qui active un site d'épissage cryptique et induit la production d'une forme tronquée de la Prélamine A appelée Progerine. Cette protéine anormale reste farnésylée de façon aberrante et s'accumule de façon ubiquitaire dans les noyaux cellulaires, où elle exerce de multiples effets toxiques de façon dose-dépendante. Nous avons généré et caractérisé un nouveau modèle de souris knock-in portant la mutation équivalente à la mutation humaine (p.G609G) au niveau du gène *Lmna* endogène. Les souris mutées reproduisent fidèlement le défaut moléculaire transcriptionnel et protéique observé chez les patients, produisant la Progerine, et présentent des anomalies histologiques et phénotypiques caractéristiques mimant les anomalies cliniques majeures observées chez les patients atteints de Progeria.

La durée de vie des souris KI homozygotes *Lmna*^{G609G/G609G} est très réduite, de même que les anomalies osseuses et cardiovasculaires sont au premier plan. Les mêmes anomalies sont observées chez les hétérozygotes *Lmna*^{G609G/+} mais d'apparition plus tardive et moins sévère. Nous avons testé

sur ce modèle une approche antisens utilisant des oligonucléotides "vivo-morpholinos" permettant de cibler le site d'épissage cryptique, réduire très significativement son utilisation, et par conséquent les quantités de Progérine produite. Cette approche a permis *in vitro* de réduire les anomalies cellulaires caractéristiques de la maladie et, *in vivo*, d'améliorer substantiellement le phénotype progéroïde des souris mutées, tout en rallongeant de façon très significative leur durée de vie. Ces travaux constituent donc une preuve de principe préclinique quant à la possibilité d'utiliser des approches thérapeutiques de type antisens dans le traitement de la Progéria de Hutchinson-Gilford. Parallèlement à ces travaux, une recherche est en cours afin de tester des voies alternatives à la voie IV, pour l'administration des antisens, tout en respectant la bio-distribution et bio-disponibilité des molécules administrées, et permettre d'envisager un essai clinique dans les conditions les moins invasives possibles.

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter l'article : Osorio et al. Sci Transl Med. 2011 Oct 26;3(106):106ra107.

Apports des outils bioinformatiques pour l'interprétation des mutations "difficiles" : mutations faux sens et mutations introniques.

Béroud C., Collod-Béroud G., Blanchard A, Desmet PO. Université de la Méditerranée, Inserm UMR_S 910, Faculté de Médecine de Marseille, Marseille

