

**Compte rendu de la 9ème réunion annuelle du réseau français
"Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres Nucléopathies".**

Vendredi 20 Novembre 2009, 9h45 - 16h45

Auditorium, Institut de Myologie, Bâtiment Babinski, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Etaient présents :

Allamand Valérie
Barois Annie
Barnerias Christine
Becane Henri Marc
Bellance Remi
Ben Yaou Rabah
Benammar Nawal
Bereziat Véronique
Bertrand Anne
Bonne Gisèle
Bourgain Florence
Bourgeois Patrice
Buendia Brigitte
Butler-Browne Gillian
Capeau Jacqueline
Caron Martine
Cattin Marie Elodie
Charron Philippe
Chikhaoui Khadija
Coirault Catherine
Cossee Mireille
De Sandre-Giovannoli Annachiara
Demay Laurence
Desguerre Isabelle
Drouin-Garraud Valerie
Eymard Bruno
Ferreiro Ana
Fardeau Michel
Guenantin Anne Claire
Gueneau Lucie
Hamroun Dalil

Hernandez Wallejo Sandra
Kaplan Jean Claude
Lascols Olivier
Leturcq France
Louis Sarah
Magré Jocelyne
Maincent Kim
Mayer Michelle
Manel Véronique
Melki Judith
Mezmezian Monica
Nadaj-Pakleza Aleksandra
Nemani Mona
Orhant Lucie
Pages Michel
Papadopoulos Aurélie
Richard Pascale
Roll Patrice
Sabouraud Pascal
Solé Guilhem
Sobczak Joelle
Stojkovic Tanya
Thémar-Noël Christine
Toutain Annick
Urtizberea Andoni
Vallat Jean Michel
Vantyghem Marie Christine
Vigouroux Corinne
Vignier Nicolas
Wahbi Karim

Programme

9h 00- 9h 45 : Accueil, Café / Thé / Viennoiseries

9H 45 : Introduction par G. Bonne & F. Leturcq.

10H-13h : La myopathie d'Emery-Dreifuss dans tous ses états.

Aspects orthopédiques et proposition de prise en charge des rétractions tendineuses des membres et du rachis dans l'EDMD. **C. Themar-Noel**

Phénotype musculaire d'un patient souffrant d'un syndrome d'insulino-résistance extrême par mutation de PPAR gamma. **MC Vantghem, E Duvivier, O Lascols, O Ernst, R Caizzo, E Leteurtre**

Atteinte cardiaque et diabète: une laminopathie atypique. **MC Vantghem, JM Laurent, D Lacroix, O Lascols**

Cas additionnels avec phénotypes mixtes avec atteinte musculo-cardiaque associée à une lipodystrophie. **R. Ben Yaou, B. Eymard, HM. Bécane, A. Labarre-Vila, P. Richard, G. Bonne.**



Les invités de dernière minute :

Présentation rétractile d'une myopathie par déficit en maltase acide.

- Syndrome de la colonne raide révélateur d'une forme tardive de maladie de Pompe. **P. Laforêt, C. Caillaud, K. Claeys, V. Doppler, P. Richard, A. Ferreiro, B Eymard.**
- A propos de 2 frères présentant une myopathie rétractile avec déficit biochimique en maltase acide (Biologie moléculaire en cours). **A. Ferreiro. A. Barois.**

Autres laminopathies systémiques et Syndrome de Reynolds

- Mutations *LMNA* chez des patients atteints de laminopathies systémiques et mutation du gène *LBR* chez une patiente atteinte de syndrome de Reynolds. **C. Gaudy-Marqueste, P. Roll, A. Munnich, M. Chaouch, V. Esteves-Vieira, A. Boyer, F. Angelis, PJ. Weiller, JJ. Grob, P. Cau, D. Renard, N. Lévy, A. De Sandre-Giovannoli.**

13h : Déjeuner, Hall de l'Institut de Myologie.

14h-15h 30: Analyses physiopathologiques et Approches Thérapeutiques

La souris *Lmna* ^{$\Delta K32/+$} hétérozygote: premier modèle autosomique dominant de Dystrophie Musculaire d'Emery Dreifuss ? **M-E Cattin, V. Decostre, S. Varnous, N. Mougenot, Y. Fromes et G. Bonne.**

Essai thérapeutique européen de traitement de la Progeria - Retour sur la mise en place, état des lieux à un an. **P. Bourgeois, S. Sigaudy, R. Combalat, A. De Sandre et N. Lévy.**

15h30-16h45 : Aux confins de l'enveloppe nucléaire.

Mutation de *SYNE-1*: une nouvelle forme de laminopathie à révélation anténatale. **R. Attali, N. Warwar, A. Israel, I. Gurt, E. McNally, M. Puckelwartz, B. Glick, Y. Nevo, Z. Ben-Neriah et J. Melki1.**

Autres pathologies liées à des protéines de l'enveloppe nucléaire dont Matrin3. **A. Urtizbera**

16h45: Conclusions

La myopathie d'Emery-Dreifuss dans tous ses états.

Prise en charge orthopédique au cours de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfus chez l'enfant et l'adolescent. C. Themar-Noel. Institut de Myologie, Paris.

Les rétractions tendineuses précoces (flessum des coudes, pieds équins...) ainsi que les déformations axiales (hyperlordose lombaire et cervicale, scoliose) sont des complications fréquentes de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfus. La physiopathologie de ces rétractions survenant sur des muscles peu déficitaires est inconnue. L'hypothèse d'une anomalie de la croissance en longueur des fibres musculaires (brachymyomie) a été soulevée. Leur sévérité est très variable rendant compte de la variabilité de leur prise en charge. Avec la croissance, ces rétractions sont responsables d'attitudes vicieuses d'apparition progressive. Il faut donc savoir les dépister et les prendre en charge au moment opportun pour retarder au maximum l'installation des attitudes vicieuses. Trois moyens sont à disposition pour cela : la kinésithérapie, les appareillages et la chirurgie. La kinésithérapie doit être passive avec massages, mobilisation articulaire douce et progressive, étirement musculaire, postures manuelles et postures sur table. Les postures peuvent se faire avec table de verticalisation, avec fauteuil roulant verticalisateur ou avec des appareillages. Appliquée au tronc et rachis, la kinésithérapie est basée sur la mobilisation des muscles intercostaux en s'aidant avec alpha 200 et la mobilisation du rachis cervical ainsi que par des postures à l'aide de collier et minerve pour lutter contre l'hyperextension du cou. Le rythme, durée et contenu des séances est variable. Cependant, la régularité et la précocité du traitement sont fondamentales.

