

**RESUMES
DES COMMUNICATIONS SOUMISES
à l'occasion des V^{èmes} JSFM**

Type de Communication souhaitée : Affichée et/ou Orale

Catégorie : Myopathies myofibrillaires

Titre : Dr
Prénom : Murielle
Nom : DUNAND
Adresse : CHU Vaudois
Service de neurologie
Policlinique de neurologie
Unité nerf-muscle, BH07/309
1011 Lausanne (Suisse)

Tél. : 0041 21 31 412 55
Fax : 0041 21 31 412 90
E-mail : murielle.dunand@chuv.ch

Titre : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with an autosomal dominant R355P DES gene mutation

INTRODUCTION

Cardiomyopathy is associated to skeletal muscle weakness in desminopathy. Whereas left heart is usually affected, our patient presents a right-side heart involvement.

OBJECTIFS

To describe a peculiar cardiac involvement in a Swiss family with an autosomal dominant DES mutation.

MÉTHODES

Our index patient, a 29 year-old man was investigated for a progressive limb weakness of a 5 year-duration. He was still hardly ambulant. His paternal grand mother walked with 2 canes since his fifties but died at 80 years of age. His father died at 42 years and his aunt died at 55 years of age from a dilated heart and had dysphagia.

RÉSULTATS

He had a severe proximodistal weakness. Serum CK level was elevated 10 folds. A right ventricular arrhythmogenic cardiopathy was found with fibrofatty degeneration in the left ventricle on cardiac MRI. Muscle biopsy was dystrophic with cytoplasmic spheroid-like inclusions. A heterozygous point mutation c.1064G>C (p.R355P) in exon 6 of the desmin gene (DES) was found. The mutation causes an amino acid exchange from arginine to proline and is located in the 2B subdomain of desmin, a hotspot for mutations.

DISCUSSION

In this family, 2 points could be underlined ; 1) There was a severe skeletal and rapidly progressive muscle weakness, 2) the type of cardiomyopathy of our index patient has not been described yet, although the R355P mutation of the DES gene has already been described.

CONCLUSION

/

Type de Communication souhaitée : Affichée
Catégorie : Myologie

Titre : Pr
Prénom : Christine
Nom : TRANCHANT
Adresse : CHU Strasbourg
Service de neurologie
1, Place de l'hôpital
67091 Strasbourg cedex (France)

Tél. : 0033 (0)3 88 11 53 66
Fax : /
E-mail : christine.tranchant@chru-strasbourg.fr

Titre : Utilisation d'une puce SNP pour le diagnostic d'une myopathie des ceintures autosomique récessive : identification d'une nouvelle mutation TRIM32

INTRODUCTION

Les maladies autosomiques récessives (AR) sont de diagnostic difficile. L'utilisation de puces SNP est un moyen, dans les familles consanguines, de sélectionner des régions homozygotes et d'orienter le diagnostic génétique.

OBJECTIFS

Cette méthode a été utilisée chez une patiente âgée de 51 ans, d'origine turque, issue d'un mariage consanguin, atteinte d'une myopathie des ceintures jusque là non étiquetée.

MÉTHODES

La patiente avait développé à partir de l'âge de 25 ans un déficit moteur proximal des membres inférieurs associé à des myalgies. La symptomatologie s'est aggravée progressivement et à l'âge de 42 ans, il existait un déficit moteur proximal des 4 membres, un taux de CPK à 744U/l. La biopsie musculaire confirma un aspect de dystrophie musculaire. Le western blot multiplex ne montra pas d'anomalie des sarcoglycanes, calpaine et dysferline. Une analyse par puce SNP 50Xba (affymetrix) fut réalisée.

RÉSULTATS

Six régions d'homozygotie ont été identifiées. Dans ces 6 régions étaient localisés 2 gènes impliqués dans les myopathies des ceintures. L'un de ces gènes, localisé sur le chromosome 9, correspondait au gène TRIM 32 et semblait compatible avec le tableau clinique. Le séquençage de ce gène chez cette patiente révéla une mutation responsable d'un décalage du cadre de lecture c.1753_1766dup14 (p.L589fs) à la partie C terminale. Cette mutation n'a pas été trouvée chez 100 sujets témoins.

DISCUSSION

Une seule mutation du gène TRIM 32 a été rapportée antérieurement. Elle a été trouvée dans des familles Hutterites et chez 2 frères issus d'une famille allemande non Hutterite, tous atteints de myopathie LGMD2H. Dans l'ensemble des cas rapportés, il existait une composante douloureuse (myalgies) associée au déficit moteur. La mutation trouvée chez cette patiente est originale et uniquement la 2ème rapportée dans les myopathies des ceintures.

CONCLUSION

Ce cas illustre l'intérêt de l'utilisation des puces SNP chez les patients issus de mariages consanguins, atteints de maladies AR. Cette méthode a permis la mise en évidence d'une mutation inédite du gène TRIM32.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myopathies myofibrillaires

Titre : Dr
Prénom : Kristl
Nom : CLAEYS
Adresse : Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Institut de Myologie
47, Boulevard de l'hôpital
75651 Paris (France)

Tél. : /
Fax : /
E-mail : k.claeys@institut-myologie.org

Titre : Un nouveau cas de Myotilinopathie

INTRODUCTION

Les myopathies myofibrillaires constituent un groupe des myopathies rare et hétérogène sur le plan clinique et génétique.

OBJECTIFS

Nous présentons un patient de 72 ans, sans antécédents neuromusculaires familiaux connus, avec une myopathie myofibrillaire causée par la mutation S60F du gène myotiline.

MÉTHODES

Nous étudions les caractéristiques cliniques et paracliniques de ce patient par sérum creatinephosphokinase (CPK), électromyographie (EMG), échocardiographie, 24h-ECG-holter, examen pneumologique et ophtalmologique, et IRM musculaire des membres inférieurs. Nous effectuons une analyse enzymohistochimique et immunocytochimique avec plusieurs anticorps (myotiline inclus) et une investigation en microscopie électronique (ME) sur la biopsie musculaire du jambier antérieur réalisée à l'âge de 72 ans.

RÉSULTATS

La maladie débutait vers l'âge de 68 ans avec un steppage. A 72 ans, l'examen clinique montrait un déficit musculaire et une atrophie des jambiers antérieurs(2/5), éverseurs(4/5) et fléchisseurs plantaires(4/5), et un décollement des omoplates. L'EMG confirmait l'atteinte myopathique sans neuropathie. CPK était élevé (463U/l). Il n'avait pas d'atteinte cardiaque, pneumologique, ni ophtalmologique. L'IRM montrait un hypersignal au niveau distal des loges antéro-latérales et postérieure avec une dégénérescence graisseuse.

DISCUSSION

La morphologie montre des remaniements majeurs de la structure interne des fibres, correspondant à la désorganisation, des bavures des stries Z avec des structures longitudinales 'en drapeau', et des accumulations tubulofilamentaires sur l'étude ME. L'analyse immunocytochimique révèle une surcharge de myotiline plus prononcée qu'avec les autres anticorps utilisés. Le tableau correspond aux observations d'autres patients avec la même mutation.

CONCLUSION

L'immunocytochimie et la ME peuvent orienter vers le gène responsable de la myopathie myofibrillaire. Avec la même mutation on peut retrouver une variabilité phénotypique, mais il existe plusieurs indicateurs cliniques.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre : Mme
Prénom : Laurence
Nom : STEVENS
Adresse : Bâtiment SN4
Lab Plasticité Neuromusculaire, EA 1032, IFR 118
Université des Sciences et Technologies de Lille
59655 Villeneuve d'Ascq (France)

Tél. : 0033 (0)3 20 33 70 86
Fax : 0033 (0)3 20 43 68 88
E-mail : Laurence.Stevens@univ-lille1.fr

Titre : Rôle des voies de signalisation intracellulaire dans la régulation de l'atrophie et du phénotype musculaires

INTRODUCTION

La non-utilisation des muscles lents posturaux induit une perte de masse (atrophie) et des modifications phénotypiques. Il est important de déterminer les mécanismes moléculaires responsables de ces changements.