Certaines variations de séquence identifiées dans les gènes, notamment celles de type faux sens, synonymes et introniques, sont parfois d'interprétation difficile. La validation de leur pathogénicité est souvent affaire de fréquence dans une population contrôle, de conservation à travers les espèces, de conséquences *in vitro* ou *in vivo* sur l'ARN ou la protéine. L'épissage alternatif des introns au sein d'un gène donné est un processus complexe faisant intervenir, entre autres, un complexe protéique appelé spliceosome qui interagit avec diverses séquences spécifiques du gène (sites donneurs et accepteurs d'épissage, points de branchement, séquences auxillaires activatrices ou inhibitrices d'épissage). Divers outils bioinformatiques permettent actuellement de simuler les conséquences et ainsi d'interpréter la potentielle pathogénicité de telle ou telle variation. Nous avons développé le "Human Splicing Finder" (HSF, voir <http://www.umd.be/HSF/> et aussi Desmet et al. *Nucleic Acids Res.* 2009 May;37(9):e67) qui permet de rechercher des signaux d'épissage à partir de n'importe quelle séquence génomique. La comparaison d'HSF aux autres outils prédictifs (*Gensplicer*, *GenScan*, *MaxEntScan*, *NNSplice*, *SplicePort*, *SplicePredictor*, *Plice View*, *Scroogle...*) montre une efficacité prédictive très élevée. Appliqué au gène *LMNA*, HSF permet de prédire la création de nouveau site donneur d'épissage (prédit aussi par l'outil MaxEnt) pour la mutation IVS9+5G>C (responsable de *LGMD1B*, voir Muchir et al. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1453-9) confirmé par les analyses *in vitro*. Pour la mutation IVS5-11C>G (responsable de *LGMD1B* et *cardiomyopathie dilatée*, voir Carboni et al. *Muscle Nerve.* 2011;43:688-93), HSF permet aussi de prédire l'apparition d'un site cryptique accepteur d'épissage (non prédit par MaxEnt) par modification du point de branchement aboutissant à la rétention de 40 paires de bases de l'intron 5 confirmé par les analyses *in vitro*. Il existe aussi plusieurs outils prédictifs pour les variations de type faux sens (*nsSNPAnalyzer*, *SIFT*, *PhD-SNP*, *PMUT*, *PolyPhen*, *SNAP*, *WoLF-PSORT...*). Nous avons développé l'outil *UMD-Predictor* inclut dans le package *UMD* (voir sur www.umd.be) qui permet de prédire le caractère pathogène de substitutions de l'ARNm et qui a été validé avec un jeu de 796 mutations décrites dans 4 gènes (voir Frédéric et al. *Hum Mutat.* 2009;30:952-9). Appliqué au gène *LMNA*, *UMD-Predictor* prédit un effet pathogène de la variation c.1930C>T, p.Arg644Cys (prédite probablement pathogène par Polyphen2 et pathogène par SIFT). Les analyses *in vitro* des conséquences cellulaires (anomalies de l'enveloppe nucléaire) ne permettent pas d'observer un effet pathogène significatif de cette variation suggérant ainsi un effet modéré par rapport aux mutations classiques. Contrairement aux outils SIFT et Polyphen, l'outil

UMD-Predictor permet de prédire l'impact sur l'ARN de certaines variations dites synonymes. L'exemple type pour les laminopathies est la mutation responsable de la progéria d'Hutchinson-Gilford (c.1824C>T, p.Gly608Gly). UMD-Predictor prédit la création d'un site cryptique donneur d'épissage au niveau de l'exon 11. En conclusion, Il existe des outils de prédiction du caractère pathogène des variations de séquences introniques et exoniques performants. Il est important de se rappeler que ce sont des outils de prédiction de l'impact de ces variations sur les ARNm et les protéines mais que ce sont finalement uniquement les conséquences délétères ou non sur la fonction des protéines ainsi produites observées in vitro ou in vivo qui déterminent le caractère pathogène ou non de la variation.

**Mise en place d'un registre « Histoire naturelle et sérothèque des laminopathies du muscle strié » :
Présentation et appel à collaboration.**

Ben Yaou R.¹, Wahbi K.^{1,2}, Vignier N.³, Stojkovic T.², Quijano-Roy S.⁴, Bécane HM.², Eymard B.², Richard P.⁵, Duboc D.⁶, G Bonne G.^{3,5}. 1- Service des essais cliniques et bases de données, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. 2- Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Paris-Est, Institut de Myologie, service de Neurologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris. 3- Inserm U974, UPMC UM76, CNRS UM7215, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris 4- Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires GNMH, Service de pédiatrie, GH Raymond-Poincaré, Garches. 5- Unité Fonctionnelle de myogénétique et cardiogénétique moléculaire et cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière, Paris. 6- Service de Cardiologie, Hôpital Cochin, Paris.