Deux techniques chirurgicales sont principalement utilisées : l'allongement des tendons d'Achille qui devra se faire le plus tard possible et l'arthrodèse vertébrale en cas d'absence de colonne raide. Malgré une chirurgie libératrice, les rétractions tendineuses récidivent chez certains patients.

Au total, il est rappelé que l'évolution peut être péjorative malgré ces traitements. Il semble par ailleurs utile de débiter la kinésithérapie même en absence de diagnostic précis. Enfin, régularité et persévérance paraissent primordiales.

Phénotype musculaire d'un patient souffrant d'un syndrome d'insulino-résistance extrême par mutation de PPAR gamma. MC Vantyghem, E Duvivier, O Lascols, O Ernst, R Caiazza, E Leteurtre

Services d'Endocrinologie et Métabolisme, de Radiologie, de Chirurgie Endocrinienne, d'Anatomo-pathologie du CHRU de Lille, Centre Hospitalier de Charleroi Belgique, Service de Biochimie Hôpital St-Antoine, Paris.

Les syndromes lipodystrophiques partiels sont habituellement liés à des mutations de la lamine A/C, nucléopathies également responsables de myopathies. Beaucoup plus rarement des mutations du gène PPAR gamma sont en cause. Un jeune homme de 20 ans est adressé pour syndrome d'insulino-résistance extrême dont le phénotype s'avère lié à une mutation de PPAR gamma. Cliniquement, ce garçon dont le frère et un grand oncle paternel ont le même morphotype, mesure 1,79m pour 105 kgs, avec une pression artérielle de 150/80 mmHg, des céphalées, un phénotype plus pseudoacromégalique que lipodystrophique, des mains et des pieds larges sans acromicrie, une saillie des arcades sourcilières, des problèmes orthodontiques, un épaississement cutané avec hyperkératose des jointures, des sudations profuses. Il existe un acanthosis nigricans du cou et des aisselles, des masses musculaires et des veines bien visibles avec lipoatrophie périhumérale et pseudo-hypertrophie des mollets, un aspect de « double buffaloneck ». Il n'y a pas d'adiposité abdominale et de signes fonctionnels musculaires; la pratique sportive est régulière (2 à 3 fois /semaine). Biologiquement sans traitement: glycémie à jeun : 1,09 g/l en regard d'une insulïnémie à 70 mUI/l (N<20), passant 2h après HPO respectivement à 1,64 g/l et 452 mUI/l avec freinage satisfaisant de la GH; IGF1 normale; HbA1c: 5,9 % (N<6); cholestérol: 1.49 g/l (N<2); HDL:0,34 g/l (N>0.35); triglycérides: 2,03 g/l (N <1,5); TGO : 45; TGP: 111 (N<40UI/l); CPK à 3 reprise entre 600 et 700 UI/l (N<190), leptine: 1,9 ng/ml (N: 2 à 5,6); testostérone totale 3,69 ng/ml (N: 2.4-7), SBP:15 nmol/l (N: 30-60). Sur le plan paraclinique: 1) radiographies simples: épaississement des interlignes articulaires métacarpo et – métatarso-phalangiennes, pneumosinus, épaisseur limite du coussinet plantaire à 21 mm, 2) échocardiographie: hypertrophie ventriculaire gauche 3) EMG : minime syndrome du canal carpien 4) IRM métabolique: pas de stéatose hépatique; graisse abdominale totale 274 cc, intra-abdominale :114 cc; 5) masse grasse (DEXA) : 12.2% (N: 30-40) ; 6) biopsie musculaires et de tissu adipeux normale en microscopie optique. Conclusion: Ce phénotype lié à une mutation de PPAR gamma associe un syndrome d'insulino-résistance sévère pseudoacromégalique, une lipodystrophie modérée, mais aussi une atteinte musculaire biologique moins classique dont la cause (lipotoxicité ?) reste à déterminer

Atteinte cardiaque et diabète: une laminopathie atypique. MC Vantyghem, JM Laurent, D Lacroix, O Lascols Services d'Endocrinologie-Métabolisme et de Cardiologie CHRU de Lille & Service de Biochimie B Hôpital St-Antoine, Paris.

L'hétérogénéité phénotypique des laminopathies a déjà été soulignée: cardiomyopathies, dystrophie musculaire, lipodystrophies, syndromes de vieillissement prématuré, neuropathie axonale et insuffisance ovarienne.

Nous rapportons le cas d'une femme de 50 ans chez laquelle est découvert un diabète non insulino-dépendant et un bloc auriculo-ventriculaire suprahisien nécessitant la pose d'un pacemaker à l'âge de 35 ans Il existe une notion de «troubles cardiaques » suivis en cardiologie à l'âge de 8 ans. L'évolution se fait vers une cardiopathie restrictive sévère avec insuffisance rénale et neuropathie. La patiente a eu 7 grossesses mais seulement 2 enfants vivants. Il existe un tabagisme actif.

Cliniquement le poids est de 60 kgs pour 1,48 m. La pression artérielle est à 120 /60 sous traitement. La répartition du tissu adipeux est faciotronculaire avec une lipoatrophie péri-humérale, de petites mains larges avec doigts fuselés, des polyarthralgies notamment des mains et des pieds, une amyotrophie des membres inférieurs avec hyporéflexie ostéotendineuse et hypoesthésie modérée. Il n'y a pas d'acanthosis nigricans. L'abdomen est volumineux. Il existe une hépatomégalie, une discrète ptose des épaules, un goitre hétérogène. On note par

ailleurs un diabète et la pose d'un pacemaker chez ses 2 parents vers l'âge de 60 ans, le décès précoce de problèmes cardiaques de 2 de ses 8 frères et sœurs, la mort subite à 5 ans d'un oncle paternel, des troubles de conduction dans l'enfance chez sa fille, un diabète et un morphotype similaire au sien chez son père et plusieurs frères et sœurs.

