

Maladies musculaires: cas complexes

Ou quand les myopathies génétiques deviennent curables...

Pr Pascal LAFORÊT

Centre de référence des maladies neuromusculaires

Nord/Est/Île-de- France

Service de Neurologie, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches
INSERM U1179 « End:icap », Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines



Liens et conflits d'intérêt

Laboratoires Amicus, Genzyme-Sanofi et
Sparks Therapeutics

Maladies musculaires génétiques : plusieurs centaines d'étiologies du nouveau-né à l'adulte

Dystrophies myotoniques

- Dystrophie myotonique de Steinert ou type 1
- Dystrophie myotonique de type 2 (dite aussi PROMM)

Dystrophinopathies

Amyotrophies spinales proximales

(ou SMA pour "Spinal Muscular Atrophy")

- Amyotrophie spinale infantile type I (maladie de Werdnig-

Dystrophies musculaires congénitales (DMC) dites "classiques"

(sans retard mental)

- Dystrophie mu
- Syndrome d'UI
- Syndrome de l
- Dystrophie mu
- Dystrophie mu
- Dystrophie m
- alpha-7

Dystrophies musculaires du système dystroglycanopaties

- Dystrophie musculaire de Fukuyama
- Syndrome muscle-oeil-cerveau ou MEB (*Muscle-Eye-Brain*)
- Syndrome de Walker-Warburg
- DMC avec mutation du gène *LARGE* (MDC1D)

Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED)

Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour "Limb Girdle

Muscular Dystrophy")

- Calpaïnopathie (LGMD2A)
- Sarcoglycanopathies (©-sarcoglycanopathie ou LGMD2C, (-sarcoglycanopathie ou LGMD2D, ®-sarcoglycanopathie ou LGMD2E, ™-sarcoglycanopathie ou LGMD2F)
- Dysferlinopathie (LGMD2B)
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2G
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2H
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD 2I
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2J
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2K
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1A (myotilinopathie)
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1C
- Autres formes de dystrophies musculaires des ceintures dominantes : 1D (LGMD 1D), 1E (LGMD 1E), 1F (LGMD 1F)

Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH)

Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)

Maladies de stockage des glyco-génines de type VII

Lipidoses musculaires

- Déficit en carnitine
- Déficit en carnitine-palmitoyl transférase de type II (CPT II)
- Déficit en acyl CoA déshydrogénase

Déficit en VLCAD (Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase)

Myopathies mitochondriales

Myopathies congénitales

- Myopathies congénitales à bâtonnets ou némaline myopathies
- Myopathie congénitale à central cores
- Myopathie congénitale myotubulaire
- Myopathie congénitale centronucléaire
- Myopathie congénitale à multi-minicores

Myopathies distales

- Myopathie de Miyoshi
- Dystrophie musculaire tibiale de type Udd
- Myopathie de Nonaka
- Myopathie de Welander
- Myopathie distale de Laing

Myopathies myofibrillaires

- Desminopathie
- Zaspopathie
- Alpha-B cristallinopathie

Paramyotonie d'Eulenburg

Myotonies congénitales

- Myotonie congénitale de Becker
- Myotonie congénitale de Thomsen
- Myotonie chondrodystrophique ou syndrome de Schwartz-Jampel

Maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1)
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4)
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2)
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth intermédiaires dominantes liées à l'X (CMTX)
- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type intermédiaires autosomiques dominantes (DI-CMT)

Maladies inflammatoires du muscle

- Dermatomyosites
- Polymyosites
- Myosite à inclusions

Myasthénie auto-immune

Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)

- Syndrome myasthénique congénital pré-synaptique
- Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques
- Syndromes myasthéniques congénitaux post-synaptiques

» Kugelberg-

ndique

ue de type II

aliémique)

Maladies musculaires génétiques : plusieurs centaines d'étiologies du nouveau-né à l'adulte

Deux avancées majeures ces 10 dernières années:

- Explosion des techniques de génétique moléculaire: séquençage à haut débit (NGS)
- Progrès spectaculaires dans le domaine des thérapies ciblées

Accès au diagnostic moléculaire de la totalité des maladies musculaires rares à l'horizon 2025

- Accélération fulgurante des possibilités de diagnostic génétique ces dernières années grâce aux panels de gènes (NGS)
- Marche à grands pas vers l'exome pour tous les patients sans diagnostic

REVOLOCITY™

Complete GENOMICS™
A BGI Company

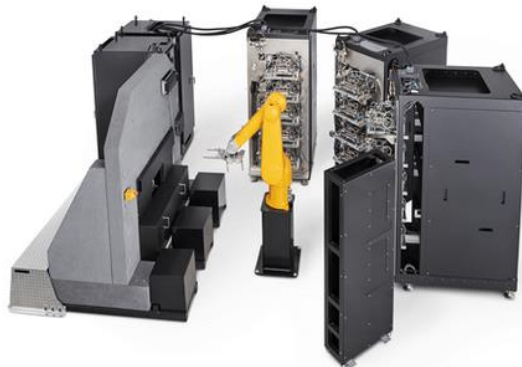
High-performance sequencing on an ultra high-throughput scale

50x
coverage per genome

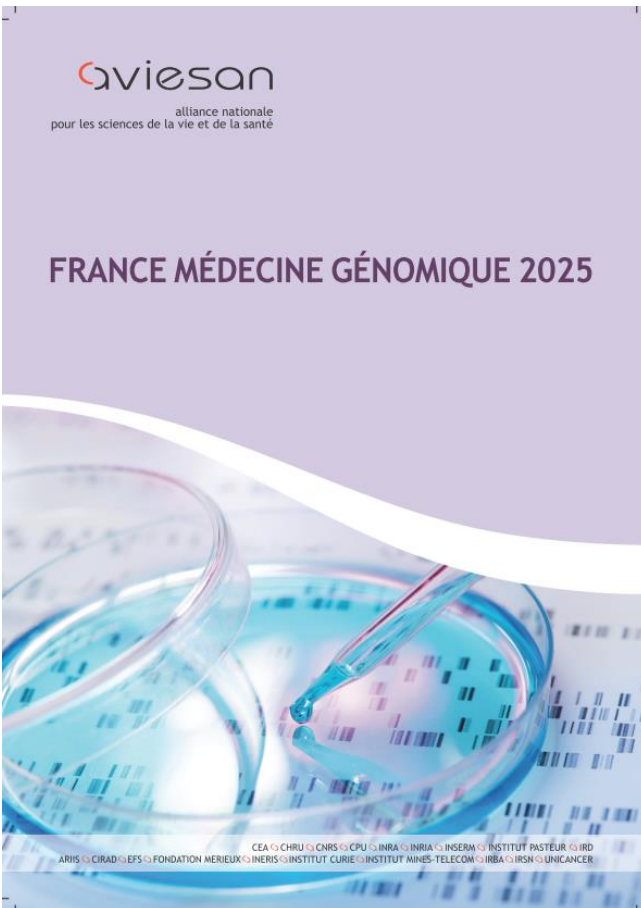
10,000
WGS per sequencer

<8 days
sample to assembled
genome

WGS+WES
initial applications



- ↳ Intégrer le séquençage du génome en routine et dans la pratique clinique
- ↳ Développer une filière nationale de la médecine génomique



Enjeux de santé publique

- Un accès égal au séquençage
- Modification du parcours et de l'organisation des soins (prise en charge, délais,...)