Les laminopathies, ensemble des pathologies dues à des mutations du gène *LMNA* codant les lamines A/C sont caractérisées par des atteintes tissulaires très hétérogènes (musculo-cardiaque, tissus adipeux, nerf périphérique, et parfois plurisystémique), l'existence de "chevauchements phénotypiques", une variabilité intra et interfamiliale non négligeable et la possibilité d'évolution du phénotype au fil du temps. Le gène *LMNA* est reconnu actuellement comme la cause la plus fréquente de cardiomyopathies familiales. Les principales préoccupations concernant les laminopathies sont médicales (méthodes diagnostiques, nécessité d'affiner la prise en charge cardiologique, respiratoire), diagnostiques (pathogénicité de certains variants) et scientifiques (hypothèses physiopathologiques pouvant déboucher sur des solutions thérapeutiques) sont actuellement à l'ordre. Pour répondre à ces différentes questions, le contexte français est relativement riche: existence de 3 laboratoires de diagnostic moléculaire des laminopathies avec un nombre de patients 'moléculairement' caractérisés avoisinant les 400 et répartis de façons hétérogène sur le territoire sur divers services cliniques (neuromusculaires adultes et enfants, cardiologiques, endocrinologiques, ...), existence d'au moins 5 équipes de recherche travaillant sur les divers aspects longitudinaux ou transversaux des laminopathies. La banque de données UMD-*LMNA* a été mise en place depuis le début des années 2000 pour répondre à des questions d'épidémiologie moléculaire, de répartitions phénotypiques globales et corrélations phénotype/génotype. Elle regroupe dans un outil unique les données moléculaires et cliniques concernant la majorité des patients porteurs de mutations du gène *LMNA* diagnostiqués en France (essentiellement ceux anciennement diagnostiqués par l'équipe G. Bonne au sein de l'ancienne unité U523 et ceux diagnostiqués par P. Richard à l'unité fonctionnelle de cardio et myogénétique moléculaire et cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière), mais aussi ceux régulièrement publiés dans la littérature. Ces derniers sont gracieusement rendus visibles en ligne via un site WEB régulièrement mis à jour (www.umd.be/LMNA/) pour permettre à la communauté de bénéficier des avantages d'un tel outil centralisé et mis à jour. UMD-*LMNA* fait face à 3 limitations principales: l'exhaustivité variable, souvent limitée, des données cliniques disponibles qui souffre d'absence de non mise à jour pour une grande majorité des patients et la non-disponibilité de consentement pour de nombreux

patients. Enfin, UMD-LMNA n'est pas adapté aux questions précises d'histoire naturelle, de suivi de cohortes. Afin d'aller plus loin, nous proposons de mettre en place un registre "Histoire naturelle & sérothèque des laminopathies du muscle strié". Il est proposé 2 versants à ce registre: un versant de recueil d'un certain nombre de données cliniques habituellement recueillies en suivi de routine (neuro-cardio-respiratoires et endocriniennes), radiologiques (imagerie musculaire) et biologiques (biologie usuelle, meilleure exploration du versant métabolique; un versant «sérothèque» avec prélèvements sanguins pour constitution sérothèque en vue de l'étude certains biomarqueurs. il est proposé un fonctionnement sur le modèle du registre «DM scope» (voir <http://194.167.35.142/dmscope/> et aussi Bassez et Puymirat, Cahiers de Myologie, N°5 OCTOBRE 2011) avec consentement à l'inclusion, Cahier d'observation électronique (CRF) à remplir ou compte rendu clinique «type» à envoyer à des curateur(s), saisie et stockage centralisé sur un serveur sécurisé accessibles aux cliniciens référents. Il est prévu dans une première étape de tester ce registre à l'Institut de Myologie et à la consultation maladies neuromusculaires de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches et dans une 2^{ème} étape, son extension à d'autres centres cliniques souhaitant participer. Nous pensons que ce registre permettra sans doute, via son exhaustivité clinique (et moléculaire), un vrai suivi prospectif longitudinal permettant une meilleure vue de l'histoire naturelle de ces affections, la possibilité d'y adosser des études ancillaires cliniques et/ou fondamentales. Ainsi, des réponses plus précises pourront être apportées à certaines questions cliniques (fréquences des chevauchements, des troubles métaboliques dans les laminopathies du muscle strié...). Le format registre permettra aussi une meilleure motivation des équipes cliniques participantes et un recueil systématique des consentements avant inclusion. L'ensemble de la communauté prenant en charge ces affections (neuromusculaire, cardiologique, endocrinologique, ...) quelque soit leur spécialités, est appelée à participer activement à la mise en place de ce registre.