La patiente est en bilan prégreffe lorsqu'elle décède lors du passage en dialyse. Une mutation hétérozygote p.R386T du gène de la lamine A/C est retrouvée, non décrite à ce jour. Cependant, une mutation p.R386K, a déjà été rapportée dans un syndrome d'Emery-Dreifuss. L'enquête familiale est en cours.

En conclusion, une nouvelle mutation du gène de la lamine A/C sur un locus déjà signalé dans une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss est constatée chez cette patiente qui souffrait d'une cardiopathie restrictive et d'un syndrome lipodystrophique atypique par le volume abdominal et les membres inférieurs grêles. Ces constatations soulèvent la question des mécanismes contrôlant l'expression phénotypique des laminopathies.

Cas additionnels avec phénotypes mixtes avec atteinte musculo-cardiaque associée à une lipodystrophie. R. Ben Yaou, B. Eymard, HM. Bécane, A. Labarre-Vila, P. Richard, G. Bonne. UMRS 974 Inserm-UPMC, UMR7215 CNRS, Institut de myologie, Paris.

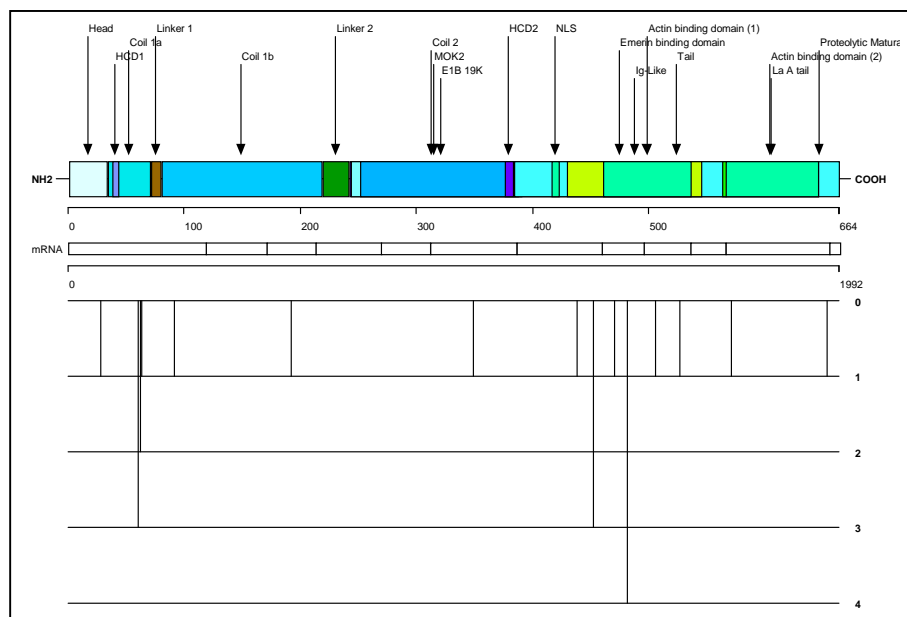
Outre les dystrophies musculaires, des cardiomyopathies isolées, la lipodystrophie partielle de type Dunnigan, la neuropathie axonale et les syndromes de vieillissement prématuré, les laminopathies incluent aussi des phénotypes chevauchants. Durant ces 9 dernières années, 42 patients présentant une lipodystrophie focale/partielle/ou généralisée isolée ou associée à une atteinte cardiaque et/ou musculaire ont été analysés. Nous présentons ici le cas de 3 patientes présentant une atteinte musculaire et/ou cardiaque associée à une lipodystrophie et porteuses d'une mutation du gène *LMNA*.

La première patiente avait comme antécédent significatif sa mère décédée à 53 ans qui présentait une lipodystrophie, une hypertriglycéridémie à 25 ans, diabète à 47 ans, insuffisance cardiaque rapidement progressive ayant nécessité la pose d'un pacemaker à 42 ans, et une faiblesse musculaire progressive des 4 membres dès 45 ans. La patiente présentait depuis l'adolescence une accumulation de tissus graisseux au niveau du visage et nuque, alors que la tissu graisseux sous cutanée se réduisait au niveau des membres et fesses. A 35 ans, une hypertriglycéridémie avec cholestérolémie normale, non contrôlée par le régime, cholestérolémie normale, est constatée. Des palpitations dues à une arythmie ventriculaire répondant mal aux bêtabloqueurs sont notées à 37 ans. A 41-42 ans, un diabète sucré avec hyperinsulinémie et une insuffisance cardiaque sont diagnostiqués. L'examen à 43 ans montrait un pattern de lipodystrophie partielle avec facies cushingoïde, disparition complète du tissu graisseux sous cutané au niveau des 4 membres, prééminence excessive des masses musculaires, l'absence de faiblesse musculaire/rétractions tendineuses. Les CPK étaient normales. Un défibrillateur automatique implantable a été mis en place à l'âge de 44 ans. L'analyse du gène *LMNA* a montré une mutation p.R60G dans l'exon 1. La patiente avait au total une lipodystrophie partielle de type Dunnigan associée à une cardiomyopathie.

La 2ème patiente sans antécédents familiaux notables avait un morphotype androïde avec musculature saillante dès l'âge de 6-7 ans et un hirsutisme constaté à 15-20 ans. Des anomalies métaboliques de type hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, diabète sucré et hyperinsulinémie avec acanthosis nigricans et lipomatose des 4 membres ont été constatées au cours de la 4ème décennie. A 49 ans sont apparues des myalgies avec sensation de faiblesse aux 4 membres. L'examen neurologique objectivait un déficit de la ceinture pelvienne avec discrète rétraction ischiojambière, des CPK, EMG myogène, scanner musculaire, ECG et échocardiographie normaux. L'analyse du gène *LMNA* a montré une mutation p.R482W dans l'exon 8. La patiente avait au total une lipodystrophie partielle de type Dunnigan associée à une myopathie non rétractile.

