



**Protocole National de
Diagnostic et de Soins
(PNDS)
Myopathies reliées au
collagène VI**

**Centre de Référence des maladies neuromusculaires
Nord / Est / Ile-de-France**

Sommaire

<i>Synthèse à destination des médecins traitants</i>	6
Informations utiles	8
1. <i>Objectif</i>	10
2. <i>Méthode</i>	10
3. <i>Introduction : Les myopathies liées au collagène VI</i>	10
4. <i>Physiopathologie</i>	12
5. <i>Manifestations cliniques</i>	13
a. Formes sévères congénitales	13
i. Manifestations musculaires	13
ii. Rétractions, scoliose, rigid spine	14
b. Myopathie de Bethlem, formes intermédiaires et autres phénotypes (myopathie des ceintures, myosclérose)	15
c. Atteinte respiratoire	17
i. Histoire naturelle de l'atteinte respiratoire	17
ii. Caractéristiques, atteinte diaphragmatique	18
iii. Complications : pneumothorax et autres	19
d. Phénotype cutané	20
6. <i>Diagnostic différentiel</i>	20
a. L'arthrogrypose	21
b. Les myopathies rétractiles	22
i. Dystrophies musculaires congénitales	22
ii. Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD)	24
c. Autres myopathies	24
d. Les Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)	25
e. Aux confins des myopathies et des maladies du tissu élastique	25
f. Maladies neuromusculaires non myopathiques associées à l'hyperlaxité	26
7. <i>Diagnostic</i>	26
a. Evaluation clinique initiale	26

b.	Imagerie.....	28
i.	Musculaire.....	28
ii.	Imagerie rachis, thorax.....	30
c.	Biopsie musculaire.....	31
d.	Biopsie cutanée.....	34
e.	Diagnostic moléculaire.....	35
i.	Corrélation génotype/phénotype :.....	38
ii.	Phénotype selon le type de mutation :.....	39
iii.	Variabilité intrafamiliale :.....	40
8.	<i>Prise en charge thérapeutique.....</i>	41
a.	Objectifs.....	41
b.	Professionnels impliqués.....	42
c.	Suivi sur le plan neurologique et neuromusculaire.....	42
d.	Prise en charge pneumologique.....	43
i.	Ventilation.....	43
ii.	Impact de la prise en charge orthopédique sur la respiration.....	45
iii.	Prise en charge des complications (pneumothorax).....	45
e.	Prise en charge sur le plan de la rééducation.....	46
i.	Bilan fonctionnel.....	46
ii.	Bilan et prise en charge en ergothérapie.....	48
iv.	Prise en charge rééducative.....	53
f.	Prise en charge orthopédique.....	55
i.	Déformations rachidiennes.....	55
ii.	Les rétractions.....	59
iii.	Les suites post-opératoires.....	62
g.	Nutrition.....	64
i.	Indications des suppléments, gastrostomie.....	64
ii.	Problématique de la prise de poids et son impact fonctionnel.....	65
iii.	Problématique des rétractions de la mâchoire.....	65
h.	Aspects esthétiques/dermatologiques : cicatrices chéloïdes.....	65
i.	Démographie.....	66
ii.	Facteurs de risque.....	66
iii.	Traitement.....	66

9. Conseil génétique.....	69
a. Génétique et mode de transmission :	70
b. Diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire	72
10. Aspects psychologiques	74
a. Concernant l'adulte :	74
b. Concernant l'enfant :	75
c. Transition de la consultation enfant à la consultation adulte	76
d. Points essentiels des recommandations sur le plan psychologique:.....	77
11. Prestations sociales	79
Les différentes cartes utiles et nécessaires au quotidien du patient sont :	82
• La Carte mobilité Inclusion, mention priorité (incapacité inférieure à 80 % et position debout pénible),	82
• La Carte mobilité Inclusion, mention invalidité (taux d'incapacité permanente d'au moins de 80 %), avec parfois la mention "besoin d'accompagnement"),	82
• La carte mobilité inclusion, mention stationnement, toutes délivrées pour une durée d'un à dix ans ou à titre permanent.	82
12. Stratégie thérapeutique du futur et perspectives	82
a. Thérapie génique.....	82
i. Les différentes approches de thérapie génique	83
b. La thérapie cellulaire	84
c. Autres approches	85
i. Correction des altérations morphologiques.	85
ii. Approche nutritionnelle.....	87
iii. Approches spécifiques des mutations non-sens.....	88
13. Annexes	89
a. Prise en charge en ergothérapie.....	89
b. Associations et sites web utiles	91
c. Liste des rédacteurs	91
d. Comité de relecture	92