Formes congénitales de laminopathies. A propos de deux nouveaux cas.

Quijano-Roy S.¹, Loos C.¹, Richard P.², Estournet B.¹ 1- Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires GNMH, Service de pédiatrie, GH Raymond-Poincaré, Garches. 2- Unité Fonctionnelle de myogénétique et cardiogénétique moléculaire et cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière, Paris. 6- Service de Cardiologie, Hôpital Cochin, Paris.

Les auteurs rapportent 2 nouveaux patients porteurs de mutations du gène *LMNA* et présentant un phénotype évocateur de dystrophie musculaire congénitale liée au lamines A/C (L-CMD). Le premier cas est celui du patient A... , de 9 ans. 1^{er} enfant, d'origine espagnole. Mouvements fœtaux très faibles et accouchement à terme et eutocique avec poids et taille de naissance normaux. Nourrisson calme et cri de volume considéré initialement normal. Une transpiration augmentée et une hypotonie marquée à 1.5 mois ont motivé un bilan avec EMG normal. Tenue de la tête précoce et bonne jusqu'à 4 mois. Un nouveau bilan à 7 mois en raison de la perte du soutien céphalique a montré : CPK à 110 UI/L, EMG myogène et une biopsie musculaire dystrophique avec normalité de mérosine et dystrophine. Il n'a jamais pu tenir assis. Les mouvements contre pesanteur des ceintures ont été seulement possibles en position couchée. Il n'a jamais pu prendre d'aliments pour les amener à la bouche. Il levait les avant-bras en position couché en appuyant sur les coudes jusqu'à l'âge de 6 ans. Les premiers signes d'insuffisance respiratoire ont été notés vers 1 an, avec des pneumopathies à répétition. Une ventilation mécanique nocturne à été débutée à 3 ans. Lors de la dernière évaluation à 9 ans, l'enfant a un poids de 14 Kg. Il n'a pas de mouvements contre pesanteur à l'exception de la flexion des hanches en position couché. L'écriture est possible et il conduit son fauteuil roulant électrique. L'examen montre une absence de tenue axiale, une lordoscoliose avec rachis dorsolombaire et nuque raides, rétractions poignets, hanches, genoux et chevilles mais pas des coudes. Le déficit musculaire prédomine en proximal aux membres supérieurs et distal aux

membres inférieurs. Il n'y a pas d'atteinte faciale. Une gastrostomie est indiquée en raison d'hypoglycémies. Le bilan cardiaque (holter ECG et échographie cardiaque) est normal.

Le 2^{ème} cas est celui de la patiente F..., d'origine sénégalaise. Elle est née à terme avec un poids et taille normaux. La tenue assise a été acquise à un âge normal et elle a marché avec aide à 18 mois mais n'a jamais marché seule. Elle a présenté une perte progressive de la force en membres inférieurs avec une perte de la marche avec aide vers 2.5 ans. Le gène *SMN* et une IRM médullaire ont été normaux. A l'examen, les réflexes ostéotendineux étaient abolis aux quatre membres. La motricité globale et fine était correcte aux membres supérieurs, la patiente pouvant lever les bras pour attraper les objets. Aux membres inférieurs, pieds en varus. Le bilan a montré une augmentation des CPK (829 UI/l). La biopsie musculaire a révélé un aspect dystrophique avec immunomarquages normaux de la dystrophine et mérosine mais une anomalie au niveau des bandes de la calpaïne en Western Blot. L'IRM musculaire présentait un pattern suggérant une laminopathie plutôt qu'une calpaïnopathie (atteinte de la loge antérieure de la cuisse, respect des muscles crâniens, psoas et avant bras).

L'analyse du gène *LMNA* chez les 2 patients a mis en évidence la même mutation: c.745C>T, p.Arg249Trp toujours associée au phénotype L-CMD.

Association d'une Glycogénose type II -forme adulte- et d'une mutation dans le gène *LMNA* chez deux patients.