La 3ème patiente sans antécédents familiaux a marché à 24 mois et a présenté une nuque raide dès la petite enfance suivi de rétractions des hanches et coudes et de difficultés motrices au relevé et montée/descente escaliers. A l'adolescence une irrégularité menstruelle et un aspect athlétique sont notés. Les difficultés motrices se sont accentuées à 21 ans après 1ère grossesse. A 22 ans, un syndrome des ovaires polykystiques avec hypoplasie mammaire a été diagnostiqué. L'examen neurologique à 27 ans a révélé un morphotype androïde avec nuque et colonne raides, des rétractions des ceintures, coudes et chevilles, un déficit scapulo-huméro-pelvifémoral avec CPK élevées (2 à 3 X), un électromyogramme myogène et neurogène et un aspect dystrophique à la biopsie musculaire. Le bilan cardiologique a révélé une HTA et à l'ECG montra un espace PR allongé et des extrasystoles supraventriculaires nombreuses. L'atteinte cardiaque s'est progressivement accentuée avec à 29 ans une tachysystolie auriculaire et BAV II. Ces troubles de la conduction ont nécessité la mise en place d'un stimulateur cardiaque à 34 ans. Un aspect cushingoïde, aménorrhée complète, hirsutisme, hypertriglycéridémie, diabète sucré, hyperinsulinisme et stéatose hépatique ont été constatés à 35 ans. Du fait de l'atteinte musculaire, la patiente a dû utiliser un fauteuil roulant de façon intermittente dès 40 ans. Elle est décédée subitement à 44 ans. L'analyse du gène *LMNA* a montré une mutation p.R453W dans l'exon 7. La patiente avait au total une lipodystrophie partielle de type Dunnigan associée à une myopathie rétractile de type Emery-Dreifuss.

En plus des 35 patients (18 familles) rapportés dans la littérature (*Vantighem et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004, Garg et al. Am J Med. 2002, Van der Kooi et al. Neurology 2002, Benedetti et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005, van Tintelen et al. Am Heart J. 2007, Spuler et al. Abstract. Neuromuscular Disorders, 2004, Decaudain et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007, Muschke et al. Am J Med Genet A. 2007, Carboni et al. Muscle Nerve. 2009, Subramanyam et al. Clin Genet 2009*), nous connaissons actuellement 10 autres patients (5 familles) présentant une lipodystrophie associée à une atteinte musculaire squelettique et/ou cardiaque. Les mutations qui en sont responsables sont pour l'immense majorité des mutations de type faux-sens affectant essentiellement le domaine Coil1a N-terminal (AA 28, 60, 62, 63) et la queue globulaire C-terminale (AA 349, 439, 453, 471, 482, 506, 527, 571). La seule mutation tronquante responsable d'un tel phénotype est une insertion (c.1961dup) affectant l'AA 654 et décalant le cadre de lecture (figure).



La présence d'une atteinte musculaire et/ou cardiaque chez des patients porteurs de la mutation p.R482W, point chaud mutationnel pour la lipodystrophie partielle familiale incite à rechercher systématiquement une telle atteinte musculaire et/ou cardiaque chez ces patients lipodystrophiques. Inversement, la présence d'un syndrome lipodystrophique complet chez des patients porteurs de la mutation p.R453W, point chaud mutationnel pour la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss incite à rechercher systématiquement un syndrome lipodystrophique chez ces patients. D'autre part, la possibilité d'un phénotype évolutif au sein d'une même famille a été récemment signalé (Carboni *et al. Muscle Nerve. 2009*). Des patients présentant une atteinte cardiaque isolée ont développé 10 ans après une véritable lipodystrophie partielle familiale. Les facteurs déterminants l'apparition d'une atteinte musculaire/cardiaque chez des patients lipodystrophiques et inversement restent encore inconnus à ce jour.

Les invités de dernière minute

Syndrome de la colonne raide révélateur d'une forme tardive de maladie de Pompe. P. Laforêt, C. Caillaud, K. Claeys, V. Doppler, P. Richard, A. Ferreira, B Eymard. Institut de Myologie, Paris.

Le syndrome de la colonne raide est caractérisé par limitation progressive et indolore de la flexion de la nuque et du tronc. C'est l'une des manifestations principales de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, des myopathies liées à *SEPN1*, *COLVI*, *FHL1* et *BAG3*. Cependant, de nombreux cas de syndrome de la colonne raide demeurent de cause inconnue. L'observation du patient rapporté ici élargie le spectre des étiologies des syndromes de la colonne raide. Le patient âgé actuellement de 50 ans n'avait pas d'antécédents familiaux de consanguinité ou de maladies neuromusculaires notables. La marche a été acquise à 18 mois. Un aspect grêle de la musculature et des difficultés en sport sont notées dans l'enfance. Puis surviennent une scoliose et une raideur rachidienne à partir de l'âge de 15 ans, stables pendant 15 ans. Une faiblesse musculaire proximale des membres inférieurs est notée à partir de 35 ans avec des difficultés à se relever d'une chaise et de l'accroupissement, ainsi que des myalgies d'effort aux bras et cuisses. L'examen clinique à 50 ans note une scoliose thoraco-lombaire avec amyotrophie des muscles paravertébraux, une raideur du rachis avec rétractions sévères des extenseurs du cou mais sans rétractions des coudes, des doigts ou des chevilles, un décollement modéré des omoplates, un déficit des fessiers, quadriceps, et adducteurs à 3/5 avec amyotrophie globale prédominante aux épaules scapulaire et paravertébrale. Le taux de CPK était très discrètement élevée (1,5X valeur normale) et l'EMG montrait des tracés neurogènes dans les muscles deltoïdes, quadriceps et tibiaux antérieurs ainsi que des salves pseudo-myotoniques dans les muscles paravertébraux lombaires. L'imagerie musculaire a révélé une atrophie avec involution graisseuse prédominante sur les quadriceps ainsi que les muscles paravertébraux. Les explorations cardiologiques se révélèrent normales. Les explorations respiratoires révélèrent une capacité vitale normale mais une réduction des pressions inspiratoires et expiratoires. La biopsie musculaire réalisée à 50 ans (deltoïde) montrait des vacuoles sous sarcolemmiques et sarcoplasmiques dans de rares fibres en coloration HE. Ces vacuoles présentent une augmentation de l'activité PAS ainsi qu'une coloration positive à la phosphatase acide. Le dosage de l'activité de la maltase acide sur leucocytes et biopsie de peau montrait un déficit net. L'analyse moléculaire du gène *GAA* a identifié deux mutations hétérozygotes composites (525delT & 517_519delATG sur le même exon). Il faut noter que l'analyse préalable des gènes *LMNA* et *SEPN1* n'a pas permis d'identifier une mutation.