Enjeux scientifiques, technologiques et cliniques

- Meilleure compréhension des pathologies
- Recherche clinique
- Développements technologiques
- Développement d'une expertise en sciences du calcul et des données

Enjeux économiques

- Réduction des coûts du système de soin
- Développement d'une filière industrielle

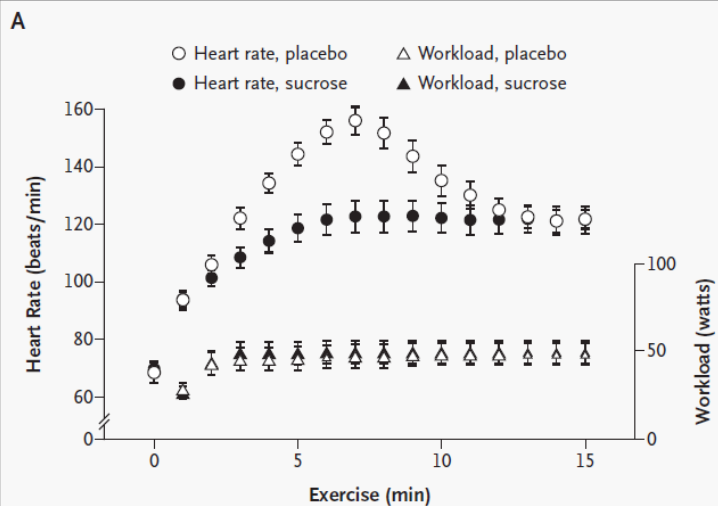
Progrès thérapeutiques dans les myopathies: Avènement des thérapies ciblées

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

The Effect of Oral Sucrose on Exercise Tolerance in Patients with McArdle's Disease

John Vissing, M.D., Ph.D., and Ronald G. Haller, M.D.



Amélioration de la tolérance à l'effort dans la maladie de McArdle après ingestion de sucrose (coca-cola)
NEJM, 2003

Enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe (alglucosidase alfa, Myozyme®)



- Enzyme recombinante sur cellules CHO
- Perfusions bimensuelles
- 20 mg/kg par perfusion

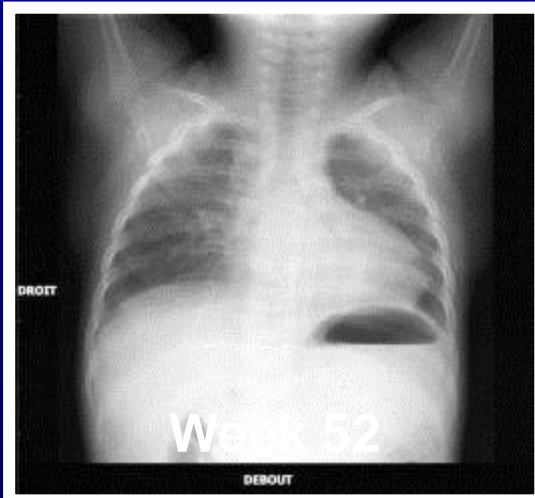


Effet de l'enzymothérapie substitutive dans la forme infantile de maladie de Pompe



→ Lyon: 9 patients
(Pr M Nicolino)

Patient traité à partir
de l'âge de 4 mois



Patient traité à l'âge
de 19 mois

**1/3 de bons
répondeurs
motricité +
respiratoire**

Kishnani *et al.* Neurology, 2007

A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease

Ans T. van der Ploeg, M.D., Ph.D., Paula R. Clemens, M.D., Deyanira Corzo, M.D., Diana M. Escolar, M.D., Julaine Florence, P.T., D.P.T., Geert Jan Groeneveld, M.D., Ph.D., Serge Herson, M.D., Priya S. Kishnani, M.D., Pascal Laforet, M.D., Stephen L. Lake, Sc.D., Dale J. Lange, M.D., Robert T. Leshner, M.D., Jill E. Mayhew, P.T., Claire Morgan, M.D., M.P.H., Kenkichi Nozaki, M.D., Ph.D., Dorothy J. Park, M.D., Alan Pestronk, M.D., Barry Rosenbloom, M.D., Alison Skrinar, M.P.H., Carine I. van Capelle, M.D., Nadine A. van der Beek, M.D., Melissa Wasserstein, M.D., and Sasa A. Zivkovic, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 362;15 NEJM.ORG APRIL 15, 2010



Enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe
(alglucosidase alfa, Myozyme®)