Chapon F.¹, Richard P.², Reznik Y.³, Allouche S.⁴, Leroy F.⁵, Rolland MO.⁶, Bonne G^{2,7}. 1- Service d'anatomie pathologique et Centre de Compétences des maladies neuro-musculaires Caen-Rouen, CHU côte de nacre, Caen. 2- Unité Fonctionnelle de myogénétique et cardiogénétique moléculaire et cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière, Paris. 3- Service d'endocrinologie, CHU côte de nacre, Caen. 4- Service de biochimie, CHU côte de nacre, Caen. 5- Service de réadaptation fonctionnelle, CHU côte de nacre, Caen. 6- Service des maladies héréditaires du métabolisme, centre de biologie et de pathologie est, CHU Lyon, Bron. 7- Inserm U974, UPMC UM76, CNRS UM7215, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Les auteurs rapportent le cas d'un frère et sœur présentant une maladie de pompe génétiquement et biochimiquement confirmée. Les 2 patients sont par ailleurs porteurs d'un variant probablement pathogène du gène *LMNA*. Sur le plan familial, il est noté une acromégalie du côté de leur mère décédé à l'âge de 80 ans. La sœur, aux antécédents de diabète sucré et d'ostéome frontal, développe à l'âge de 40 ans un ptosis gauche. Les investigations réalisées à cet âge montraient : CPK=400 UI/L, baisse de la somatomédine et élévation du taux de GH. L'examen EMG était normal alors que la biopsie musculaire révélait des anomalies non spécifiques associées à des vacuoles. L'analyse des complexes de la chaîne respiratoire révélait un déficit en complexes II et III suggérant une altération du coenzyme Q. Enfin, l'analyse du gène *PAPB2* s'est révélée normale excluant une dystrophie musculaire oculopharyngée. L'évolution a été marquée par une aggravation progressive. L'examen à 47 ans révéla un poids de 115 kg pour une taille de 1 m 75, un facies acromégaloïde, un déficit proximal des 4 membres, déficit facial, ptosis gauche et une scoliose. Le frère a pratiqué le football jusqu'à l'âge de 25 ans. A 38 ans, apparition des premiers symptômes avec faiblesse et douleurs rachidiennes. A 45 ans, apparition de troubles respiratoires d'aggravation rapide et requérant une assistance respiratoire nocturne et diurne. Les explorations fonctionnelles respiratoires montraient une capacité vitale à 50% de la valeur théorique le tout suggérant une atteinte du diaphragme. A 61 ans, il était noté une hyperlordose (notée depuis l'âge de 51 ans), une démarche dandinante, un déficit axial et proximal des membres, amyotrophie discrète, déficit facial et ptosis prédominant à gauche. Les CPK étaient à 380 et l'EMG myogène. La biopsie montrait une myopathie vacuolaire avec surcharge en PAS. La mesure de l'activité de l' α -glucosidase acide se révéla significativement diminué chez les 2 patients (19 chez le frère et 17 nkat/kg chez la sœur, normal=138 à 320) et un tétraglucose

urinaire élevé (6.1 mmol chez le frère, 9.5 mmol chez la sœur, normal <1). L'étude du gène de l' α -glucosidase acide (GAA) a permis d'identifier 2 mutations hétérozygotes composites chez les 2 patients (IVS1-13T>G et c.1447G>T, p.Gly483Trp). L'analyse du gène *LMNA* réalisée en parallèle a mis en évidence la mutation c.1930C>T, p.Arg644Cys.

Dans cette famille, la présentation clinique du frère est évocatrice d'une maladie de Pompe alors que celle de la sœur est atypique rendant le diagnostic difficile chez elle.

Le rôle du variant *LMNA* dans le phénotype reste à élucider. Il peut expliquer une partie de la symptomatologie (myalgies et déficit moteur) pouvant rentrer dans le cadre d'une LGMB1B, signes possiblement en relation avec une autre maladie laminopathie métabolique (obésité, diabète).