Les formes adultes de déficit en maltase acide se manifestent le plus souvent par une myopathie proximale associée à une atteinte diaphragmatique. Les muscles paravertébraux sont aussi atteints avec hyperlordose et atrophie mais sans colonne raide. Il existe actuellement 3 cas de patients ayant un déficit confirmé en maltase acide et qui présentent une colonne raide, 2 avec insuffisance respiratoire sévère et 1 avec colonne raide comme symptôme de début. Les particularités phénotypiques de notre patient résident en l'absence d'insuffisance

respiratoire et le nombre réduit de vacuoles PAS positives. Notre observation, certes exceptionnelle, suggère finalement que le déficit en maltase acide devrait être considéré comme un des diagnostic différentiels du syndrome de la colonne raide sans atteinte respiratoire ou avec anomalies discrètes à la biopsie musculaire. Le dosage de l'activité de la maltase acide devrait donc faire partie du bilan étiologique du syndrome de la colonne raide.

Pour en savoir plus sur cette observation, voir *Laforet et al. Neuromuscular Disorders 20 (2010) 128–130*.

A propos de 2 frères présentant une myopathie rétractile avec déficit biochimique en maltase acide (Biologie moléculaire en cours). A. Ferreira. A. Barois. Inserm, U787, Institut de Myologie, Paris & Assistance Service de Pédiatrie, Hôpital Universitaire Raymond Poincaré, Publique-Hôpitaux de Paris, Centre National de Référence des Maladies Neuromusculaires Garches-Necker-Mondor-Hendaye, Garches.

Le frère le plus jeune a présenté, après une grossesse normale, une hypotonie néonatale. Il a marché à un âge normal. A 9 ans, apparition d'une cyphose et hyperlordose, dos et nuque raide suivi de rétractions des ischio-jambiers et des pectoraux sans atteinte respiratoire. A 9-10 ans, crise comitiale traitée. A 16-20 ans, décollement des omoplates, cyphose, raideur du rachis et du cou, dos creux, EMG neurogène périphérique diffuse à prédominance proximale évocateur d'une atteinte des motoneurones. La biopsie musculaire montrant des anomalies très discrètes (prédominance des fibres de type II, sans nécrose ni modifications de la structure des fibres, ni augmentation du tissu conjonctif). A 23 ans, psychose traitée, IRM cérébrale et bilan cardiologiques normaux, exploration respiratoire montrant une CV à 80% de la valeur théorique pour l'âge. A 25-26 ans, apparition d'un déficit au niveau des fléchisseurs de nuque, abdominaux, des fixateurs de l'omoplate et des psoas, des fessiers et des adducteurs de cuisses, faciès figé et mobilité oculaire peu importante, raideur important du rachis, rétraction des tenseurs du fascia lata, des ischio-jambiers, et d'un trapèze supérieur, CPK élevées à 1000-1100, CV à 70% (assis), 43,7% (couché). A 26-27 ans, l'EMG refait montrait des tracés mixtes neurogènes périphériques (jambe droite) et myogène (deltoïde), l'IRM corps entier montrait une atteinte des Ischiojambiers (semi-membraneux, biceps fémoraux), grand adducteurs, fessiers, obturateurs, Ceinture abdominale, grands dentelés, sous-scapulaires, nuque et langue, les membres supérieurs étaient préservés. Les CPK restaient augmentées entre 800 et 1000. Le bilan cardiologique était normal. Il n'y a pas d'anomalie des gaz du sang. Le patient est décédé subitement à l'âge de 29 ans.

Le frère aîné a marché à un âge normal mais chutait fréquemment. A 5 ans, crise d'épilepsie traitée. 1ère consultation à 11 ans pour scoliose dorsolombaire et lordose dorsale. Constatation d'une faiblesse musculaire discrète des fléchisseurs du tron et cou et proximale des membres inférieurs, rétraction des hanches et un thorax plat. A 12 ans, Scoliose et colonne raide. Exploration respiratoire 14 ans montrant une CV à 39% de la valeur théorique pour l'âge. Une arthrodèse D4 – L3 est réalisée à 15 ans. Dégradation progressive de la fonction respiratoire par la suite : CV= 25% sans atteinte diaphragmatique à 21 ans, CV=20% à 27 ans, ventilation nasale nocturne à 31 ans. A 32 ans, l'EMG montrait une atteinte mixte myogène et neurogène périphérique et IRM cérébrale normale. A 37 ans, le holter-ECG montrait un BAV paroxystique et l'échocardiographie était normale. Plus récemment, dosage de l'activité de la maltase acide (sang ?) a mis en évidence un déficit. L'analyse du gène GAA est en cours.

Discussion

>> Etiologie de la mort subite chez le frère le plus jeune : atteinte cardiaque ? cavernome du tronc (décrits dans certains cas de déficit en maltase acide) ?

>> Diagnostics différentiels : collagénopathies (absence de phénotype cutané, peu de rétractions des membres), Emery-Dreifuss (atteinte respiratoire pouvant être sévère), myopathies liées à *SEPN1* (morphologie cou/troc/épaules différente), myopathies liées à *FHL1* et *RYR1* (atteinte respiratoire dissociée de celle de la faiblesse musculaire).

>> Recommandations pour le dosage de l'activité de la maltase acide : en cas de syndrome de la colonne raide sans cause reconnue mais aussi devant toute myopathie des ceintures non étiquetée.

Mutations LMNA chez des patients atteints de laminopathies systémiques et mutation du gène LBR chez une patiente atteinte de syndrome de Reynolds. C. Gaudy-Marqueste, P. Roll, A. Munnich, M. Chaouch, V. Esteves-Vieira, A. Boyer, F. Angelis, P.J. Weiller, J.J. Grob, P. Cau, D. Renard, N. Lévy, A. De Sandre-Giovannoli. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Département de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants La Timone, Marseille.