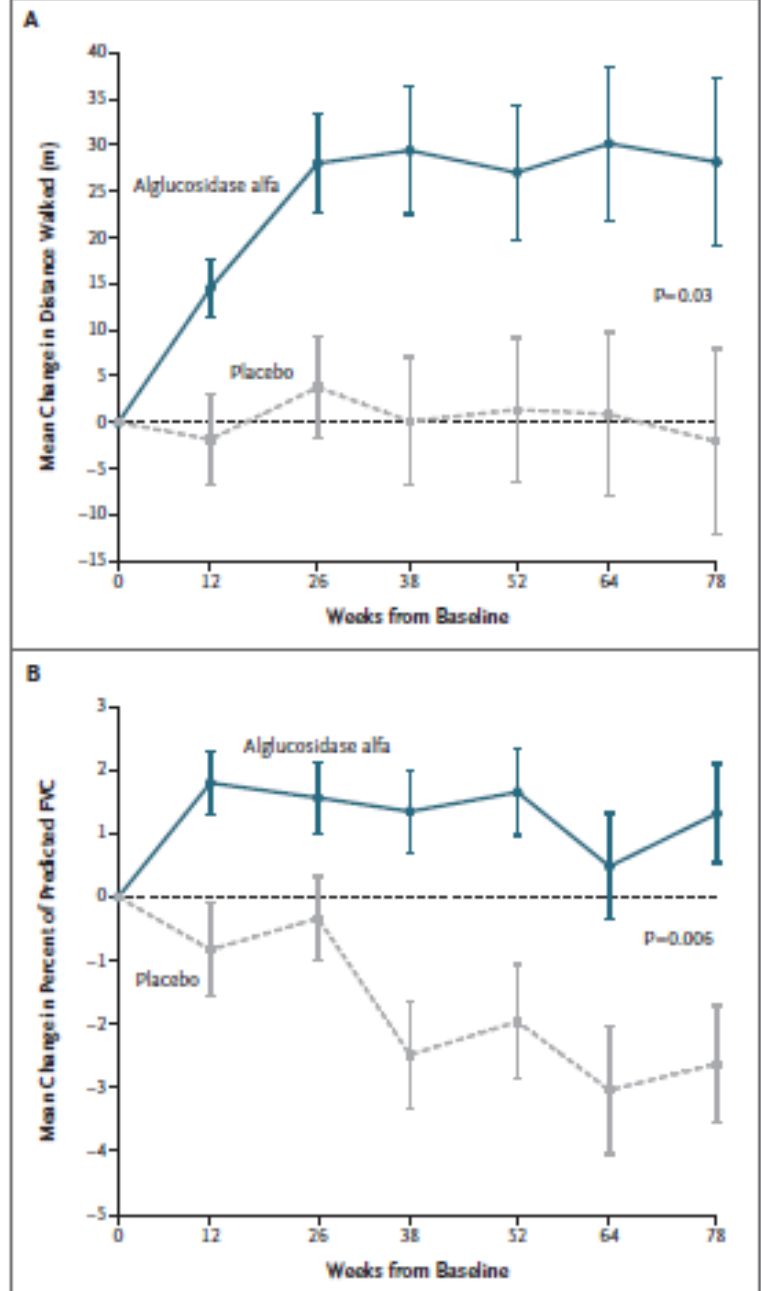
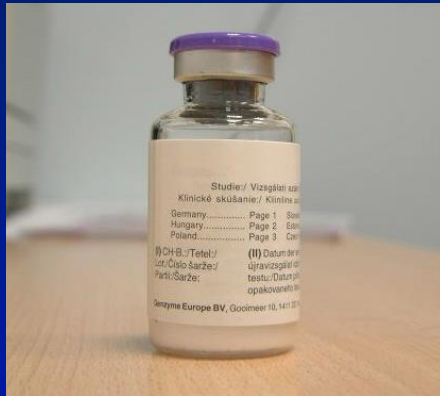
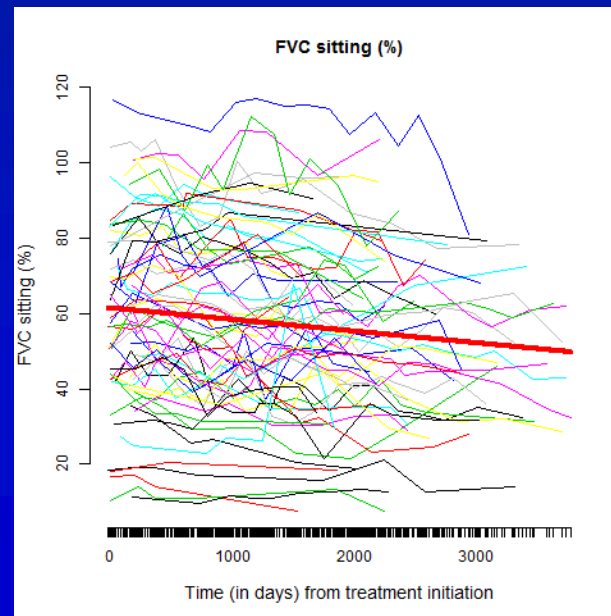


Figure 1. Changes from Baseline in Distance Walked and in Forced Vital Capacity, According to Study Group.

Traitement de la forme adulte de la maladie de Pompe



- 500 euros par flacon
- 300 à 400 000 euros/an pour un patient adulte
- Efficacité à long terme: ralentissement de l'atteinte musculaire et respiratoire

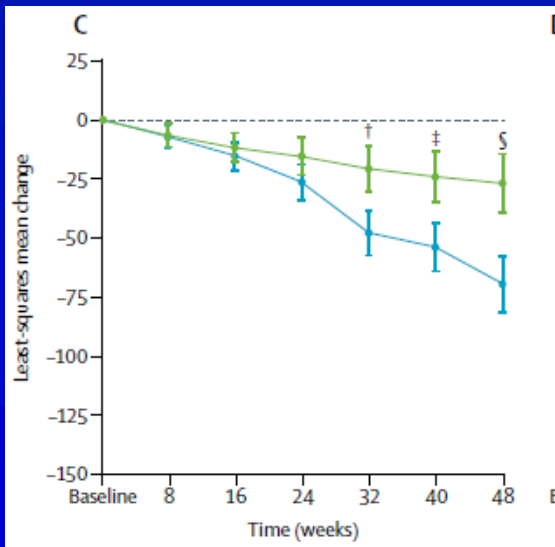


Traitement de la myopathie de Duchenne par translecture des codons stop (Ataluren)

Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Craig M McDonald, Craig Campbell, Ricardo Erazo Torricelli, Richard S Finkel, Kevin M Flanigan, Nathalie Goemans, Peter Heydemann, Anna Kaminska, Janbernd Kirschner, Francesco Muntoni, Andrés Nascimento Osorio, Ulrike Schara, Thomas Sejersen, Perry B Shieh, H Lee Sweeney, Haluk Topaloglu, Mår Tulinius, Juan J Vilchez, Thomas Voit, Brenda Wong, Gary Elfring, Hans Kroger, Xiaohui Luo, Joseph McIntosh, Tuyen Ong, Peter Riebling, Marcio Souza, Robert J Spiegel, Stuart W Peltz, Eugenio Mercuri, the Clinical Evaluator Training Group, and the ACT DMD Study Group**

Lancet, 2017



Ralentissement de la dégradation de la marche pour les patients avec un test de marche de 6 mn entre 300 et 400 m. à l'inclusion

Thérapie génique de l'amyotrophie spinale de type 1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, N.L. Kuntz, J. Kirschner, C.A. Chiriboga, K. Saito, L. Servais, E. Tizzano, H. Topaloglu, M. Tulinius, J. Montes, A.M. Glanzman, K. Bishop, Z.J. Zhong, S. Gheuens, C.F. Bennett, E. Schneider, W. Farwell, and D.C. De Vivo, for the ENDEAR Study Group*