OBJECTIFS

Notre objectif est de discriminer, dans le muscle squelettique de rat, les rôles respectifs de deux voies de signalisation intracellulaire dans la régulation du phénotype et de la masse musculaires.

MÉTHODES

La stratégie méthodologique a été de faire varier le phénotype et la masse en fonction de la durée de non-utilisation (7 à 28 jours d'hypodynamie-hypokinésie ou HH) et du type de muscle (lent ou rapide). La masse musculaire, les variations d'expression phénotypique des isoformes de myosine (SDS-PAGE) et l'état d'activation des protéines kinases intervenant dans les voies MAPK (ERK, JNK et p38) et AKT (PI3K, AKT et mTor) ont été mesurés.

RÉSULTATS

Pour un muscle lent (soleus), atrophié et transformé phénotypiquement en conditions d'HH, une diminution d'activation de la voie AKT et une augmentation d'activation de la voie MAPK ont été observées. La voie AKT n'a pas été affectée dans un muscle rapide (EDL), non atrophié après HH, et seule p38 a montré une diminution d'activation. Les deux voies n'ont donc pas été activées de façon identique dans ces deux muscles lors de la non-utilisation.

DISCUSSION

Les deux voies étudiées interviennent donc clairement dans la régulation de la plasticité musculaire. La voie AKT contrôle préférentiellement la perte de masse musculaire, alors que la détermination du phénotype est régulée par la cascade des MAPK. L'identification de voies intracellulaires clés déterminant la fonction et/ou la structure du muscle constitue une étape importante pour traiter certaines pathologies musculaires.

CONCLUSION

Dans le cadre des maladies neuromusculaires, des approches thérapeutiques sont envisageables en développant des anticorps ou des agents pharmacologiques sensibilisant les protéines musculaires (et/ou leur régulation génique).

Type de Communication souhaitée : Affichée et/ou Orale
Catégorie : /

Titre :	Mme	Tél. :	0033 (0)4 92 03 57 57
Prénom :	Sabrina	Fax :	0033 (0)4 92 03 58 91
Nom :	SACCONI	E-mail :	sacconi@unice.fr
Adresse :	Centre de référence des pathologies neuromusculaires Archet1- Nice 151 Route de St Antoine de Ginestière BP 3079 6000 Nice (France)		

Titre : Electrostimulation des muscles de la ceinture scapulaire chez des patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH).

INTRODUCTION

Aucune thérapeutique n'est disponible pour les patients atteints de DMFSH. Nous leur proposons un entraînement par électrostimulation dans le but de stabiliser leur fonction musculaire dans l'attente de nouvelles thérapies.

OBJECTIFS

Tester la faisabilité, la tolérance clinique et biologique et l'efficacité d'un entraînement par électrostimulation des muscles de la ceinture scapulaire et des quadriceps chez des patients atteints de DMFSH.

MÉTHODES

7 patients atteints d'une forme classique de DMFSH ont participé au protocole d'électrostimulation (5 séances par semaine pendant 5 mois). On a évalué: - la tolérance clinique : échelles analogiques pour l'évaluation douleur et fatigue; - la tolérance biologique : taux de CPK; - la faisabilité : taux global de participation des patients à l'étude;- l'efficacité : amélioration significative du testing musculaire manuel, de la capacité de production de force maximale (QMA), de la qualité de vie (échelle SF36).

RÉSULTATS

L'entraînement par électrostimulation n'a pas posé des problèmes de tolérance clinique, biologique ni de faisabilité méthodologique. Aucune complication n'a été rapportée, en particulier aucun signe de rhabdomyolyse, le taux de CPK étant stable voir diminuée. Concernant l'efficacité, une amélioration significative du testing musculaire et de la capacité de production de force a été rapportée. Aucune modification de la qualité de vie n'a été mise en évidence chez ces patients.

DISCUSSION

L'entraînement par électrostimulation semble être bien toléré et, bien qu'assez contraignant, faisable du point de vu méthodologique. Concernant l'efficacité, on observe une variabilité de réponse des différents muscles en relation avec le degré d'atteinte initiale. L'échelle SF36 et l'EVA douleur ne semblent pas des outils d'évaluation adaptés chez ces patients.

CONCLUSION

Les résultats obtenus sont en faveur de la mise en place d'une étude d'efficacité sur une population plus importante de patients DMFSH.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre : M
Prénom : Julien
Nom : VERNEY
Adresse : CHU Saint- Etienne
Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice
Hôpital Bellevue, Pav. 9
42055 Saint Etienne Cedex 2 (France)

Tél. : 0033 (0)4 77 12 79 85
Fax : /
E-mail : julienverne@yahoo.fr

Titre : Les phénotypes contractiles et métaboliques du vaste externe et du deltoïde sont ils indépendants dans un groupe de sujets âgés

INTRODUCTION

Le phénotype contractile et énergétique du muscle adulte dépend de l'inné et de la plasticité fonctionnelle. Quel est l'effet du vieillissement sur cette interdépendance dans deux muscles ayant des fonctions différentes ?

OBJECTIFS

Cette étude se propose donc de comparer les caractéristiques morphologiques et métaboliques du deltoïde (Del) et du vaste externe (VE) chez 9 sujets sains actifs de 73 ± 4 ans (accord CCPPRB).

MÉTHODES

La typologie et la capillarisation musculaire ainsi que les cellules satellites ont été étudiées par des méthodes immunohistochimiques. Les activités enzymatiques de citrate synthase (CS), hydroxyacylCoA déhydrogénase (HAD), créatine kinase (CK), phosphofructokinase (PFK) et lactate déhydrogénase (LDH) ont également été mesurées. La surface des fibres musculaires a été mesurée à l'aide du logiciel Sigma Scan Pro.

RÉSULTATS

CS, HAD, CK, PFK, le pourcentage de fibres de type IIA et l'indice LC/PF étaient supérieurs dans VE. En revanche, VE et Del présentaient des caractéristiques similaires pour la surface moyenne des fibres, le nombre de cellules satellites par fibre ainsi que les indices globaux de capillarisation. Cependant, des corrélations significatives sont apparues entre les deux muscles pour le pourcentage de fibres I, la surface des fibres IIA, le nombre de cellules satellites par fibre et plusieurs activités enzymatiques.

DISCUSSION

Les comparaisons appariées des deux muscles sont globalement en accord avec des études antérieures chez des sujets jeunes et pourraient être en partie liées à un travail mécanique accru des membres inférieurs (sujets âgés actifs, pratiquant le cyclisme en loisir). Cependant, les corrélations observées incitent à considérer que des caractéristiques innées seraient toujours détectables chez des sujets âgés malgré les disparités de leurs vies.

CONCLUSION

Bien qu'il ait été prouvé que le phénotype musculaire puisse s'adapter au niveau d'activité physique de façon spécifique, il semble que la part de l'inné reste importante même chez des sujets de plus de 70 ans.