Le syndrome de Reynolds est une affection associant essentiellement sclérodémie systémique et cirrhose biliaire primitive. Une susceptibilité génétique a été rapportée pour la sclérodémie et la cirrhose biliaire primitive. Certaines formes de laminopathies, ie progeria de Hutchinson-Gilford Progeria, dermatopathie restrictive et syndrome de Werner atypique présentent des manifestations similaires à celles observées dans les sclérodémies systémiques. De plus, des anticorps anti-Lamins A/C ont été observés dans le sérum de patients présentant une sclérodémie linéaire et des anticorps anti-LBR dans le sérum de patients présentant une cirrhose biliaire primitive. Dans ce contexte, une analyse systématique des gènes *LMNA*, *ZMPSTE24*, *LBR*, *LMNB1*, *MAN1/LEMD3*, *SYNE1-α* et *LAP2* a été réalisé chez une patiente présentant une sclérodémie localisée et une cirrhose biliaire primitive. La patiente âgée de 76 ans présentait depuis l'âge de 30 ans un syndrome de Raynaud. Une asthénie et arthralgies diffuses associées à un érythème noueux apparurent à 69 ans. L'examen à cet âge révélait des télangiectasies palmaires sans acrosclérose. La VS était accélérée (54/99 mm) et une choléstase discrète observée (PAL= 108 UI/l) associés à la présence d'anticorps antinucléaires, antithyropéroxydase et anti-mitochondriaux ont été observés. Le diagnostic de sclérose systémique associé à une cirrhose biliaire primitive a

été retenu. L'histoire familiale a révélé une maladie céliaque chez son fils. L'analyse de *LMNA*, *ZMPSTE24*, *LMNB1*, *LAP2*, *MAN1*, *SYNE1-α* n'a pas mis en évidence de variant pathogène.

L'analyse de *LBR* a identifié un variant à l'état hétérozygote (c.1114C>T, p.Arg372Cys), non retrouvé chez 200 sujets contrôles. Ce changement est prédit comme étant responsable d'un changement de la structure tertiaire et des interactions moléculaires de *LBR*. L'étude en western blot sur lignées lymphoblastoïdes de *LBR*, lamines A/C, lamine B1, lamine B2 et HP1α a montré une expression normale. D'autre part, l'analyse des fibroblastes cutanés a révélé 31% de noyaux anormaux, une réduction du marquage de *LBR*, HP1α, lamines B1, et B2, et réduction ou absence de lamines A/C, absence de prélamine A. Le WB sur fibroblastes a montré une absence de *LBR*, lamine A/C, lamines B1, lamine B2 et HP1α.

Les anomalies observées sur les fibroblastes suggèrent que le variant *LBR* identifié chez cette patiente a un effet délétère dominant négatif au niveau des cellules cutanées possiblement via une perturbation des interactions de *LBR* ou une instabilité du réseau protéique nucléaire. Les mutations de *LBR* sont donc à associer aussi avec le syndrome de Reynolds.

Questions posées

- Discordance entre anomalies fibroblastes et WB importantes et phénotype clinique peu sévère.
- Relation entre le variant *LBR* et les auto-anticorps observés dans cette affection.

Pour en savoir plus, voir *Gaudy-Marqueste et al. J Med Genet 2010 47: 361-370* et *Gaudy-Marqueste et al. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. October 2009: 635-639*.

Analyses physiopathologiques et Approches Thérapeutiques

La souris *Lmna*^{ΔK32} hétérozygote: premier modèle autosomique dominant de Dystrophie Musculaire d'Emery Dreifuss ? M-E Cattin, V. Decostre, S. Varnous, N. Mougenot, Y. Fromes, G. Bonne UMRS 974 Inserm-UPMC, UMR7215 CNRS, Institut de myologie, Paris.

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) associe atteinte musculaire et cardiaque avec troubles rythmiques et/ou conductifs. La forme autosomique dominante est due à des mutations de *LMNA* codant les lamines A/C. Les objectifs de notre étude sont : 1) étudier le phénotype musculaire et cardiaque des souris hétérozygotes *Lmna*^{ΔK32/+}, mutation identifiée chez des patients souffrant d'une forme sévère d'EDMD, 2) identifier les mécanismes physiopathologiques impliqués.

Le phénotype cardiaque a été étudié par un suivi longitudinal en échocardiographie et électrocardiographie, et par une étude histologique au stade terminal. Des tests de mobilité sur souris âgées ont évalué la fonction musculaire globale. Une analyse protéique de composants du cytosquelette et de l'activation de ERK1 et JNK (précédemment impliquées dans la pathogénicité de mutation *Lmna*) a été réalisée dans le cœur de souris asymptomatiques et symptomatiques.

Aucune atteinte musculaire n'a été détectée chez les souris *Lmna*^{ΔK32/+}. Elles présentent une dysfonction contractile cardiaque évoluant en cardiomyopathie dilatée (CMD) sans troubles rythmiques ni conductifs mais conduisant au décès. Le ventricule gauche montre une fibrose diffuse. Le cœur des souris *Lmna*^{ΔK32/+} asymptomatiques présente une réduction de 50% des lamines A/C mais une quantité normale chez les souris symptomatiques. L'activation d'ERK1 est détectée chez les souris asymptomatiques seulement.

Au final, la souris *Lmna*^{ΔK32/+} présente une DMC sans atteinte musculaire squelettique et constitue le premier modèle murin autosomique dominant muté dans le gène *Lmna*. Nous proposons 3 hypothèses physiopathologiques à l'origine de la DMC : 1) la mutation *Lmna*^{ΔK32/+}, localisée dans le domaine de dimérisation, fragiliserait l'enveloppe nucléaire induisant des processus mécanosensibles; 2) les lamines mutées seraient instables et dégradées. Avec l'âge, le protéasome serait saturé, conduisant à l'accumulation de lamines mutées ; 3) l'activation précoce de ERK1 serait protectrice ou induirait la DMC.

Essai thérapeutique européen de traitement de la Progeria - Retour sur la mise en place, état des lieux à un an. P. Bourgeois, S. Sigaudy, R. Combalat, A. De Sandre et N. Lévy. Inserm UMR_S910, Génétique médicale & Génomique Fonctionnelle Faculté de Médecine de Marseille ; Laboratoire de Génétique Moléculaire, Département de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants La Timone, Marseille.