ESTABLISHED IN 1812

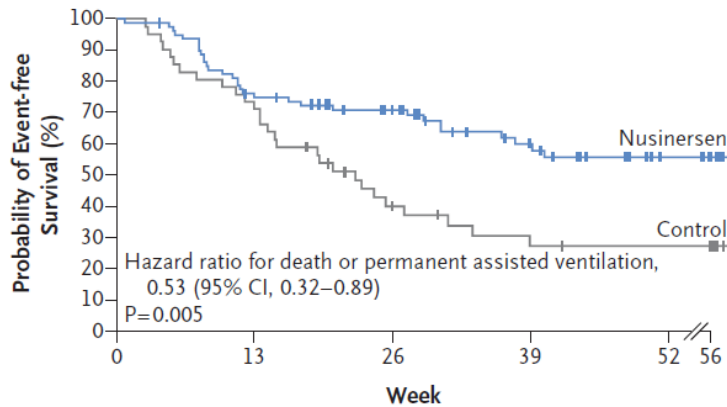
NOVEMBER 2, 2017

VOL. 377 NO. 18

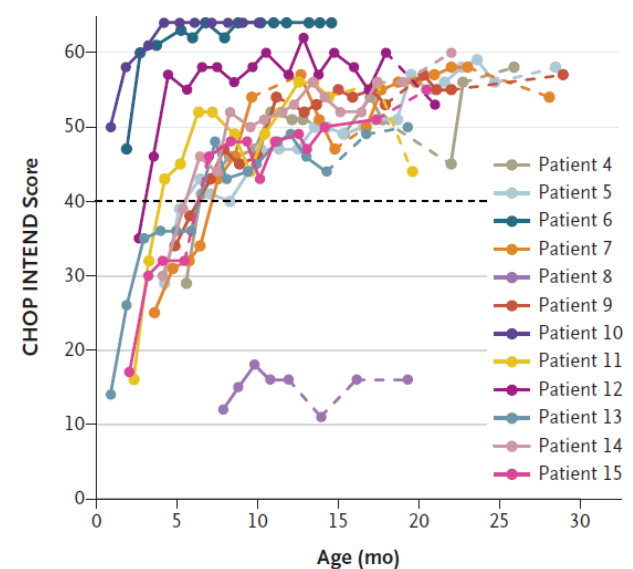
Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar

A Event-free Survival

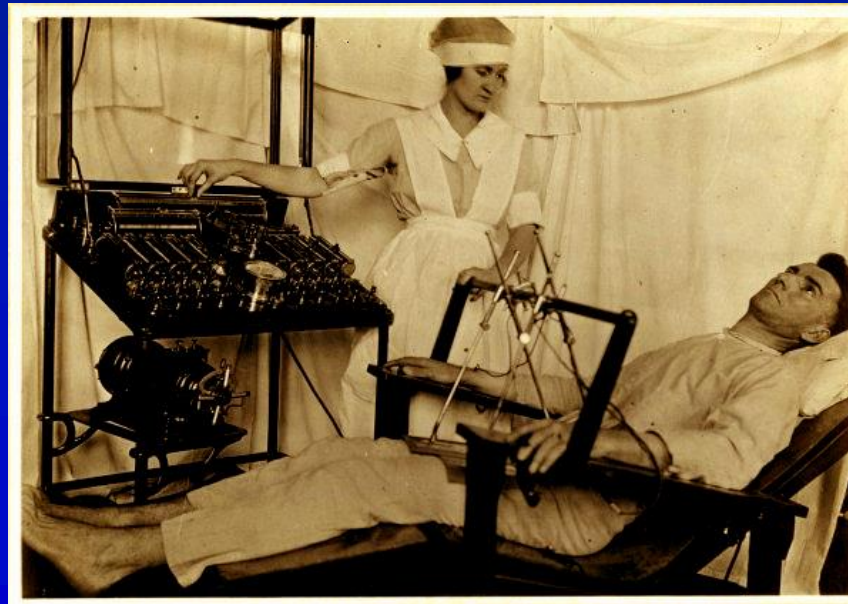


B Cohort 2



Cout du Nusinersen: 80 000 €/ampoule intrathécale X 6 par an

Reste-t-il une utilité pour la clinique et les examens complémentaires classiques en neurologie à l'heure du séquençage massif parallèle ?



Observation:

La myologie est dans le pré...