Type de Communication souhaitée : Orale

Catégorie : Myopathies myofibrillaires

Titre : Dr
Prénom : Tanya
Nom : STOJKOVIC
Adresse : G-H Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie
Service du Pr Delattre
47-83 boulevard de l'hôpital
75651 Paris Cedex 13 (France)

Tél. : 0033 (0)1 42 16 37 76
Fax : 0033 (0)1 42 16 37 93
E-mail : tanya.stojkovic@psl.aphp.fr

Titre : Zaspopathie : description de deux familles

INTRODUCTION

Les myopathies myofibrillaires représentent un groupe hétérogène de maladies musculaires, caractérisées par des modifications structurales des myofibrilles et l'accumulation anormale de protéines dans le sarcoplasme.

OBJECTIFS

Caractériser les profils cliniques, radiologiques, histopathologiques et génétiques de 4 patients issus de deux familles françaises présentant une myopathie myofibrillaire liée à une mutation du gène ZASP.

MÉTHODES

Chacun de ces patients a eu un examen neurologique, un dosage de CPK, une imagerie musculaire, une biopsie musculaire et une évaluation de la fonction cardiorespiratoire ainsi qu'une étude génétique.

RÉSULTATS

Quatre patients issus de 2 familles au sein desquelles une transmission autosomique dominante était établie, ont présenté un déficit distal, débutant entre 30 et 58 ans, prédominant sur la loge antérieure et, à moindre degré, sur la loge postérieure de jambes. L'imagerie musculaire montrait une atrophie graisseuse des muscles des loges antérieure et postérieure de jambes. La biopsie musculaire révélait une myopathie myofibrillaire. Une mutation faux sens A165V du gène ZASP était identifiée.

DISCUSSION

Les myopathies myofibrillaires liées au gène ZASP se caractérisent par leur début tardif (en moyenne 43 ans), l'atteinte distale préférentielle prédominant sur la loge antérieure de jambes et l'absence de cardiopathie. L'atteinte des muscles proximaux est souvent tardive ainsi que le recours au fauteuil roulant.

CONCLUSION

Le phénotype, la transmission autosomique dominante, l'atteinte des muscles des loges antérieure et postérieure de jambes en imagerie associées à l'histopathologie orientent vers une étude préférentielle du gène ZASP.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre :	Mlle	Tél. :	0033 (0)4 7712 79 85
Prénom :	Lucile	Fax :	0033 (0)4 7712 72 29
Nom :	VINCENT	E-mail :	Lucile.Vincent@etu.univ-savoie.fr
Adresse :	Hôpital Bellevue Unité de Myologie Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice Hôpital Bellevue CHU de St Etienne 42055 Saint Etienne Cedex 2 (France)		

Titre : Étude métabolique et micro vasculaire du tissu musculaire du sujet porteur du trait drépanocytaire.

INTRODUCTION

Le sujet porteur du trait drépanocytaire (PTD), présentant la forme hétérozygote d'une hémoglobinopathie autosomique récessive, peut devenir symptomatique en situation de stress tel que lors d'un exercice physique intense.

OBJECTIFS

Ainsi, nous proposons d'étudier des paramètres métaboliques (typologie et activités enzymatiques) et morphologiques de la micro-vascularisation du tissu musculaire chez des sujets PTD ou non PTD, sédentaires ou actifs.

MÉTHODES

Une biopsie du muscle vastus lateralis était réalisée au repos chez 39 hommes camerounais volontaires ($23,5 \pm 2,2$ ans) répartis en 4 groupes selon leur statut PTD ou non et actifs ou sédentaires. Des analyses enzymatiques musculaires (activités CK, PFK, LDH, CS, HAD et COX), typologiques (ATPases et isoformes des MHC), morphologiques micro-vasculaires (immuno-marquage endothélial par l'anti-corps CD31 pour étudier la densité et la tortuosité des micro-vaisseaux) étaient effectuées à partir des prélèvements de tissus.

RÉSULTATS

L'analyse typologique des fibres musculaires ne rapportait pas de différence significative entre les 4 groupes. Notons néanmoins que les fibres de type IIa représentaient plus de 50% des myocytes. Les activités enzymatiques CK et COX étaient moindres chez les PTD, d'autant plus s'ils étaient actifs. L'étude du réseau micro-vasculaire musculaire montrait une densité capillaire moindre chez les sujets PTD mais une tortuosité des fibres IIa significativement plus importante chez ces sujets PTD lorsqu'ils étaient actifs.

DISCUSSION

La falciformation des hématies serait à l'origine des crises vaso-occlusives suspectées lors des rares accidents mortels survenus à l'exercice chez des PTD. Nos résultats attestent d'un réseau micro-vasculaire moins dense dans une population PTD, compensé chez les sujets PTD actifs par une tortuosité plus importante dans la majorité des fibres, ce qui permettrait de maintenir une perfusion en oxygène efficace dans leurs muscles actifs.

CONCLUSION

Ces résultats témoignent d'adaptations métaboliques et structurales particulières du tissu musculaire chez des sujets porteurs du trait drépanocytaire notamment lorsqu'ils sont actifs.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre : Dr
Prénom : Caroline
Nom : RIGAULT
Adresse : Inserm U866
LBMN
Faculté Gabriel
6, boulevard Gabriel
21000 Dijon (France)

Tél. : 0033 (0)3 80 39 63 16
Fax : 0033 (0)3 80 39 63 30
E-mail : caroline.rigault@u-bourgogne.fr

Titre : Restauration de certaines fonctions mitochondriales chez le rat âgé par une complémentation alimentaire en L carnitine.

INTRODUCTION à rédiger au présent (30 mots)

Dans le muscle, le vieillissement est marqué notamment par une altération des fonctions mitochondriales comme une diminution des capacités bêta oxydatives et une augmentation de la production de radicaux libres.

OBJECTIFS

Chez le rat âgé, nous avons cherché à déterminer si une supplémentation alimentaire en L-carnitine pouvait permettre de restaurer certaines des fonctions altérées au cours du vieillissement.

MÉTHODES

Des rats âgés de deux ans ont reçu une supplémentation alimentaire en L-carnitine à raison de 30mg/kg durant 14 semaines. A l'issue de ce traitement, différents paramètres ont été déterminés ou mesurés. Il s'agit notamment de (i) la teneur intracellulaire en L-carnitine, (ii) la capacité oxydative des muscles et du foie, (iii) l'activité et la quantité d'ARNm d'enzymes clé de la voie d'oxydation des acides gras (iv) et le pouvoir antioxydant du sang.

RÉSULTATS

Le rat âgé a une teneur musculaire en L-carnitine diminuée. La supplémentation en L-carnitine permet de rétablir ces taux à ceux observés chez le rat jeune. Chez le rat âgé, l'oxydation des acides gras est diminuée. Après supplémentation avec de la L-carnitine, le niveau d'oxydation est augmenté dans le soléaire des rats supplémentés. Cet effet est associé à une augmentation de l'activité de la CPT I. Enfin, le pouvoir antioxydant du plasma est augmenté chez les animaux supplémentés en carnitine.

DISCUSSION

La rat âgé montre une diminution des taux en L-carnitine dans le soléaire, un muscle lipolytique. Ceci s'accompagne d'une diminution de la capacité oxydative et de l'activité de la CPT I. La supplémentation en L-carnitine permet de restaurer tous ces paramètres dans ce muscle alors qu'aucune modification n'est observée dans le foie ou le tibialis. De plus, chez les rats traités, une augmentation du pouvoir antioxydant global est observée.

CONCLUSION

Restaurer les taux de L-carnitine chez le rat âgé conduit à améliorer les fonctions d'oxydation, de production d'énergie en assurant de plus une protection anti-oxydante.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre : Mme
Prénom : Laure
Nom : RENOU
Adresse : Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Institut de Myologie Batiment Babinski
47, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13 (France)

Tél. : 0033 (0)1 42 16 57 24
Fax : 0033 (0)1 42 16 57 00
E-mail : l.renou@myologie.chups.jussieu.fr

Titre : Le syndrome cœur-main de type Slovène : une nouvelle forme de laminopathie.