Finalement, l'acromégalie semble être un trait dominant transmis par la mère d'autant plus que l'un des frères présente une acromégalie et un diabète sans la myopathie. Rappelons que des adénomes hypophysaires familiaux sont décrits dans des syndromes tels que la néoplasie endocrine multiple de type 1 ou dans le complexe de Carney avec des mutations dans les gènes *MEN1* et *PRKAR1A*. Certains adénomes hypophysaires isolés sont liés à des mutations dans les gènes *AIP* ou *CDKN1B*. L'étude de ces différents gènes devrait être effectuée chez les différents membres de la famille. A ce jour, il n'a pas été décrit d'adénome hypophysaire en tant que manifestation clinique dans les mutations *LMNA* et spécifiquement du variant p.R644C dont on connaît les manifestations cliniques très hétérogène.

Arthrogrypose proximale.... et plus encore.

Pénisson-Besnier I.¹, Marcorelles P.², Allamand V.³, Richard P.⁴, Monnier N.⁵ 1- Centre de référence des maladies neuromusculaires, département de neurologie, CHU Angers, Angers. 2- Service d'anatomie pathologique, pôle biologie pathologie, CHRU Brest, Brest. 3-Inserm U974, UPMC UM76, CNRS UM7215, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. 4- Unité Fonctionnelle de myogénétique et cardiogénétique moléculaire et cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière, Paris. 5- Service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Grenoble et InsermU836, Grenoble.

Le patient est un homme adressé pour avis diagnostique à 38 ans (compagne enceinte). Le patient est le 6^{ème} d'une fratrie de 6, parents son non apparentés et sans antécédents familiaux musculaire ou orthopédique. L'histoire remonte à la sa naissance avec présentation par le siège et arthrogrypose proximale (coudes, genoux, hanches). Les premières explorations (biopsie quadriceps, EMG) ont été réalisées à l'hôpital de St Vincent de Paul ont été suivies par la mise en place d'attelles des 4 membres et d'une kinésithérapie motrice. La marche avec attelles a été acquise à 2.5 ans et les orthèses retirées vers 11 ans. Une 2^{ème} biopsie du quadriceps a été réalisée à 15 ans et un EMG montrait des VCN normales et des tracés de type myopathique. Il n'y avait pas d'évolutivité ni de fluctuations. Le patient pratiquait le football entre 12 et 26 ans mais il a été exempté du service national. A 38 ans, l'autonomie est complète, il peut courir et pédaler et travaille en tant que technicien de support informatique. L'examen objective une atrophie jambière et des fléchisseurs coudes, orteils gauches en griffe, mais pas de pieds creux. Il existe une faiblesse des fléchisseurs des coudes, des genoux et pieds ainsi que des muscles abdominaux, des rétractions des hanches, genoux (++) et chevilles. Le rachis est souple et non déformé. Il n'a pas d'hyperlaxité distale ni d'anomalies cutanées. Les réflexes ostéotendineux sont non obtenus sauf les achilléens qui sont faibles. La sensibilité est normale. Les CPK sont normales. Le bilan cardiologique montre un bloc incomplet droit avec discret allongement QT (0.39ms, N<0.36) à l'ECG alors que l'échographie cardiaque est normale. L'IRM cérébrale est normale. L'IRM musculaire montrait des muscles semi-tendineux "fantomatiques", une infiltration graisseuse des loges antérieures et externes des jambes et des muscles gastrocnémiens médiaux. Une 3^{ème} biopsie muscle réalisée sur le deltoïde montre une discrète inégalité de calibre des fibres, de rares internalisations nucléaires, des noyaux périphériques peut-être en excès et une tendance au "type grouping" dans certains fascicules. L'expression de la

laminine, émerine et collagène VI est normale. L'examen des coupes ultrafines montre une jonction myotendineuse, de très nombreuses petites zones de désorganisation dans toutes les fibres examinées. L'examen du collagène VI sur fibroblastes en culture montre une sécrétion réduite de collagène VI. L'analyse des gènes *TPM2*, *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* n'as pas montré de mutation. Les autres diagnostics alternatifs seraient: une neuropathie de type CMT du fait du grouping à la biopsie musculaire, des lésions médullaires fixées. Il est recommandé de refaire l'EMG.