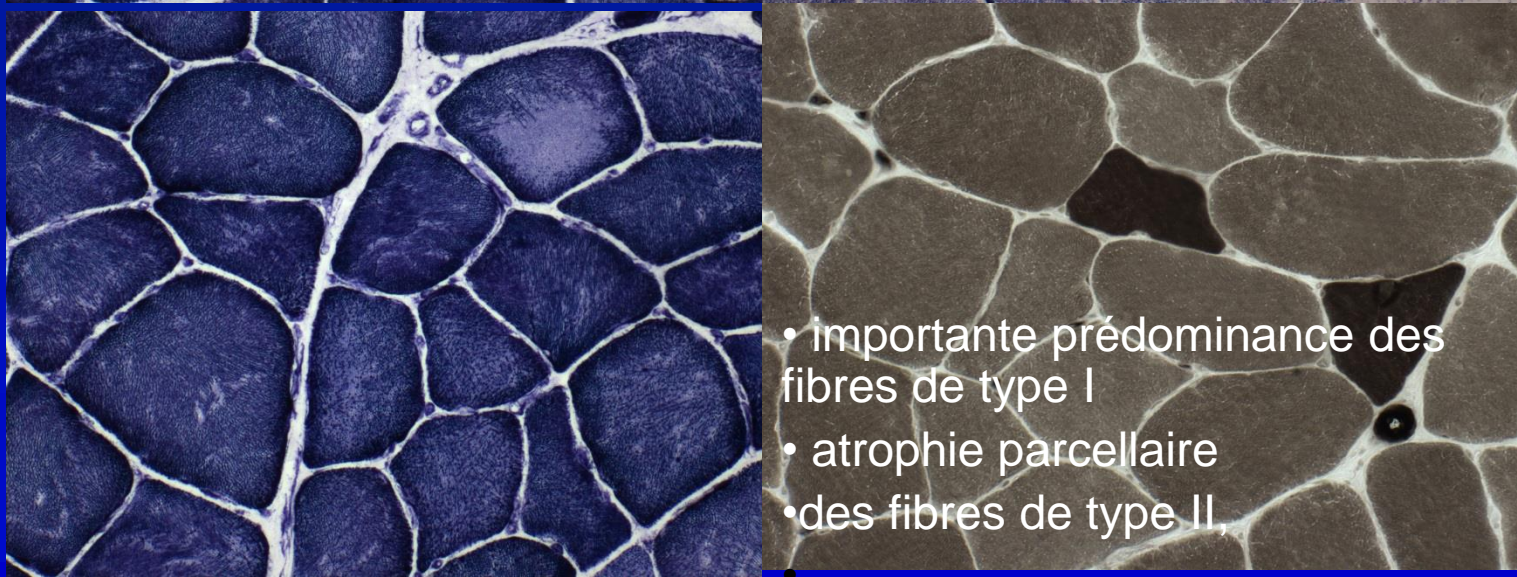
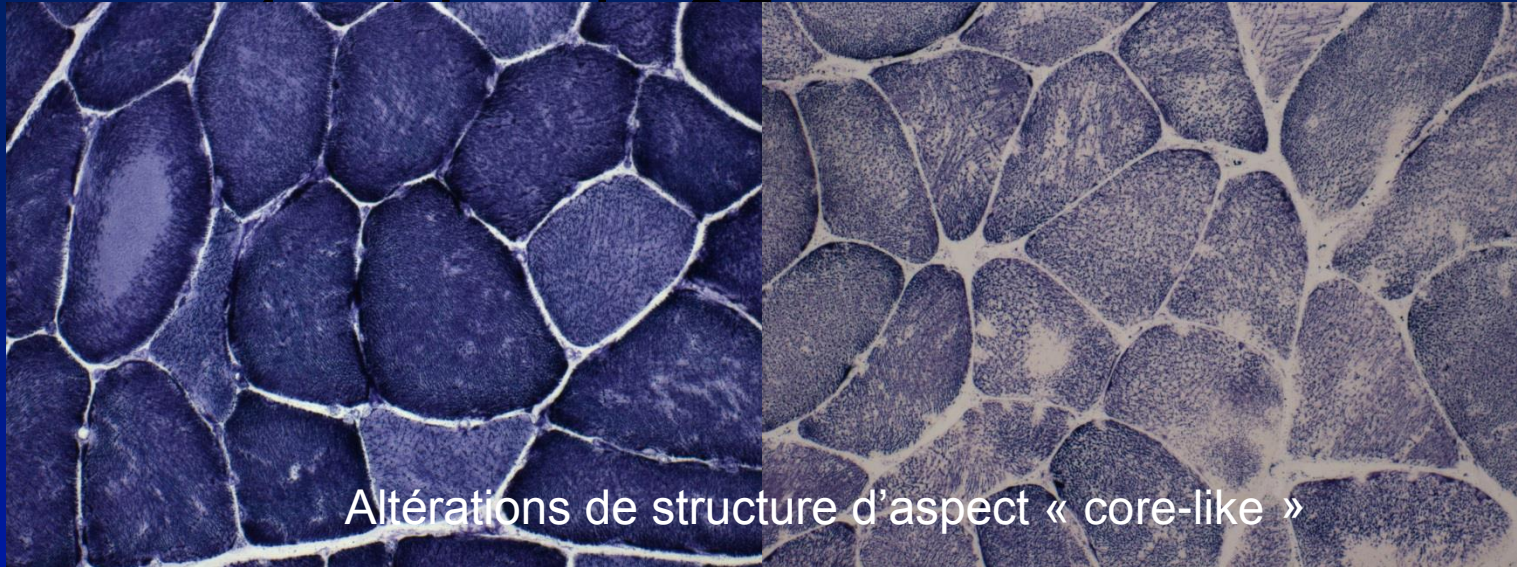
Mr. S F, 38 ans

- Né à terme.
- Profession: agriculteur
- Acquisition de la marche vers 16 mois.
- Nombreuses chutes dans la petite enfance.
- A fait du sport à l'école, mais n'a jamais été bon en course.

- A partir de 22 ans :
Faiblesse progressivement invalidante des membres inférieurs : course impossible
- 1er bilan en 1995 (23 ans)
- Antécédents familiaux : parents non consanguins (un père d'origine polonaise et une mère française). 3 filles de 6, 8 et 10 ans sans problèmes de marche.
- Faiblesse musculaire proximale modérée des membres inférieurs

Bilan à l'âge de 23 ans

- Taux de CPK normal
- **EMG** : anomalies myogènes
- Génétique FSH = 12 repeats (normal)
- Maltase acide leucocytaire normale
- Biopsie musculaire: remaniements de la structure interne des fibres musculaires
- **Diagnostic : myopathie congénitale**



Mutation RYR I et DM1 négatives

Évolution de 23 à 38 ans

Difficultés à se lever d'une chaise, rampe pour les escaliers
ne peut plus lever les bras pour se coiffer
Difficultés à soulever une charge lourde