INTRODUCTION

Le syndrome cœur-main associe des troubles cardiaques et une brachydactylie. 5 types sont actuellement connus dont un rapporté récemment chez une famille slovène caractérisée par des troubles de la conduction.

OBJECTIFS

Rechercher une possible mutation du gène codant les lamines A/C, LMNA, dans cette famille et étudier les conséquences cellulaires et moléculaires de la mutation identifiée.

MÉTHODES

En raison des similarités phénotypiques des atteintes cardiaques observées entre les laminopathies et le syndrome cœur-main de type slovène, une réévaluation clinique et une analyse du gène LMNA furent réalisées chez 12 membres de la famille originale. L'étude des fibroblastes de 2 patients et d'un contrôle par immunofluorescence, western-blot et RT-PCR des ARN et protéines extraites de ces cellules nous permirent d'étudier l'effet de la mutation identifiée au niveau cellulaire et moléculaire.

RÉSULTATS

En plus du syndrome cœur-main, un patient présenta une myopathie proximale. Nous identifîâmes un variant intronique hétérozygote chez tous les sujets atteints. Le logiciel UMD® prédit la création d'un nouveau site d'épissage 11 bases en amont du site normal. L'étude moléculaire montra un décalage du cadre de lecture de l'ARNm avec présence d'un codon stop prématuré et production d'une protéine tronquée. Les fibroblastes présentèrent des anomalies nucléaires similaires à celles observées dans les laminopathies.

DISCUSSION

Le phénotype, la présence de la mutation dans le gène LMNA et les anomalies nucléaires des fibroblastes suggèrent que le syndrome cœur-main de type slovène est une nouvelle forme de laminopathies due à une mutation intronique de LMNA aboutissant à la production d'une protéine tronquée.

CONCLUSION

Le syndrome Cœur-Main de type slovène vient ainsi élargir le spectre clinique des laminopathies.

Type de Communication souhaitée : Orale

Catégorie : Myopathies myofibrillaires

Titre : Dr
Prénom : Anthony
Nom : BEHIN
Adresse : Centre de Référence des maladies rares
neuromusculaires Paris-Est
Institut de Myologie
GH Pitié Salpêtrière, Bâtiment Babinski
47-83, boulevard de l'hôpital
75013 Paris (France)

Tél. : 0033 (0)1 42 16 37 86
Fax : 0033 (0)1 42 16 37 93
E-mail : anthony_behin@noos.fr

Titre : Desminopathies : l'expérience de l'Institut de myologie

INTRODUCTION

L'hétérogénéité phénotypique et génétique des myopathies myofibrillaires (MMF) est aujourd'hui avérée. Les desminopathies requièrent un diagnostic rapide du fait de la fréquence et de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

OBJECTIFS

Présenter les caractéristiques phénotypiques cliniques et histopathologiques d'une série de patients ayant une myopathie myofibrillaire par mutation prouvée du gène de la desmine.

MÉTHODES

Nous avons mené à bien une étude rétrospective des cas de patients ayant bénéficié d'un diagnostic génétique de desminopathie à l'Institut de Myologie depuis la découverte des premières mutations du gène. Nous avons plus particulièrement revu les données cliniques, biologiques, électromyographiques, d'imagerie, les caractéristiques de l'atteinte cardiorespiratoire éventuelle et la biopsie musculaire. Ces caractéristiques ont été comparées à celles des autres myopathies myofibrillaires diagnostiquées à l'Institut.

RÉSULTATS

Quatorze patients (de 11 familles différentes) avaient une mutation du gène de la desmine, avec 8 mutations distinctes. L'âge moyen de début était de 34 ans (extrêmes 14 à 47 ans), les signes d'atteinte cardiaque ayant précédé l'atteinte musculaire dans un tiers des cas. L'atteinte musculaire prédominait en distalité et aux membres inférieurs dans la moitié des cas. L'EMG n'a pas mis en évidence de neuropathie associée. Une atteinte cardiaque était présente dans tous les cas.

DISCUSSION

Notre étude retrouve certaines caractéristiques observées dans les grandes séries de la littérature. La variété de l'atteinte cardiaque est cependant remarquable (troubles du rythme, de conduction, cardiomyopathie non dilatée,...), de même que sa sévérité. Les caractéristiques observées en imagerie semblent distinctes de celles observées dans les zaspopathies et les myotilinopathies, dont l'aspect se distingue également sur le plan histologique.

CONCLUSION

Un tableau de cardiopathie non dilatée parfois précoce associée à une atteinte musculaire progressive, volontiers distale, survenant après 30 ans, doit faire évoquer rapidement une desminopathie.

Type de Communication souhaitée : Affichée et/ou Orale

Catégorie : Myologie

Titre :	Dr	Tél. :	06 30 50 49 10
Prénom :	Christophe	Fax :	/
Nom :	BOULAY	E-mail :	christophe.boulay@ap-hm.fr
Adresse :	CHU la Timone enfants Centre de référence des maladies neuromusculaires de l'Enfant (Pr CHABROL) 264, rue Saint-Pierre 13385 Marseille (France)		

Titre : Analyse de la Marche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth : étude préliminaire

INTRODUCTION

Différents schémas de marche dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sous entendent des actions musculaires différentes. Cette étude décrit les séquences d'activité musculaire pour comprendre leur rôle éventuel.

OBJECTIFS

Dégager les séquences d'activité musculaire pouvant expliquer les différents schémas marche issus d'une analyse quantifiée de la marche (AQM) dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

MÉTHODES

Ounpuu établit une classification en 4 stades la marche des CMT grâce à l'AQM. Dix sujets CMT bénéficièrent d'une AQM et d'un électromyogramme (EMG) dynamique de la marche pour étudier la chronologie de la séquence d'activation musculaire au cours du cycle de marche pendant les phases d'appui et d'oscillation. Chaque marche fut classée selon Ounpuu, chaque séquence d'activation musculaire fut comparée aux normes afin d'expliquer leur influence éventuelle dans la classification de Ounpuu.

RÉSULTATS

La déformation des pieds regroupa pieds plats et creux, griffe des orteils. La classification de marche la plus fréquente fut la D puis A, B et C. Les schémas de marche présentèrent, pendant la phase d'appui, un pic de flexion dorsale de cheville retardé et/ou augmenté et, pendant l'oscillation (schéma le plus classique), une chute du pied. L'EMG dynamique identifia la chronologie des activités électriques des muscles au sein de chaque classe.

DISCUSSION

La classification de Ounpuu est retrouvée avec une répartition différente. L'EMG dynamique répond aux constatations de l'AQM, à la déformation des pieds et à la longueur du tendon d'Achille mais non exclusivement. Il met en évidence un déséquilibre entre muscles fléchisseurs dorsaux et plantaires de la cheville et valide sur le plan de l'activité électrique le type de marche.

CONCLUSION

L'AQM et l'EMG dynamique de la marche rendent compte d'une variété fonctionnelle de marche dans le CMT inaccessible à la clinique. De ces examens fonctionnels dépend une stratégie thérapeutique adaptée.

Type de Communication souhaitée : Orale

Catégorie : Myopathies myofibrillaires

Titre : Mme
Prénom : Emmanuelle
Nom : URO-COSTE
Adresse : CHU Rangueil
Service d'Anatomie Pathologique
TSA 50032
1, avenue Jan Poulhes
31059 Toulouse cedex 9 (France)

Tél. : 0033 (0)5 31 32 33 87
Fax : 0033 (0)5 31 32 21 27
E-mail : uro-coste.e@chu-toulouse.fr

Titre : Myopathie avec accumulation de myosine associée à la mutation p.Leu1793Pro du gène MYH7 s'exprimant par une atteinte cardiaque et périphérique tardive.