Synthèse à destination des médecins traitants

Les myopathies liées au déficit en collagène VI (COL6-related myopathies ou COL6-RM) représentent un groupe de myopathies dont l'expression clinique s'étend des formes sévères et précoces débutant dans l'enfance (dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich, UCMD) aux formes plus modérées (myopathie de Bethlem, BM), en passant par des formes « intermédiaires ». La prévalence précise n'est pas connue mais les myopathies COL6-RM comptent parmi les myopathies des ceintures les plus fréquentes. Ces myopathies sont dues à des anomalies de l'expression du collagène de type VI (COLVI), une protéine clé de la matrice extracellulaire (MEC) formée par l'assemblage de 3 chaînes ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$), codées par trois gènes différents : *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3*. Chez l'homme, la chaîne $\alpha 3$ peut être remplacée par une chaîne $\alpha 5$ ou $\alpha 6$, codée par les gènes *COL6A5* et *COL6A6*. Ainsi les microfibrilles de COLVI peuvent être composées d'une combinaison de chaîne suivantes soit: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 6$ ou encore $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 5$ et ces combinaisons peuvent s'associer dans des microfibrilles mixtes. A ce jour, aucune mutation des gènes *COL6A5* et *COL6A6* n'a été rapportée associée aux myopathies COLVI, mais des variants ont été identifiés dans différents phénotypes (cancer du poumon, dermatite atopique, prurigo, rétinite pigmentaire...).

Transmises selon un mode autosomique récessif ou dominant, les mutations d'un de ces 3 gènes, *COL6A1*, *COL6A2* ou *COL6A3*, entraînent soit une perte de fonction, soit un effet dominant-négatif.

Les premiers symptômes sont parfois observés dès la naissance ou la petite enfance (hypotonie néonatale, retard du développement moteur) mais peuvent aussi n'apparaître qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte dans les formes moins sévères.

Le tableau clinique se caractérise par une faiblesse à prédominance proximale et axiale, des rétractions articulaires et du rachis, associées à une hyperlaxité distale et des anomalies cutanées caractéristiques (*i.e.* peau granuleuse, cicatrices chéloïdes). La présence et l'évolution des rétractions articulaires sont très caractéristiques. Les localisations des rétractions sont diffuses et très progressives pour la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (épaules, coudes, poignets, hanches, genoux et chevilles), tandis que dans les formes plus tardives (Bethlem, intermédiaires) elles peuvent parfois seulement être localisées aux fléchisseurs des doigts et des tendons d'Achille. Une hyperlaxité distale des articulations interphalangiennes proximales ou distales se mêlent aux rétractions notamment au début de la maladie.

D'autres manifestations orthopédiques sont la rigidité spinale, qui évolue chez les enfants les plus sévèrement atteints vers une scoliose (typiquement en cyphose), et les déformations des pieds (plats chez l'enfant, creux dans l'évolution chez l'adulte). Une insuffisance respiratoire de sévérité variable est également associée au tableau. Concernant l'évolution, dans les formes sévères infantiles, la progression de la faiblesse musculaire et des rétractions entraîne un arrêt de développement moteur (absence

d'acquisition de la marche) ou une perte de la marche avant l'âge adulte. La marche est souvent préservée à l'âge adulte pour les patients ayant des formes moins sévères (phénotype Bethlem) mais à partir de l'âge de 40 ans, on assiste progressivement à un déclin de la fonction motrice et des capacités fonctionnelles. L'évolution respiratoire est parallèle à l'évolution motrice et orthopédique. Les rétractions intercostales conduisent à un enraidissement de la cage thoracique avec une insuffisance respiratoire restrictive progressive constante chez l'enfant. De plus, tous les patients présentent une fatigabilité du diaphragme, avec un risque accru de défaillance respiratoire lors des infections ou des interventions nécessitant une sédation ou anesthésie.