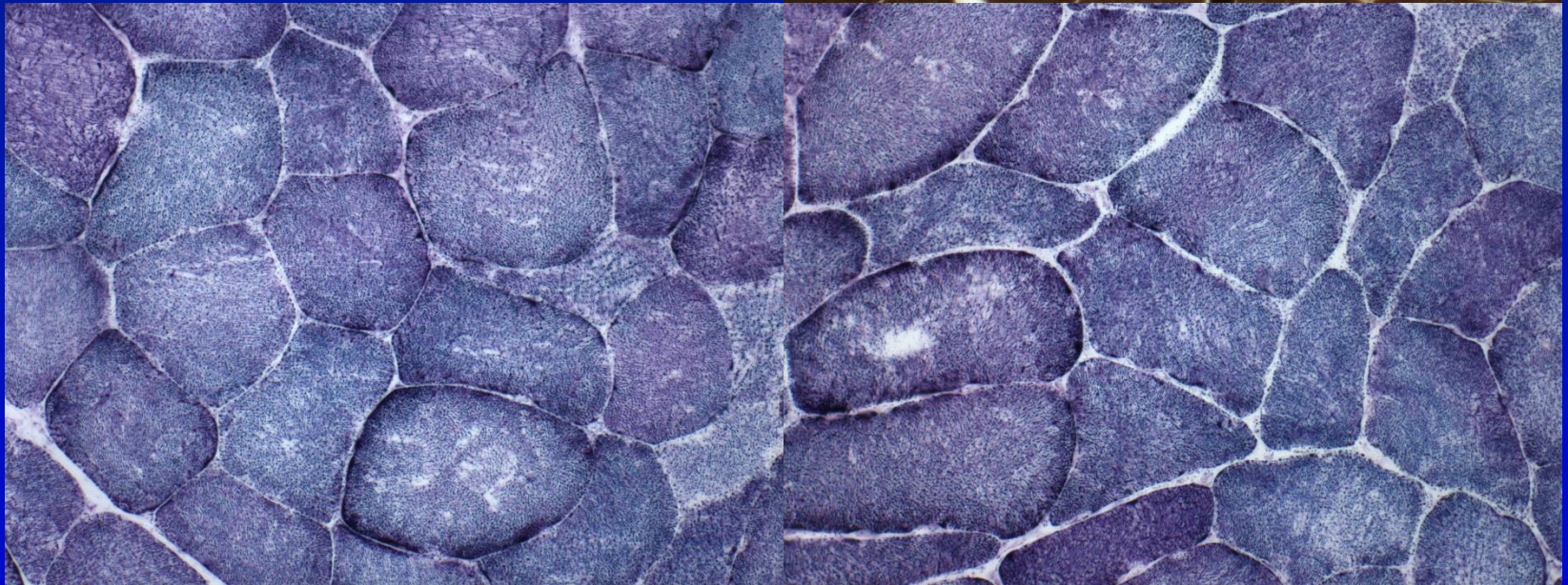
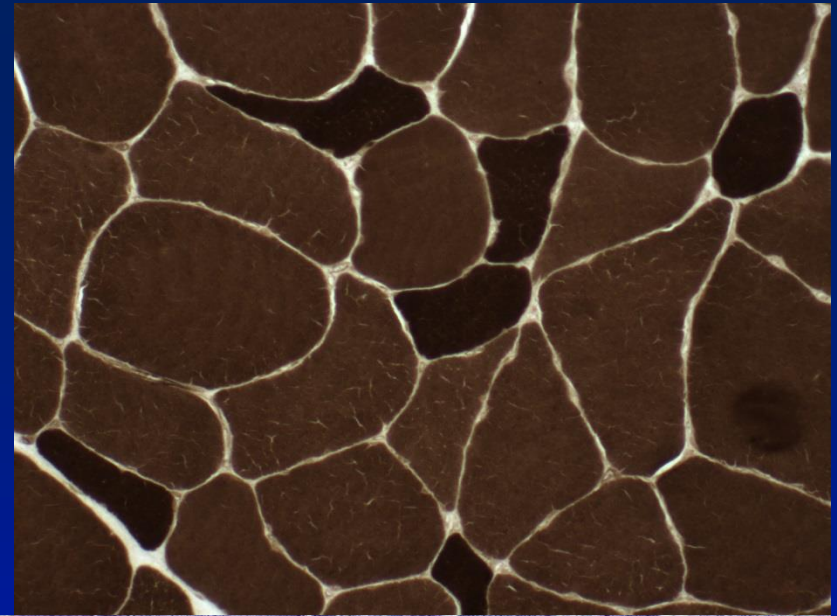
abduction et l'antépulsion des bras $< 90^\circ$, sus-épineux 2+
décollement des omoplates

Testing : psoas, deltoïdes , biceps et triceps à 3/5

- **IRM corps entier** : atteinte discrète mais assez diffuse prédominant aux loges postérieures de cuisses et de jambes.
- **Biopsie musculaire** deltoïde G :

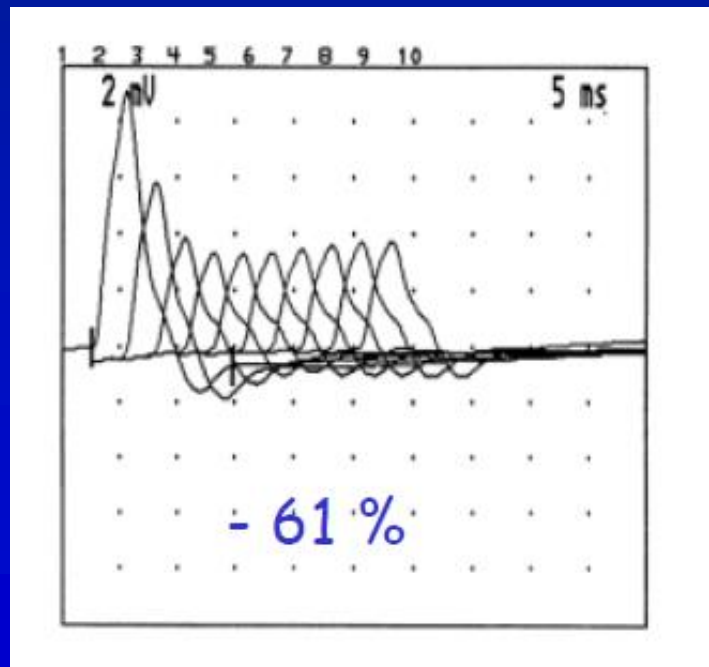
2^{ème} biopsie :

Importante prédominance des fibres I et atrophie des fibres II, associées à quelques remaniements de structure non spécifiques.



- Il y a une vingtaine d'année, nette variabilité avec une absence de symptôme certaines semaines, et faiblesse très marqué d'autres semaines, l'empêchant de grimper dans le tracteur.
- Depuis 3 ans, le patient ne note plus de variation.

- Nouvel EMG a 38 ans (Dr Hezode, Sce du Pr Fournier):
 - tracés myogènes
 - réponse décrémente à la stimulation répétitive



- Génétique moléculaire : mutation du gène DOK 7 (D Sternberg, centre de génétique moléculaire Pitié-Salpêtrière)

Diagnostic génétique des syndromes myasthéniques congénitaux

Analyse d'un panel de gènes

Nom de Naï :	N° demande : 661606076214	Nature de l'échantillon : Sang EDTA
Nom Usuel :	Famille : JNM10968	Echantillon n° : 16CM002722
Prénom :	NIP : 8009413044	Prélevé le : 17/06/2016
Né(e) le :	Sexe : F Ref externe : 661606076214	Reçu le : 20/06/2016

Indication : Cas index | Suspicion de syndrome myasthénique congénital | Premier prélèvement

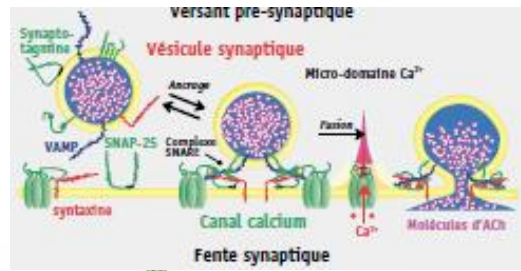
Méthode d'analyse :