INTRODUCTION

Les myopathies héréditaires par accumulation de la myosine constituent un nouveau groupe de myopathies d'expression clinique et de survenue variables avec des relations génotype/phénotype qui ne sont pas entièrement élucidées.

OBJECTIFS

Certaines mutations MYH7, gène codant pour l'isoforme cardiaque de la chaîne lourde de la myosine produisent des phénotypes particuliers et permettent de faire des hypothèses sur les mécanismes physiopathologiques impliqués.

MÉTHODES

Nous décrivons sur le plan clinique, électrophysiologique, morphologique et moléculaire une patiente et sa fille portant une mutation p.Leu1793Pro du gène MYH7. La patiente présentait une faiblesse musculaire à 30 ans avec déficit proximal associé à un déficit distal aux membres inférieurs, d'aggravation progressive (fauteuil à 48 ans) associé à une cardiomyopathie hypertrophique et un syndrome restrictif respiratoire. Sa fille présentait une cardiomyopathie obstructive dès l'âge de 20 ans sans déficit moteur.

RÉSULTATS

La biopsie musculaire du deltoïde (mère), montrait des masses hyalines sous sarcoplasmiques des fibres I, marquées par l'anticorps anti-myosine cardiaque et négatives à la réaction enzymatique NAD. Une atrophie des fibres de type II et quelques vacuoles bordées étaient notées. L'ultrastructure montrait une accumulation d'un matériel filamentaire et granuleux.

L'analyse du gène MYH7 identifiait une mutation pathogène p.Leu1793Pro (c.5378T>C, queue de la myosine.), à l'état hétérozygote, avec transmission dominante.

DISCUSSION

Les mutations MYH 7 correspondent à trois phénotypes généralement distincts, reliés au domaine protéique affecté : cardiomyopathie hypertrophique, myopathie distale précoce ou myopathie proximale. Nos cas associent atteinte cardiaque et musculaire et des anomalies microscopiques variées. Ils soulignent l'hétérogénéité clinique pour une même mutation (hypotonie néonatale rapportée avec Leu1793Pro) et dans une même famille.

CONCLUSION

L'association des anomalies microscopiques et cliniques observés dans cette famille est originale. L'accent est mis sur l'hétérogénéité clinique et les particularités d'une pathologie rare en cours de démembrement.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myopathies myofibrillaires

Titre : Mlle
Prénom : Ilham
Nom : CHELH
Adresse : Institut national de la recherche agronomique
Unité de Recherches sur les Herbivores
Equipe Croissance et Métabolisme du Muscle
Centre INRA Clermont-Ferrand-Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle (France)

Tél. : 0033 (0)4 73 62 46 94
Fax : 0033 (0)4 73 62 46 39
E-mail : ilham.chelh@clermont.inra.fr

Titre : Cibles moléculaires de la myostatine impliquées dans l'hypertrophie musculaire

INTRODUCTION

La myostatine, facteur de croissance apparenté au TGF- β (McPherron et al. 1997), régule négativement la croissance du muscle squelettique. Son invalidation induit un phénotype hypermusclé chez le bovin, la souris et l'homme.

OBJECTIFS

L'objectif de cette étude est d'identifier des gènes et des protéines cibles de la myostatine (MSTN) qui pourraient participer à ses mécanismes d'action moléculaires et être impliqués dans l'hypertrophie musculaire.

MÉTHODES

Les profils protéiques des muscles Quadriceps de souris ko MSTN et de leurs témoins ont été comparés à 5 semaines d'âge par électrophorèse bidimensionnelle (gradient de pH 4-7, FDR<5%) et spectrométrie de masse. Une analyse transcriptomique (FDR<5%) a été réalisée en parallèle sur les muscles controlatéraux, à l'aide des puces à oligonucléotides (Myochips, Génopole Ouest). Les données issues des études transcriptomique et protéomique ont été explorées à l'aide d'outils bioinformatiques.

RÉSULTATS

L'analyse protéomique (23 spots sur-abondants, 20 sous-abondants) a révélé une orientation glycolytique des muscles pour le ko MSTN et une différence d'abondance pour des facteurs survie/mortalité (DJ-1/HSP9A). L'analyse transcriptomique (192 gènes sur-exprimés, 245 sous-exprimés) a révélé une différence d'expression de gènes impliqués dans divers processus (Sur-expression : PI signalisation, métabolisme des glucides, apoptose/différenciation cellulaire ; sous-expression: voie Wnt canonique, signalisation calcique).

DISCUSSION

Ces données montrent une expression différentielle de gènes et de protéines liée au métabolisme énergétique des muscles et à la voie de survie cellulaire/apoptose (ex. HSP9A, DJ-1, PINK1, GSK3 β ...). Elles suggèrent que la MSTN pourrait arbitrer la survie, la croissance et la différenciation cellulaires en régulant l'activité de GSK3 β et que ce mécanisme pourrait impliquer la protéine DJ-1.

CONCLUSION

Cette étude révèle des signatures moléculaires associées au ko MSTN et devrait permettre l'identification de réseaux de gènes ou de protéines susceptibles d'être des cibles impliquées dans l'hypertrophie musculaire.

Type de Communication souhaitée : Affichée et/ou Orale

Catégorie : Myopathies myofibrillaires

Titre : Mlle
Prénom : Stéphanie
Nom : SIMON
Adresse : Université Lyon 1 - CGMC
Equipe 'Stress, chaperons et Mort Cellulaire
Bâtiment Gregor Mendel
16 rue dubois
69622 Villeurbanne Cedex (France)

Tél. : 0033 (0)6 71 62 16 45
Fax : 033 (0)4 72 43 26 85
E-mail : stef.labo@gmail.com

Titre : Dérégulations des complexes chaperons dans les myopathies myofibrillaires.

INTRODUCTION

Les mutants Q151X et 464delCT sont associés au développement de myopathies myofibrillaires sans phénotype associé contrairement au mutant R120G qui induit, en addition une cardiomyopathie et une cataracte.

OBJECTIFS

Déterminer si les mutations identifiées dans le développement des Myopathies Myofibrillaires modifient les capacités d'interaction des α ;B-cristallines mutées avec les sHsps musculaires.

MÉTHODES

Déterminer les caractéristiques de ces mutants suite à leurs expression cellulaire (localisation cellulaire et subcellulaire, capacité agrégative). Déterminer le profil de phosphorylation des différents mutants de l' α ;B-cristalline (western-bot). Enfin, en combinant différentes approches permettant l'étude des interactions protéine-protéine (double-hybride, qFRET, pontage chimique et pull-down), déterminer la capacité d'interaction de l' α ;B-cristalline sauvage et de ses mutants avec les autres sHSPs musculaires.

RÉSULTATS

Nous avons pu établir que, comme le mutant R120G, les mutants Q151X et 464delCT ont une forte tendance à former des agrégats cytoplasmiques et périnucléaires lorsqu'ils sont exprimés transitoirement dans des cellules. Tandis que l' α ;B-cristalline sauvage est extraite majoritairement dans la fraction correspondant au cytosol, les mutants R120G et Q151X sont extraits majoritairement dans la fraction correspondant au cytosquelette. Chaque mutant présente des modifications spécifiques de son profil d'interaction avec les sHsps.