Le diagnostic repose sur le phénotype clinique, notamment l'examen neuromusculaire et cutané, et les examens complémentaires, tels que l'imagerie musculaire montrant une atrophie graisseuse siégeant à la périphérie des muscles, très évocatrice de la pathologie. Les études génétiques permettent de confirmer le diagnostic. Actuellement, les gènes *COL6A1-3* sont inclus dans différents panels de gènes, permettant le diagnostic moléculaire *via* le séquençage haut débit (SHD, ou NGS pour next-generation sequencing). Néanmoins, le diagnostic des COL6-RM reste un défi, notamment lorsque des variants de signification incertaine sont identifiés. Leur interprétation reste compliquée, même après une étude de la ségrégation familiale, et nécessite fréquemment une confrontation clinico-biologique, voire des analyses complémentaires réalisées en collaboration avec des équipes de recherche comme l'analyse de la sécrétion du collagène VI par des techniques d'immunomarquage sur cultures de fibroblastes primaires obtenus à partir d'une biopsie cutanée.

La prise en charge pluri-disciplinaire devrait être coordonnée par un neurologue ou neuropédiatre, spécialiste des maladies neuromusculaires, idéalement dans le cadre d'un centre de référence ou de compétence de la filière FILNEMUS, et comporte plusieurs objectifs :

- 1) Surveiller l'atteinte musculaire et orthopédique (flessum des hanches et des genoux, flessum des coudes, rétractions des poignets et des doigts, déformités des pieds, scoliose), afin de mettre en place une prise en charge rééducative (kinésithérapie, ergothérapie, balnéothérapie), orthopédique (attelles, corset) et éventuellement chirurgicale, qui permettra de prévenir, ralentir, stabiliser ou traiter les complications (scoliose, rétractions, difficultés manuelles). Ces traitements visent à optimiser les capacités fonctionnelles, tout en essayant de préserver l'autonomie du patient et de réduire au maximum l'impact sur la vie personnelle, scolaire et/ou professionnelle, améliorant ainsi la qualité de vie
- 2) Surveiller annuellement les capacités respiratoires diurnes (fonction respiratoire par spirométrie, gaz de sang si la fonction est diminuée) et nocturnes (oxycapnographie, polysomnographie) afin de détecter précocement le besoin d'un support ventilatoire. Chez l'enfant, l'enraidissement de la cage thoracique est traité par des appareils d'hyperinsufflation (alpha 300®) qui permettent d'optimiser la croissance thoraco-pulmonaire dans les premières années de la vie. En cas de décompensation respiratoire, les techniques de désencombrement pulmonaire (assistance de toux, percussionnaire) sont indispensables, ainsi que le traitement précoce des infections.

- 3) Surveillance et prise en charge nutritionnelle (dénutrition chez les patients avec atteinte respiratoire sévère, obésité après la perte de la marche)

Cette prise en charge s'effectue en lien avec les professionnels médicaux et paramédicaux impliqués dans le parcours de soins : médecin traitant, neurologue ou neuropédiatre, médecin rééducateur, ergothérapeute, pneumologue, chirurgien orthopédique, réanimateur, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, assistant social.

Informations utiles

Centre de Référence des maladies neuromusculaires:

Coordonnatrice: Dr Tanya STOJKOVIC.

Centre de Référence « Nord-Est-Ile de France ».

Service de neuromyologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP.