Le 6 octobre 2008 a eu lieu la première inclusion d'un enfant atteint de Progeria de Hutchinson-Gilford dans l'essai thérapeutique monté à Marseille. Cet essai, monocentrique, ouvert, de niveau européen, prévoit une administration combinée de pravastatine et d'acide zolédronique, deux spécialités pharmaceutiques existantes, pour étudier leur tolérance et leur efficacité chez 15 patients sur une durée de 3 ans.

La pravastatine (10mg) est prescrite en prise quotidienne le soir, par voie orale. Le zolédronate (0.05 mg/kg) est administré par voie intraveineuse, à l'hôpital, à une fréquence trimestrielle après une escalade de dose en 3 étapes plus rapprochées pour limiter les effets secondaires.

Le protocole thérapeutique a été monté dans le strict respect des normes de sécurité clinique et bénéficie de l'autorisation des autorités de santé et de protection des personnes. Il est cofinancé par le Ministère de la Santé (PHRC National) et l'AFM. Au cours de sa mise en œuvre, plusieurs ajustements ont dû avoir lieu pour réagir aux problèmes rencontrés. Notamment, au lieu de démarrer sur les 15 patients en même temps, l'AFSSAPS a préconisé un démarrage en 2 phases, avec une première phase incluant seulement 3 patients. La 2ème phase, soumise à autorisation d'un Comité de Surveillance indépendant, a démarré 6 mois après la première, en avril 2009. Ainsi, nous n'avons de recul que pour les 3 patients qui bénéficient du traitement depuis un an.

Toutefois, aucun patient traité jusqu'ici n'a montré de signes justifiant une remise en cause de la posologie. Deux cas de fièvre ont été rapportés, ainsi que des érythèmes sur les membres inférieurs pour 2 autres patients, après la première cure de zolédronate uniquement.

Le supplément vitamino-calcique prescrit pour anticiper une éventuelle hypocalcémie consécutive à l'administration de zolédronate a parfois dû être suspendu devant de légers épisodes d'hypercalcémie, jusqu'à ce que le taux redevienne normal.

Deux des 3 premiers patients montrent une prise de poids de plus du double de la prise attendue en l'absence de traitement. Les autres critères de suivi font actuellement l'objet d'une analyse statistique pour déterminer précisément l'effet bénéfique du traitement.

D'une manière subjective, les patients et leur famille sont heureux de leur participation au protocole et très enthousiastes, les parents rapportent une qualité de vie et un entrain améliorés, un regain d'appétit et une pousse des cheveux et des sourcils de leurs enfants traités.

Jusqu'ici, nous avons pu nous adapter aux contraintes et problèmes rencontrés sans difficulté majeure, et l'énorme machine mise en route à l'automne dernier fonctionne de façon tout à fait satisfaisante, en donnant des signaux plutôt positifs.

Aux confins de l'enveloppe nucléaire.

Mutation de SYNE-1 : une nouvelle forme de laminopathie à révélation anténatale. R. Attali¹, N. Warwar², A. Israel¹, I. Gurt¹, E. McNally³, M. Puckelwartz³, B. Glick⁴, Y. Nevo⁵, Z. Ben-Neriah¹ et J. Melki^{1,6}. 1. Monique and Jacques Roboh Research Laboratory and Altura Department of Human Genetics, Hadassah, Hebrew University Hospital, Jerusalem, Israel 2. The Goldyne Savad Institute of Gene Therapy, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel 3. Department of Human Genetics, the University of Chicago, Maryland, Chicago 4. Alyn Hospital, Jerusalem, Israel 5. The Unit of Neuropediatrics and Child Development, Division of Pediatrics, Hadassah, Hebrew University Hospital, Jerusalem, Israel 6. Inserm U788 and University of Paris 11, Hôpital Bicêtre.

L'arthrogrypose multiple congénitale (AMC) est un groupe d'affections caractérisées par des rétractions congénitales secondaire à une réduction des mouvements fœtaux. Son incidence est de 1/3000 naissances et est génétiquement hétérogène. Nous rapportons une forme autosomique récessive d'AMC d'origine myogène identifiée dans une grande famille consanguine. L'affection est caractérisée par des pieds bots bilatéraux, une diminution des mouvements fœtaux, un retard des acquisitions motrices, et un déclin progressif des performances musculaires après la première décennie de vie. Une étude de liaison génétique a identifié un locus sur le chromosome 6q25 ($Z_{max}=3.55$ à $\theta=0.0$), cette région étant homozygote pour les marqueurs polymorphiques chez les patients. Une substitution A>G homozygote du site accepteur d'épissage à la jonction intron 136-exon 137 du gène SYNE1 a été identifiée chez les patients. Cette mutation est responsable de la rétention de l'intron 136 de SYNE1 avec rupture du cadre de lecture conduisant à un codon stop prématuré et production d'une protéine nesprine-1 tronquée de son domaine C-terminal transmembranaire KASH. L'absence du domaine KASH chez un modèle murin est responsable d'un phénotype myopathique similaire à celui observé chez les patients. Ces résultats suggèrent fortement que la mutation du site accepteur d'épissage identifiée dans cette famille est responsable de l'AMC. Des publications récentes ont aussi rapportées des mutations du gène SYNE1 dans une forme d'ataxie cérébelleuse autosomique récessive débutant à l'âge adulte. Ces données suggèrent que les mutations de la nesprine-1, une protéine interagissant avec les lamines A/C, sont responsables d'au moins 2 affections différentes, myopathique et neurologique centrale, variabilité phénotypique similaire à ce qui est connu pour les laminopathies.

Pour plus de détails, voir Attali et al. *Hum Mol Genet.* 2009 Sep 15;18(18):3462-9.