DISCUSSION

L'hétérogénéité observée dans les modifications propres à chaque mutant pourrait refléter l'hétérogénéité observée dans les symptômes cliniques des patients. De plus, la formation de ces différents hétéro-oligomères pourrait participer à la manifestation des différentes pathologies associées aux mutations dans la séquence de l' α ;B-cristalline.

CONCLUSION

Nos données montrent que les mutations pathologiques de l' α ;B-cristalline engendrent une dérégulation de la localisation, de la phosphorylation et des interactions de ces mutants avec les sHsps musculaires.

Type de Communication souhaitée : Affichée et/ou Orale
Catégorie : Myologie

Titre : Dr
Prénom : M-Djallal
Nom : MESLOUB
Adresse : Hoptal Dr Mohammed-Lamine Debaghine
CHU Bab El Ouedô
Médecine Interne
Bd Said Touati, Ba El Oued, Alger
16009 Alger (Algerie)

Tél. : +00 213 02 19 647 21
Fax : +00 213 02 19 651 05
E-mail : hakemdji@yahoo.fr

Titre : Profil des Polymyosites observé en Médecine Interne

INTRODUCTION

Les polymyosites (PM) sont des affections inflammatoires dysimmunitaires des muscles qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel (handicap moteur) voir vital (troubles cardio-respiratoires) lorsqu'elles sont méconnues.

OBJECTIFS

Revoir la présentation clinique des PM et le profil évolutif de cette affection à travers l'expérience d'un service de médecine Interne.

MÉTHODES

Etude rétrospective de patients vus en consultation de Médecine Interne, de janvier 1996-Décembre 2006. Tous les patients ont bénéficié des examens appropriés pour la certitude diagnostique : enzymes musculaires, EMG, biopsie musculaire et bilan immunologique. Les autres explorations étaient réalisées en fonction du contexte clinique (atteinte cardiovasculaire, respiratoire..) de même que la recherche d'une néoplasie.

RÉSULTATS

13 patients retenus:sex-ratio 0,3[10 femmes/3 hommes];âge moyen 44 ans(28-61);des lésions dermatologiques étaient associées chez 5 patients;un overlap syndrome avec une connectivité était observé 4 fois et 2 cas de PM répondaient aux critères d'un syndromes des anti-synthétases avec atteinte respiratoire sévère.Un processus néoplasique était dépisté chez 3 patients (cavum,ovaire et utérus).Un traitement immuno-suppresseur associé aux corticoïdes était justifié 4 fois et on déplorait 3 décès.

DISCUSSION

Les particularités de cette série est la prédominance féminine, l'association dans près 50%des cas à une dermatomyosite, dans 1/3 des cas à une connectivité et dans 1/4 des cas à une néoplasie. Sur le plan thérapeutique la corticorésistance nécessite le recours à des immuno-suppresseurs(Méthotrexate, azathioprine)dans 1/3 des cas. Les décès sont imputables à une néoplasie (1) et des détresses cardiorespiratoires (2).

CONCLUSION

Les PM constituent des affections autoimmunes hétérogènes, expression soit d'un syndrome paranéoplasique, soit d'une connectivité mixte soit d'un syndrome des antisynthétases, de profil évolutif et de pronostic variables.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre :	M	Tél. :	0033 (0)4 91 38 55 26
Prénom :	André	Fax :	0033 (0)4 91 38 44 11
Nom :	MAUES DE PAULA	E-mail :	Andre.MauesdePaula@ap-hm.fr
Adresse :	CHU la Timone Laboratoire d'anatomie pathologique et neuropathologie 264 rue Saint Pierre 13005 Marseille (France)		

Titre : Myopathie avec agrégats tubulaires et hyperckémie isolée.

INTRODUCTION

La myopathie avec agrégats tubulaires est une myopathie congénitale. Les cas familiaux ont une clinique diverse, mais aucune association avec une hyperckémie isolée n'a été décrite.

OBJECTIFS

Nous rapportons le premier cas associant une myopathie avec agrégats tubulaires à une hyperckémie isolée familiale. Nous soulignons l'importance de la biopsie musculaire dans l'évaluation diagnostique d'une hyperckémie.

MÉTHODES

La découverte fortuite d'une hyperckémie à 5500 chez un militaire motiva une consultation dans le Service de Neurologie et Maladies Neuromusculaire du CHU La Timone. L'examen neurologique ne montra aucune altération. En effet, il n'y avait pas d'amyotrophie ou de faiblesse musculaire. Il n'y avait pas non plus de myotonie. Les réflexes ostéotendineux étaient présents. La persistance d'une hyperckémie à plusieurs reprises conduisit à une biopsie musculaire.

RÉSULTATS

Les coupes à congélation de la biopsie du deltoïde colorées par hématoxyline et éosine montraient des inclusions basophiles de taille variable au sein de 80% des fibres musculaires. Elles se montraient rouges au trichrome de Gomori et fortement positives avec la DPNH et l'AMP déaminase, mais négatives avec la SDH. Elles étaient compatibles avec des agrégats tubulaires et étaient présentes dans les deux types de fibres. L'étude ultrastructurale révéla que ces inclusions correspondaient effectivement à ces agrégats.

DISCUSSION

Les agrégats tubulaires sont des anomalies architecturales d'ultrastructure assez organisée et dérivent plutôt du reticulum sarcoplasmique. Ils sont observés dans des circonstances adaptatives ou pathologiques. Notre cas représente une myopathie congénitale avec agrégats tubulaires. L'hyperckémie reste dans cette famille l'unique élément de l'atteinte musculaire. Le mode de transmission semble être de type autosomique dominant.

CONCLUSION

Le tableau clinique de cette myopathie est inconstant et la génétique est inconnue. L'hyperckémie isolée peut être l'unique signe chez ces malades. La biopsie musculaire reste alors indispensable dans le bilan diagnostique.

Type de Communication souhaitée : Affichée et/ou Orale
Catégorie : Myologie

Titre :	Dr	Tél. :	0033 (0)4 91 38 65 79
Prénom :	Emmanuelle	Fax :	0033 (0)4 91 38 49 46
Nom :	CAMPANA-SALORT	E-mail :	Emmanuelle.Salort-campana@ap-hm.fr
Adresse :	CHU la Timone Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA 264, rue St Pierre 13385 Marseille (France)		

Titre : Dystrophies des ceintures (Limb Girdle Muscular Dystrophies) (LGMD) : diagnostic protéique et moléculaire. Etude rétrospective de 56 cas du CHU de Marseille.

INTRODUCTION

Les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) constituent un groupe d'affections musculaires hétérogènes caractérisées par une faiblesse et une amyotrophie des muscles des ceintures scapulaire et pelvienne.

OBJECTIFS

Déterminer parmi les cas de LGMD suivis au CHU de Marseille la proportion de patients ayant un diagnostic protéique et moléculaire.

MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 154 dossiers de patients suivis de 1999 à 2007 pour un tableau de myopathie des ceintures. 56 patients, satisfaisant aux critères d'inclusion et d'exclusion du diagnostic de LGMD, définis à partir de l'« European NeuroMuscular Consortium Workshop » ont été inclus. Les données cliniques, scanographiques, électrophysiologiques, anatomopathologiques et génétiques ont été étudiées.

RÉSULTATS

Chez 55,3% des patients, un immunophénotype a pu être défini. Dans 23,2% des cas, l'étude immunohistochimique n'était pas complète. Dans 10,7% des cas, l'expression des protéines membranaires était normale. La biopsie n'était pas disponible pour 10,7% des patients. Un diagnostic moléculaire a été établi pour 42,8 % des patients, soient : 17,8% de dysferlinopathies, 12,5% de FKRP, 7,1% d'a-sarcoglycanopathies, 5,3% de calpaïnopathies, 1,8% de cavéolinopathies.