47-83 boulevard de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

Tel: +33 (0)1 421637 76

Fax: +33 (0)1 42 16 37 93

Email : tanya.stojkovic@aphp.fr

Filière maladie rare : FILNEMUS

<http://www.filnemus.fr>

Centre de coordination :

Pr Sharam Attarian

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Service de Neurologie

Hôpital de La Timone

264 rue Saint Pierre - 13005 Marseille

Téléphone: 04 91 38 73 68

Email : FiliereFILNEMUS@ap-hm.fr

Associations de patients

- Association Française des Myopathies (AFM) -Telethon : <https://www.afm-telethon.fr/>

- Association internationale CureCMD : <https://www.curecmd.org/collagen-vi-ullrich-bethlem>
- Muscular Dystrophy Association : MDA.org
- Global Registry for COL6-related dystrophies : Home - Global COL6 Patient Registry (collagen6.org)

1. Objectif

Le présent protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a pour objectif de décrire aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins des patients atteints de myopathies liées au collagène de type VI (COLVI).

Ce PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge globale et essentielle de la maladie. Cependant, il ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

2. Méthode

Le PNDS des myopathies liées au collagène VI a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en octobre 2012. Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

3. Introduction : Les myopathies liées au collagène VI

Les myopathies avec déficit en collagène VI (COL6-related myopathies ou COL6-RM), représentent un groupe de myopathies dont l'expression clinique s'étend de formes sévères et précoces de l'enfance telles que la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (UCMD) aux formes plus modérées telles que la myopathie de Bethlem (BM), en passant par des formes dites « intermédiaires ». UCMD et BM sont considérés comme les extrêmes d'une même entité. La prévalence précise n'est pas connue mais les COL6-RM se trouvent parmi les maladies musculaires primaires les plus fréquentes. La prévalence a été estimée entre 0.13 (UCMD) et 0.77 (BM) pour 100.000 dans la population britannique.

Ces myopathies sont causées par des anomalies de l'expression du collagène VI, une protéine clé de la matrice extracellulaire (MEC) formant un réseau de microfibrilles composées d'hétérotrimères de 3 chaînes ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$), codées par trois gènes:

COL6A1, *COL6A2* et *COL6A3*. La chaîne $\alpha 3$ peut être remplacée par $\alpha 5$ ou $\alpha 6$ chez l'humain. Il existe des microfibrilles hybrides du COLVI avec des tétramères $\alpha 123$ et des tétramères $\alpha 125$ ou $\alpha 126$. Transmises selon un mode autosomique récessif ou dominant, ces mutations entraînent soit une perte de fonction soit un effet dominant-négatif.

De nos jours, le diagnostic repose sur le phénotype clinique, l'IRM musculaire, la biopsie de peau ou la biopsie musculaire, ces deux dernières étant plutôt des examens de seconde intention. Le tableau clinique se caractérise par une faiblesse à prédominance proximale et axiale, des rétractions articulaires et du rachis, associées à une hyperlaxité distale et des anomalies cutanées caractéristiques (*i.e.* peau granuleuse, cicatrices chéloïdes). La présence et le profil évolutif des rétractions articulaires sont très caractéristiques. L'imagerie musculaire a une place de premier plan pour orienter le diagnostic car elle permet de détecter des signes très particuliers et assez spécifiques de ces myopathies chez un nombre important de patients et distinguer cette myopathie d'autres entités cliniquement similaires. L'IRM musculaire est préférable au scanner par l'absence de radiation et un meilleur contraste et montre chez les cas plus évolués ou sévères une involution graisseuse en bandes, qui débute à la périphérie des muscles pour montrer un aspect « tigre » (*i.e.* vaste externe d'aspect de gâteau enroulé). Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique des trois gènes par séquençage haut débit sur l'ADN génomique extrait des leucocytes circulants. Dans certains cas il peut être complété (1) par une étude d'expression du collagène VI dans des cultures de fibroblastes primaires isolés à partir d'une biopsie de peau qui permet de mettre en évidence un déficit total ou partiel de sécrétion du COLVI, souvent associé à une rétention intracellulaire; ou (2) par une étude des ARN messagers issus de fibroblastes voire de muscle.

Actuellement, il n'y a pas de traitement spécifique et la prise en charge pluridisciplinaire est d'une importance capitale car le pronostic dépend en grande partie de l'évolutivité de la faiblesse motrice et de la prise en charge des complications orthopédiques et respiratoires.