Anomalies artérielles et mutation dans le gène *LMNA*.

Chapon F.¹, Belin A.², Labombarda F.³, Chikhaoui K.⁴, Richard P.⁵, Bonne G.^{4,5}. 1- Service d'anatomie pathologique et Centre de Compétences des maladies neuro-musculaires Caen–Rouen, CHU côte de nacre, Caen. 2- Service de chirurgie cardiaque, CHU côte de nacre, Caen. 3- Service de cardiologie, CHU côte de nacre, Caen. 4- Inserm U974, UPMC UM76, CNRS UM7215, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. 5- Unité Fonctionnelle de myogénétique et cardiogénétique moléculaire et cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière, Paris

Les auteurs rapportent l'observation inhabituelle d'anomalies artérielles chez un patient porteur d'une mutation du gène *LMNA*. Le patient âgé actuellement de 23 ans, n'avait pas d'antécédents de maladies neuromusculaires dans la famille. La naissance a été marquée par une hypotonie et des difficultés d'alimentation pendant les premiers mois de vie. Des chutes fréquentes ont été notées dès l'âge de 2 ans. Deux biopsies ont été effectuées, montrant un aspect de dystrophie musculaire avec dystrophine et mérosine positives en immunofluorescence suggérant le diagnostic de dystrophie musculaire congénitale mérosine positive. Perdu de vue depuis, il re-consulte à l'âge de 23 ans dans le cadre d'un conseil génétique. Il présente un tableau d'amyotrophie diffuse et très importante avec rétractions de la nuque, coudes (95°) et chevilles (FDTT à -5°). La biopsie musculaire refaite révèle un aspect dystrophique avec marquage faible de certaines fibres en périphérie de fascicules avec l'anticorps anti-β1 laminine alors que le marquage anti-emerine est normal. Un bilan cardiaque révèle une fibrillation auriculaire et cardiomyopathie dilatée sévère (FEVG : 20%). Un défibrillateur automatique implantable a été mis en place. La recherche de mutation dans le gène *LMNA* a mis en évidence une mutation pathogène déjà rapportée (c.746 G>A, p.Arg249Gln). Dans le cadre du bilan pré-greffe, il été mis en évidence une hypoplasie aortique prédominant sur l'aorte abdominale, sans épaissement pariétal.

Au final, ce patient présente un tableau de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss lien avec une mutation du gène *LMNA*. Les particularités phénotypiques sont le début précoce et la présence de cette hypoplasie artérielle non rapportée pour les laminopathies en général. La mutation *LMNA* c.746 G>A, p.Arg249Gln a déjà été observée dans 28 familles avec majoritairement des phénotypes de type EDMD, rarement dystrophie musculaire congénitale, myopathie des ceintures ou cardiopathie isolée. L'hypoplasie artérielle n'as jamais été décrite dans les observations rapportées chez les quelques patients ayant bénéficié d'une exploration par doppler vasculaire.

Myopathie avec rétractions sévère des triceps suraux : un cas non résolu.

Salort-Campana E.¹, Figarella-Branger D.², Mauès de Paula A.², Pouget J.¹. 1- Service de Neurologie et des maladies neuromusculaires, CHU La Timone, APHM, Marseille. 2- Service d'anatomie pathologique et de neuropathologie, APHM, CHU la Timone, APHM, Marseille.

Cas non résolu d'un patient âgé de 67 ans, présentant des rétractions des triceps suraux sévères depuis la petite enfance associées à un déficit modéré proximal des 4 membres. La biopsie musculaire est aspécifique montrant des centralisations nombreuses, une inégalité de taille, des fibres nécrotiques, des accumulations de Desmine, Myotiline, Synémine. Les études immuno-

histochimique et le western blot des protéines membranaires sont normaux. Les CK sont à 450 UI/L. Le bilan cardiaque et pulmonaire est normal. La biologie moléculaire de la lamine est normale.