DISCUSSION

Plusieurs nouvelles mutations ont été identifiées dans cette population. Les dysferlinopathies sont les LGMD les plus fréquentes dans notre série, suivies des LGMD2I (FKRP). Les calpaïnopathies sont peu représentées. Cependant, la confirmation génétique est en attente pour plusieurs patients ayant un immunophénotype de calpaïnopathie.

CONCLUSION

La proportion de cas diagnostiqués dans cette étude rétrospective est comparable aux résultats des études récentes. Ce travail préliminaire souligne l'intérêt d'une étude prospective chez les patients non diagnostiqués.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre : M
Prénom : François
Nom : FAVIER
Adresse : Unité PPEH (physiologie)
15 rue Ambroise Paré
42023 Saint-Etienne (France)

Tél. : 0033 (0)4 77 42 14 70
Fax : 0033 (0)4 77 42 14 78
E-mail : francois.favier@univ-st-etienne.fr

Titre : Influence de l'hypoxie sur la régulation de la masse musculaire : effet sur la voie Akt/mTOR

INTRODUCTION

L'hypoxie chronique induit une amyotrophie principalement due à une diminution des apports caloriques (anorexie). Néanmoins certains travaux suggèrent un effet direct de l'hypoxie sur la masse musculaire.

OBJECTIFS

Montrer le rôle de l'hypoxie sur la masse musculaire indépendamment des apports caloriques et étudier son influence sur l'activité protéolytique et sur l'activité de la voie Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR).

MÉTHODES

Trois groupes de 10 rats furent élevés pendant 21 jours en hypoxie hypobarique (H ; équivalent à 6300 m) ou en normoxie, nourris ad libitum (C) ou restreints selon la prise alimentaire des animaux hypoxiques (R). Le dosage de l'activité protéolytique ainsi que l'activation de la voie Akt/mTOR était réalisé sur le muscle soléaire (SOL) respectivement par fluorimétrie et western blot. Une ANOVA à un facteur couplée à test post hoc Fisher permirent d'identifier les différences significatives.

RÉSULTATS

Après 3 semaines, le poids des animaux était significativement différent entre les 3 groupes et le poids du SOL était inférieur chez H vs. C et R ($P < 0,01$).

Il n'a pas été observé de différence notable au niveau de l'activité de dégradation (protéasome, caspase 3 et cathepsines B+L) entre les 3 groupes mais une réduction de l'expression du Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2, phosphorylé), de mTOR (total et phosphorylé) et de p70S6K (total) chez H vs. C et R.

DISCUSSION

La différence de masse du SOL entre les groupes H et R témoigne de l'influence de l'hypoxie indépendamment des apports caloriques. Cette atrophie semble principalement liée à une diminution de la synthèse protéique plutôt qu'à une augmentation de la dégradation. Ces données confirment la diminution du niveau de phosphorylation de mTOR et p70S6K observée in vitro.

CONCLUSION

Ces résultats confortent l'hypothèse d'un rôle direct de l'hypoxie sur la régulation de la masse musculaire et montrent pour la première fois in vivo le contrôle négatif de l'hypoxie sur la phosphorylation de TSC2 et mTOR.

Type de Communication souhaitée : Affichée

Catégorie : Myologie

Titre : M
Prénom : Adel
Nom : AMIROUCHE
Adresse : Unité PPEH EA3062
Faculté de médecine
15 rue Ambroise Paré
42023 Saint-Etienne (France)

Tél. : 0033 (0)4 77 42 14 70
Fax : 0033 (0)4 77 42 14 78
E-mail : adel.amirouche@univ-st-etienne.fr

Titre : L'électrotransfert de gène de myostatine diminue l'expression et le niveau de phosphorylation de TSC2 et mTOR dans le muscle strié squelettique adulte.

INTRODUCTION

La myostatine est un régulateur négatif de la croissance musculaire. Dans plusieurs situations cliniques, une augmentation de l'expression de la myostatine provoque une atrophie musculaire et un déclin de la force.

OBJECTIFS

Notre objectif est de déterminer in vivo les effets de la myostatine sur la régulation de la voie du protéasome et de la voie phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt.

MÉTHODES

Un modèle basé sur l'électrotransfert (ETG) d'un plasmide d'expression myostatine dans le muscle Tibialis Anterior de rats mâles Sprague Dawley a été utilisé. Sept et 14 jours après électrotransfert de gène, les muscles étaient analysés en histomorphométrie, fluorimétrie enzymatique (activité caspases 3, 6 et 9, protéasome), RT-PCR (ARNm MuRF-1, Mafbx et IGF-1), ainsi que par western blot (protéines de la voie PI3K/Akt).

RÉSULTATS

Nous avons pu montrer une baisse significative de la surface de la section transversale des muscles et une diminution de la surface de section des fibres ($P < 0,001$). Nos résultats montraient que l'expression des ubiquitines ligases MuRF-1 et Mafbx ainsi que celle du protéasome restait inchangé. Une diminution significative du niveau en ARNm IGF-1 était observé 14 jours après électrotransfert de gène, ainsi qu'une diminution du niveau de phosphorylation des protéines TSC2-Thr1462, mTOR-Ser2448 et 4E-BP1-Thr 37/46.

DISCUSSION

Nos données montrent que l'expression ectopique de myostatine s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire qui pourrait être en partie due à une limitation de la voie de signalisation PI3K/Akt.

CONCLUSION

Myostatine étant un facteur important de régulation de la masse musculaire chez l'adulte, nos données pourraient être transposables dans des situations physiologiques ou physiopathologiques associées à une perte de masse

Type de Communication souhaitée : Orale

Catégorie : /

Titre : Mme
Prénom : Cécile
Nom : HALBERT
Adresse : Service de neurologie pédiatrique
Centre hospitalier universitaire Timone enfant
254 rue Saint-Pierre
13385 Marseille cedex 5 (France)

Tél. : /
Fax : /
E-mail : cecilehalbert@yahoo.fr

Titre : Utilisation des corticoïdes dans la dystrophie musculaire de Duchenne : étude comparative de l'évolution des patients durant 12 ans.

INTRODUCTION

La dystrophie musculaire de Duchenne entraîne une faiblesse musculaire d'évolution proximo-distale. Le décès survient vers 20 ans par une insuffisance respiratoire ou une décompensation cardiaque. Il n'existe aucun traitement curatif.

OBJECTIFS

Le but de cette étude est de mettre en évidence les effets positifs déjà connus des corticoïdes dans cette indication, mais aussi leurs effets secondaires délétères.

METHODE

Dans cette étude, nous avons comparé l'évolution de deux populations de garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne : l'une, de 45 garçons suivis à Montréal et traités par corticothérapie, et, l'autre de 34 garçons suivi à Marseille et non traités par corticoïdes. Les paramètres concernant l'ambulation, les fonctions respiratoire et cardiaque, les déformations rachidiennes, les fractures et les cataractes ont été relevés.

RESULTATS

Les résultats montrent une différence significative concernant la perte de la marche, retardée de 3 ans dans le groupe traité (9,7 ans vs 12,7 ans). Sur le plan respiratoire ainsi que sur les scolioses, les résultats sont aussi significativement meilleurs dans le groupe traité. Les effets secondaires retrouvés sont une augmentation non significative des fractures des os longs, la présence de fractures vertébrales, l'apparition de cataractes, le ralentissement de la puberté et de la croissance.

DISCUSSION

La corticothérapie ralentit l'évolution de cette maladie mais nous n'avons pas de données sur l'évaluation de la qualité de vie des patients traités. Concernant un effet sur l'allongement de la durée de vie, il n'existe aucune étude publiée.