Capture de l'ADN suivie de séquençage nouvelle génération sur appareil Miseq (Illumina). La capture de l'ADN utilise le kit à façon SeqCap EZ library Canaux-JNM v2. Les sondes de capture représentent 771 régions génomiques et ciblent les régions exoniques codantes et les régions flanquantes des gènes suivants. **Gènes associés à des pathologies génétiques de la jonction neuromusculaire :** *AGRN* (NM_198576.3), *ALG14* (NM_144988.3), *ALG2* (NM_033087.3), *CHAT* (NM_020549.4, NM_001142933.1), *CHRNA1* (NM_000079.3, NM_001039523.2), *CHRNA1* (NM_000747.2), *CHRNA1* (NM_000751.2), *CHRNE* (NM_000080.3), *CHRNA1* (NM_005199.4), *COLQ* (NM_005677.3), *DOK7* (NM_173660.4), *DPAGT1* (NM_001383.2), *GFPT1* (NM_002056.3, NM_001244710.1), *LAMB2* (NM_002292.3), *LRP4* (NM_002334.3), *MUSK* (NM_005592.3), *PLEC* (NM_000445.4), *PREPL* (NM_006036.4), *RAPSN* (NM_005055.4), *SLC18A3* (NM_003055.2), *SLC22A2* (NM_003058.3), *SLC25A1* (NM_005984.4), *SLC5A7* (NM_021815.4), *SNAP25* (NM_003081.3), *SYT2* (NM_177402.4). **Gènes associés à des canalopathies du muscle squelettique :** *ATP2A1* (NM_004320.4), *CACNA1S* (NM_000069.4), *CLCN1* (NM_000083.2), *KCNJ2* (NM_000891.2), *RYR1* (NM_000540.2), *SCN4A* (NM_000334.4). **Autres gènes :** *ATP1A2* (NM_000702.3), *ATP1A3* (NM_152296.4), *CACNA1A* (NM_000068.2), *CAV3* (NM_001234.4), *ECEL1* (NM_004826.3), *HSPG2* (NM_005529.6), *KCNA1* (NM_000217.2), *KCNQ5* (NM_019842.3), *STAC3* (NM_145064.2), *SYT1* (NM_005639.2). Pour cette série et ce patient, la profondeur moyenne (nombre de lectures) pour les régions ciblées est supérieure à 500. Sur les 771 régions génomiques ciblées, 46 régions ou sous-régions ont une profondeur de lecture inférieure à 30 sur une ou plusieurs bases.

Détection et annotation des variants selon un pipeline informatique développé par la société Genodiag. Filtrage et revue des variants par le technicien et le biologiste.

Les gènes des Syndromes Myasthéniques Congénitaux

23 gènes identifiés
2015 : *GMPPB*
~ 45 % identifiés



Présynaptiques 5%

- Choline-acétyltransférase ← *CHAT*
- Pauvreté en vésicules synaptiques gène ?
- Lambert-Eaton -like gène ?
- PREPL ← *PREPL*
- Synaptotagmine ← *SYT2*
- Snap25B ← *SNAP25B*

Synaptiques 10%

- Collagène Q ← *COLQ*
- $\beta 2$ laminine ← *LAMB2*
- Agrine ← *AGRN*

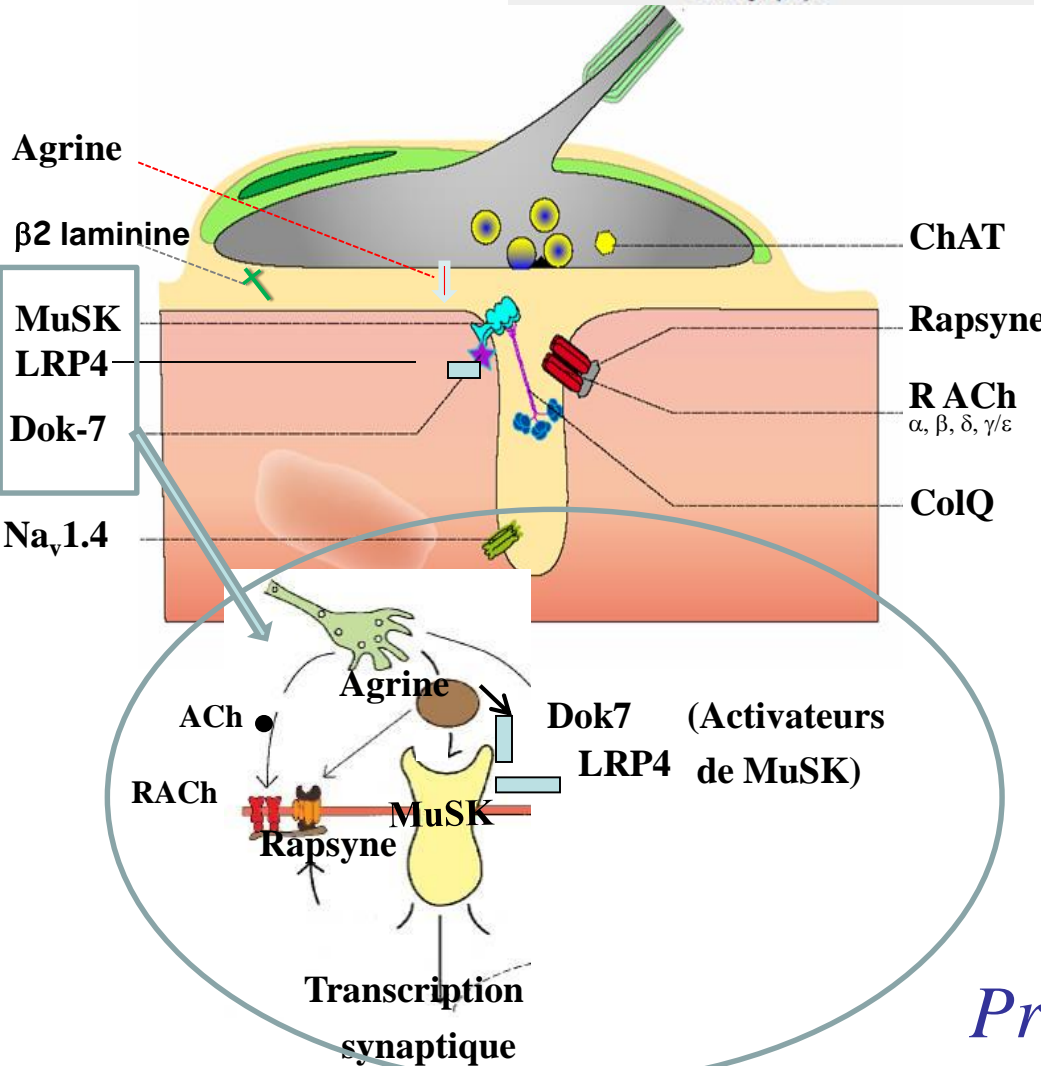
Postsynaptiques 80%

- Anomalies cinétiques RACH : canal lent/rapide
- Perte en RACH sous unité $\alpha, \beta, \delta, \epsilon$
- Rapsyne ← *RAPSN*
- Down-stream kinase 7, Dok-7 ← *DOK7*
- Muscle specific kinase, MuSK ← *MUSK*
- LRP4 ← *LRP4*
- Canal sodium ← *SCN4A*
- Déficit en Plectine ← *PLECTIN*