Autres Maladies liées à des protéines nucléaires

Autres pathologies liées à des protéines de l'enveloppe nucléaire dont Matrin3. A. Urtizberea

Ces maladies comprennent :

>> les laminopathies secondaires liées à des mutations du gène FACE1/ZMPSTE24 (dysplasie acromandibulaire, syndromes progéroïdes de sévérité variable et dermatopathie restrictive)

>> Les anomalies des protéines de la région :

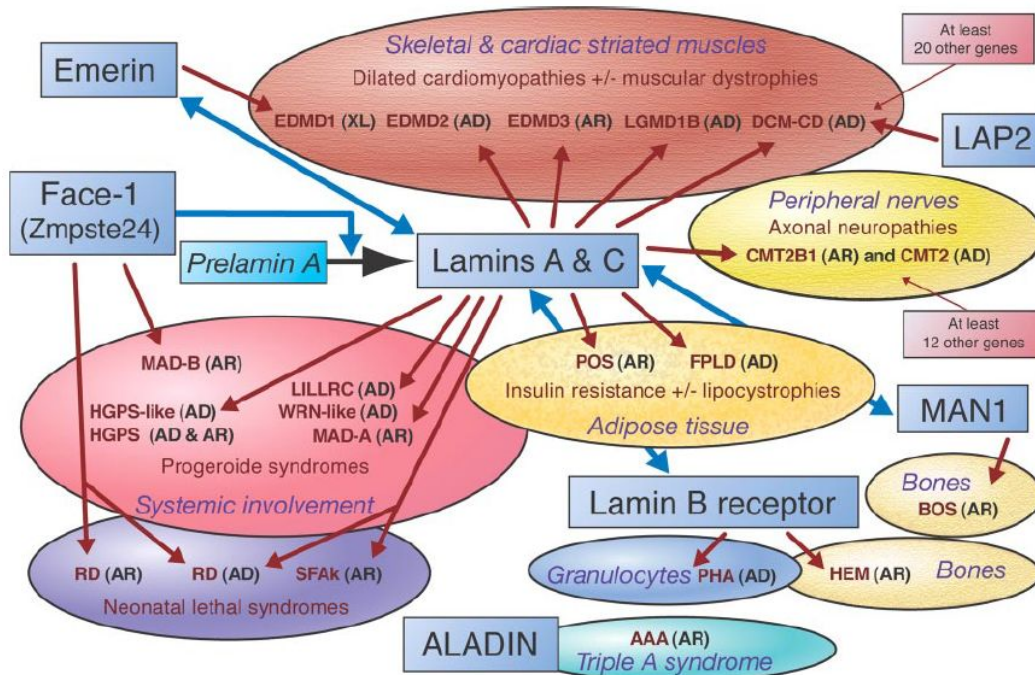
LBR (lamin-B receptor)

- le syndrome de Pelger-Huët (PHA) : anomalie morphologique des noyaux des granulocytes, autosomique dominante avec désorganisation de la chromatine.

- la dysplasie squelettique type Greenberg (HEM pour Hydrops–Ectopic calcification–Moth-eaten skel. Dysplasia) : phénotype sévère (in utero, léthal), autosomique récessif.

MAN-1 (gène LEMD3) : troubles de la densité osseuse (ostéopoiikilose, syndrome Buschke-Ollendorf, melorhéotose), en général pauci-symptomatique (douleurs chroniques) et peu grave.

NPC (nuclear pore complex) : ensemble de protéines liées au pore, Impliqué dans cirrhose biliaire primitive, certains cancers, le syndrome ALADIN (ou triple A, ou syndrome d'Algrove) : autosomique récessif, par mutation du gène AAAS, responsable d'insuffisance surrénale, achalasie, alacrimie et signes neurologiques variés.



MATRIN-3 : la matrine-3 est une protéine de 847 acide aminés, de localisation nucléaire possédant un signal d'export et des domaine de fixation à l'ADN et l'ARN. Elle est exprimée dans la plupart des tissus dont le tissu musculaire. Ses rôles supposés sont multiples : régulation de la transcription de la chromatine, rétention de l'ARNm dans le noyau, épissage du pré-ARNm, importation nucléaire des protéines. La matrine-3 a été impliquée récemment dans myopathie distale autosomique dominante associée à paralysie des cordes vocales (VCPDM).

A. Urtizberea a présenté le cas d'une famille VCPDM nord américaine récemment explorée. L'atteinte musculaire de transmission autosomique dominante a débuté entre 35-57 ans par une faiblesse de distribution péronéale souvent asymétrique. En phase d'état, la faiblesse/atrophie musculaires affecte les muscles distaux des 4 membres de façon similaire à ce qui est connue dans les neuropathies sensitivomotrices héréditaires. Les segments proximaux peuvent être atteints dans les phases tardives de la maladie. Une dysphonie et des troubles de la déglutition y sont souvent associés. L'évolution est progressive. Les CPK sont modérément élevées et l'EMG montre des tracés myogènes. La biopsie musculaire montre des anomalies myopathiques avec centralisations nucléaires et vacuoles bordées. Il n'y avait pas d'atteinte cardiaque.

L'étude de liaison réalisée en 1998 avait montré une liaison à un intervalle de 11.8 Mb au chromosome 5q31 (120 gènes). L'identification récente de nouveaux sujets atteints de cette famille et d'une 2ème famille bulgare a permis de réduire cet intervalle à 5.9 Mb (60 gènes). Le gène *MYOT*, codant la myotiline, était un candidat attrayant dans cette région mais son analyse n'a pas révélé de mutations. L'analyse du gène *MATR3*, codant la matrine-3 et situé dans l'intervalle d'intérêt, a permis d'identifier un variant faux sens (c.254C>G, p.S85C) chez les 2 familles, ségrégant avec le phénotype, non retrouvé chez 572 sujets contrôles et affectant un acide aminé hautement conservé. L'étude en immunomarquage de la matrine-3 sur le muscle d'un des sujets atteint montre une réduction de l'expression de cette protéine. Les études en WB de la matrine-3 sur cellules lymphoblastoïdes et cellules COS7 transfectées a montrée une expression de matrine-3 largement ou totalement confinée à la fraction nucléaire insoluble.

Plusieurs questions restent en suspens : quel effet a cette mutation (haploinsuffisance, effet dominant négatifs)?, quel effet a la mutation sur la protéine matrine-3 (sur la stabilité de la protéine, sur sa phosphorylation, sur l'éventuelle formation de ponts disulfure, sur son interaction avec d'autres protéines...)? Quelle sont les fonctions de matrine-3 altérées par cette mutation? Quelles sont les conséquences de la matrine-3 altérée sur la fonction des tissus atteints? Pourquoi les mutations de *MATR3* affectent spécifiquement le muscle squelettique?

Pour en savoir plus, voir Senderek et al. *The American Journal of Human Genetics* 84, 511–518, April 10, 2009.