CONCLUSION

En l'absence de traitement curatif, la corticothérapie a une indication dans la prise en charge de ces garçons dès l'âge de 6 ans, en dépistant et prévenant les effets secondaires.

Type de Communication souhaitée : affichée ou orale

Catégorie : myopathies myofibrillaires

Titre : Dr
Prénom : Guillaume
Nom : BASSEZ
Adresse : Cytologie et Histologie
Henri Mondor
51 avenue du Mal de Tassigny
94010 CRETEIL CEDEX

Tél. : 0033 (0)1 49 81 28 31
Fax :
E-mail : bassez@im3.inserm.fr

Titre : Cardiomyopathie restrictive limitée au ventricule droit et atteinte diaphragmatique : hétérogénéité topographique des lésions histologiques de myopathie myofibrillaire

INTRODUCTION

Les myopathies myofibrillaires, caractérisées par une accumulation de desmine et d'autres protéines sarcoplasmiques, comportent une atteinte musculaire squelettique et cardiaque de sévérité et de topographie variables.

OBJECTIFS

Nous présentons l'hétérogénéité des lésions histologiques au niveau de différents muscles, du myocarde et d'autres tissus lors de l'étude post-mortem d'un cas de myopathie myofibrillaire

METHODES

Les caractéristiques cliniques, et paracliniques musculaires (EMG, imagerie musculaire) et cardiaques (échocardiographie, Holter-ECG, IRM cardiaque, cathétérisme) sont présentées chez le cas index. L'étude histologique post mortem de différents tissus (foie, poumon), territoires musculaires (deltoïde, diaphragme, muscles intercostaux) et du myocarde fut réalisée.

RESULTATS

Un homme de 38 ans présenta une insuffisance cardiaque droite liée à une cardiomyopathie restrictive limitée au ventricule droit avec arythmie. Les signes musculaires cliniques et EMG ainsi que les lésions histologiques étaient discrets au niveau des membres. L'aggravation rapide dans un contexte de pneumopathie non contrôlée par l'assistance monoventriculaire dans l'attente d'un greffe cardiaque entraîna le décès. Des lésions microscopiques et immunohistochimiques très sévères étaient mises en évidence au niveau des muscles respiratoires et du cœur.

DISCUSSION

Les particularités de ce cas de myopathie myofibrillaire sont : (1) une pénétrance incomplète (2) une cardiomyopathie restrictive sévère limitée au ventricule droit, (3) une accélération évolutive subite, (4) une atteinte musculaire squelettique restreinte aux muscles respiratoires. L'étude tissulaire confirme l'hétérogénéité de la répartition des lésions de désorganisation myofibrillaire

CONCLUSION

Ce cas illustre l'hétérogénéité de la répartition tissulaire des lésions de myopathie myofibrillaire dont l'expression phénotypique peut être limitée à une cardiomyopathie ventriculaire droite.

Type de Communication souhaitée : affichée
Catégorie : myologie

Titre : Dr
Prénom : Guillaume
Nom : BASSEZ
Adresse : Cytologie et Histologie
Henri Mondor
51 avenue du Mal de Tassigny
94010 CRETEIL CEDEX

Tél. : 0033 (0)1 49 81 28 31
Fax :
E-mail : bassez@im3.inserm.fr

Titre : Diagnostic de la dystrophie myotonique de type 2 (DM2) : intérêt de l'hybridation *in situ*

INTRODUCTION

La prévalence de la DM2 en France est inconnue et sa reconnaissance est difficile en raison de la présentation clinique variable, peu spécifique. De fait une biopsie musculaire est souvent réalisée. Le diagnostic moléculaire de l'expansion de la répétition CCTG, de grande taille et instable, est ardu et impose une combinaison de plusieurs techniques. La détection par hybridation *in situ* des ARN mutés DM2 sur le muscle a été récemment proposée à visée diagnostique

OBJECTIFS

Après validation de la technique d'hybridation *in situ* DM2, nous présentons la rentabilité diagnostique et les limites de la méthode sur une série de biopsies provenant de divers centres neuromusculaires français.

METHODES

Dans un premier temps la technique d'hybridation *in situ* DM2 a été automatisée et optimisée, puis validée sur une série de prélèvements de patients porteurs de la mutation DM2 (n=32) et divers contrôles (mutation DM2 exclue, patients DM1, autres pathologies neuromusculaires ; n=42). Cette méthode fut proposée pour le diagnostic et appliquée à de nombreux prélèvements biopsiques transmis par différents centres neuromusculaires.

RESULTATS

Des résultats reproductibles d'hybridation *in situ* DM2 sont obtenus sur des prélèvements congelés ou fixés par le formol. Un signal nucléaire positif fut observé sur toutes les biopsies de patients porteurs de mutation DM2 et constamment absent dans le groupe contrôle. L'analyse des biopsies communiquées a permis la détection de 15 cas de DM2 avec, pour les patients secondairement étudiés par génétique moléculaire, la confirmation d'une expansion DM2 dans tous les cas.

DISCUSSION

L'hybridation *in situ* est une approche rapide, fiable et reproductible pour le diagnostic de la DM2. La méthode est applicable en cas de suspicion diagnostique préalablement à la recherche d'une expansion instable par génétique moléculaire, longue et difficile. Cette seconde étape de confirmation demeure indispensable pour tous les patients positifs. Les limites sont le recours au tissu musculaire, l'échec en cas de fixation par la Bouin, la non détermination de la taille de la mutation.

CONCLUSION

En cas de suspicion diagnostique, l'hybridation *in situ* est une méthode fiable et rapide pour le diagnostic de la DM2 chez les patients biopsiés

Type de Communication souhaitée : affichée
Catégorie : ?

Titre : Dr
Prénom : Annick
Nom : LABARRE-VILA
Adresse : Centre de Référence Maladies Neuromusculaires
Pôle Psychiatrie et Neurologie
CHU Grenoble

Tél. : 0033 (0)4 76 76 56 20
Fax : 0033 (0)4 76 76 59 28
E-mail : ALabarre-Vila@chu-grenoble.fr

Titre : Mutations de novo dans les gènes ACTA1 et TPM3 associées à des myopathies congénitales à disproportion de type de fibres.

Les myopathies congénitales à disproportion de fibres (CFTD) sont caractérisées par une hypotrophie uniforme des fibres de type I sans autres anomalies histologiques associées, une variabilité phénotypique et une hétérogénéité génétique. Des mutations dans le gène *ACTA1* ont été associées à des formes autosomiques dominantes alors que des mutations dans le gène *SEPNI* ont été associées à des formes récessives.

Nous reportons deux cas de CFTD présentant des images histologiques tout à fait similaires. Le premier cas est celui d'une enfant sans antécédents familiaux, présentant une hypotonie majeure à la naissance, des troubles de la déglutition ayant nécessité une gastrostomie jusqu'à l'âge de 30 mois et des difficultés respiratoires nécessitant une ventilation nocturne depuis l'âge de 18 mois. L'évolution est plutôt favorable sur le plan musculaire, l'enfant ayant acquis la marche à 33 mois. Une néomutation a été identifiée dans le gène *ACTA1*.

Le deuxième cas est celui d'une patiente actuellement âgée de 32 ans, présentant depuis la petite enfance une amyotrophie généralisée, des troubles de la déglutition, une dysmorphie faciale, une cyphoscoliose et des problèmes respiratoires ayant nécessité la mise en place d'une ventilation nocturne à l'âge de 19 ans. Son état général se dégrade progressivement. Une néomutation a été identifiée dans le gène *TPM3*. Le gène *TPM3* est le troisième gène impliqué dans les myopathies congénitales à disproportion de fibres.