← *GFPT1*,

Enzymes de glycosylation : 5%

- RACH ← *DPAGT1*
- ← *ALG2*
- ← *ALG14*
- ← *GMPPB*



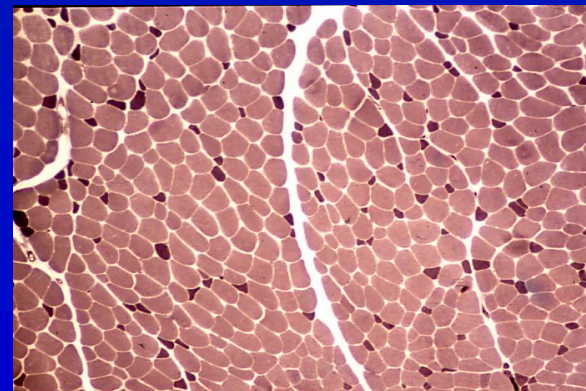
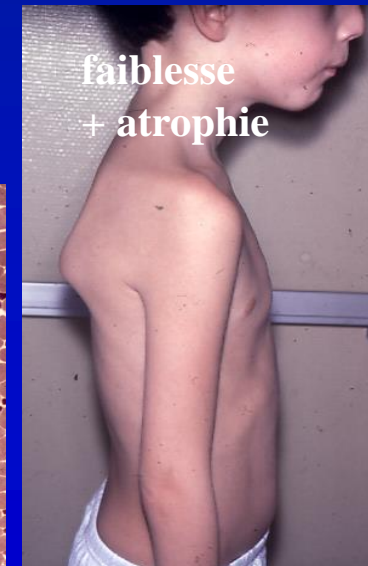
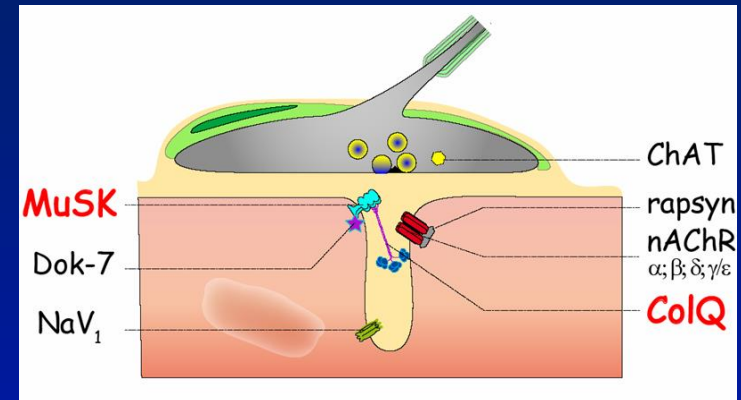
Pr B Eymard

Syndromes myasthéniques congénitaux

Difficultés diagnostiques

Début tardif possible (adolescent, adulte)
Présentation myopathique (« limb-girdle »):
faiblesse permanente, atrophie, scoliose
Fluctuations parfois moins importantes que dans
la myasthénie auto-immune
Absence de réponse aux anticholinestérasiques
Pas d'histoire familiale
EMG : pas de décrétement, tracés myogènes
Biopsie : prédominance des fibres I, atrophie II
surcharge lipidique

Diagnostics erronés :
Myopathie congénitale
Myasthénie séronégative
Myopathie métabolique (lipidosis,
Mitochondriopathie)



Predominance des fibres Type I Atrophie fibres II

Traitements des syndromes myasthéniques congénitaux

- ChAT : anticholinestérasiques* + si nécessaire 3-4 DAP**
- AChE : Éphédrine***, éviter anticholinestérasiques
- Deficit en RACH sans anomalies cinétiques: anticholinestérasiques + si nécessaire 3-4 DAP
- Canal lent: Fluoxetine****, Quinidine*****, éviter anticholinestérasiques
- Canal rapide : anticholinestérasiques + si nécessaire 3-4 DAP**
- Rapsyne : anticholinestérasiques + si nécessaire 3-4 DAP**
- MuSK : anticholinestérasiques + si nécessaire 3-4 DAP**
- Dok7 : Salbutamol (6 à 18 mg/jr), Ephedrine***, 3-4 DAP* (30 à 60 mg/jr), éviter anticholinestérasiques*

* Anticholinestérasiques : 4 à 5 mg/kg/J à diviser en 4 à 6 prises

**3-4 DAP: 1mg/kg/J en 4 prises

*** Ephédrine: 3 mg/kg en 3 prises; débiter à 1 mg/kg

**** Fluoxetine, chez l'adulte 80 à 100 mg/J

***** Quinidine : 15-60mg/kg/J en 4 à 6 prises

« Take home messages »

- L'interrogatoire, l'examen clinique et l'EMG restent des étapes essentielles pour arriver au diagnostic de maladie musculaire
- Des **symptômes fluctuants** dans le temps doivent faire évoquer en premier un **syndrome myasthénique**, une **canalopathie** ou une **myopathie métabolique** (pathologies potentiellement curables)
- La recherche d'anomalie de la transmission neuromusculaire en **EMG** doit être systématique devant toute « myopathie non étiquetée »
- La **biopsie musculaire** garde une place importante mais elle peut aussi induire en erreur en présence d'anomalies modérées ou non spécifiques
- **Des traitements sont possibles** pour les maladies musculaires génétiques

« Take home messages »

- Pour en savoir plus sur les maladies musculaires , inscrivez-vous au :
- - **DIU de Myologie** (Institut de Myologie)
- - **DU de prise en charge des maladies neuromusculaires** (Garches, UVSQ)
- Terrain de stage de DES en Neurologie à l'hôpital Raymond-Poincaré :



A promotional poster for the AFM Teletthon. It features a close-up portrait of a young woman with long brown hair, smiling and looking upwards. The text on the poster includes the AFM Teletthon logo in the top right corner, which reads "AFMTELETHON LE COMBAT DES PARENTS LA VIE DES ENFANTS". Below the logo, the text "AVANT, JE VIVAIS EN FAUTEUIL AUJOURD'HUI, JE MARCHE" is written in large, bold letters. At the bottom, the dates "8-9 DÉC. 2017" and the website "TELETHON.FR" are displayed, along with the phone number "3637". Small text at the very bottom indicates "SUR LES CHÂNES DE FRANCE TELEVISIONS ET PARTOUT EN FRANCE" and "LE DON EN LIGNE LA LIGNE DU DON".