Intérêt des puces CGH array pour le diagnostic et le conseil génétique: cas d'une famille d'origine maghrébine.

Beugnet C.¹, Deburgrave N.¹, Orhant L.¹, Vasson A.¹, Atlan I.¹, Maurage CA.², Leturcq F.¹, Cuisset JM.³
1- Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, GH Cochin, Paris. 2- Département de pathologie, CHRU lille, Lille. 3- Service de neuropédiatrie, CHRU lille, Lille

Les auteurs rapportent le cas d'un patient d'origine marocaine âgé de 12.5 ans. Il n'y a pas de notion de consanguinité parentale ni de notion de maladie neuromusculaire dans la famille. Ses parents signalent tout de même une notion de communication inter-auriculaire (CIA) large et sténose de la valve pulmonaire (SP) opérées à 11 ans. Ils signalent aussi des troubles de la marche ayant débuté plusieurs années auparavant avec accentuation de la symptomatologie depuis 1 an avec fatigabilité, équinisme et chutes. L'examen révèle une marche en équin, des pieds creux, un genu valgum, des rétractions achilléennes, des reflexes ostéotendineux abolis aux membres inférieurs ainsi qu'une amyotrophie tibio-péronière. L'EMG réalisé dans les suites s'est révélé normal suggérant le diagnostic de maladie de CMT. Le dosage des CPK montrait un taux de 670 à 800 UI/L et la biopsie musculaire une atrophie prédominant sur les fibres de type I, grouping, et fibrose périnysiale avec immunomarquages de la dystrophine et sarcoglycanes normaux, le tout suggérant le diagnostic de myopathie. Un 2^{ème} examen clinique plus fin retrouva des rétractions bicipitales, un rachis raide et une amyotrophie humérale orientant vers le diagnostic de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD). A ce stade, une étude en immunofluorescence de l'emerine a montré son absence sur la biopsie musculaire confirmant le diagnostic d'EDMD lié à l'X. Un complément de bilan cardiorespiratoire a montré une CV à 97% de la valeur théorique avec obstruction bronchique, un ECG normal et une hypokinésie modérée du septum inter-ventriculaire avec conservation de la fraction d'éjection et de raccourcissement (FEVG à 55-68% et FR à 30-35%). Il a en outre rapidement bénéficié d'un allongement des tendons d'Achille pour amélioration de la marche. De plus, l'examen du frère jumeaux de ce patient objectiva des rétractions achilléennes et bicipitales un rachis raide, une amyotrophie huméro-péronière et un bilan cardiaque normal.

Sur le plan moléculaire, l'analyse de l'ADN par puce CGH dédiée a mis en évidence une délétion complète du gène de l'emerine (*EMD*) chez le patient, son frère et leur mère. Les particularités clinique de ces patients résident dans: l'errance diagnostique vers une éventuelle neuropathie de CMT avant redressement après un examen clinique bien conduit qui permet aussi d'identifier des sujets paucysymptomatiques, et la présence de signes d'une atteinte cardiaque débutante suggérant la nécessité d'un bilan cardiaque complet même chez les patients jeunes, et la présence d'une CIA/SP dont le lien avec la mutation *EMD* n'est pas clair. L'analyse par puces CGH a permis dans cette famille, d'identifier une délétion complète du gène *EMD*, situation déjà rapportée dans la littérature (*Small et al. 1997, Small et al. 1998 et Funakoshi et al. 1999*). Les 3 patients présentant une atteinte cardiaque l'avaient développé aux âges de 9, 26 et 28 ans sans qu'une CIA/SP ait été signalée. Il pourrait s'agir dans ce contexte de délétion totale du gène *EMD* d'un syndrome des gènes contigus par délétion d'autres gènes voisins du gène *EMD*.