4. Physiopathologie

Le collagène VI est exprimé dans de nombreux tissus et organes (muscle, peau, tendon, jonction myotendineuse, cartilage, os, disques intervertébraux, cristallin, organes internes, cerveau, vaisseaux sanguins). Ce patron d'expression peut expliquer certaines atteintes cliniques (peau, rétractions), et justifie de considérer les COL6-RM comme des maladies du muscle et du tissu conjonctif. Dans le muscle strié, différents types cellulaires secrètent le COLVI dans le stroma (la MEC) : les fibroblastes interstitiels, les FAPs (progéniteurs fibro-adipogéniques), les macrophages, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les péricytes et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Depuis la fin des années 90, différents modèles animaux ont été développés et ont notamment permis de mettre en évidence des altérations intracellulaires secondaires au déficit en COLVI pouvant, en partie, expliquer la dysfonction musculaire. En effet, dans le modèle knock-out pour le gène *Col6a1*, un dérèglement du processus d'autophagie a été mis en évidence et serait responsable d'une augmentation de la mort cellulaire par apoptose et des anomalies de la fonction mitochondriale. Certaines de ces anomalies ont été confirmées dans des prélèvements de patients (cultures de fibroblastes cutanés ou cryosections de biopsies musculaires), mais de façon assez hétérogène, indiquant que ces anomalies ne sont pas des mécanismes pathologiques majeurs sous-jacents. Les anomalies mitochondriales décrites ont aussi été liées à la production anormale d'espèces réactives oxygénées (ou ROS pour reactive oxygen species) produites par les monoamine oxydases (MAOs), entraînant un stress oxydant. En effet, dans le muscle squelettique du modèle murin *Col6a1*^{-/-} l'accumulation excessive de ROS cause des modifications de l'oxydation de protéines myofibrillaires et la mort cellulaire. L'ensemble de ces données indique une altération de l'homéostasie des myofibrilles secondaire au déficit en COLVI dans la myomatrice, mais le lien direct reste à ce jour assez mal compris.

Différentes études de transcriptomique et protéomique sur des cellules ou tissus issus de ces modèles animaux ou de patients ont aussi révélé des dérégulations de gènes impliqués dans des processus variés : composition de la MEC, réponse inflammatoire, prolifération cellulaire, régulation transcriptionnelle, métabolisme, mécanotransduction, communication et adhésion cellulaire. Une perturbation de la capacité de régénération du muscle squelettique a aussi été rapportée, en lien avec une diminution du renouvellement des cellules satellites dont la rigidité membranaire serait modifiée en

l'absence de COLVI [24]. L'horloge biologique semble aussi altérée dans le muscle déficient en COLVI, et la dérégulation de l'expression du gène *CLOCK* pourrait être liée aux anomalies d'autophagie et des mitochondries. Tout récemment une étude américaine a rapporté une dérégulation importante de la voie du TGFβ à partir du transcriptome de biopsies musculaires de patients COL6-RM, stratifiées en fonction de critères histologiques (*e.g.* taille des fibres, degré de fibrose).

5. Manifestations cliniques

Classiquement, deux grands phénotypes ont été associés aux mutations du collagène VI :

- 1) une forme sévère de l'enfant dénommée **dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich**
- 2) une forme plus modérée associée à des rétractions proéminentes, dénommée **myopathie de Bethlem**

Néanmoins, les myopathies liées au collagène VI ont un spectre clinique très large ; comprenant des formes pauci-symptomatiques, des formes intermédiaires, à la frontière des UCMD et BM, des formes de type « dystrophie musculaire des ceintures » avec des rétractions très limitées voir absentes ainsi que des phénotypes où les rétractions sont au premier plan sans une faiblesse motrice majeure, appelées les myoscléroses. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque ni du système nerveux central.

a. Formes sévères congénitales

i. Manifestations musculaires

Le syndrome clinique décrit par Otto Ullrich en 1930 représente la forme la plus sévère actuellement connue de collagénopathie du muscle squelettique. Il s'agit de la forme la plus fréquente de DMC en Europe avec une fréquence autour de 20% parmi l'ensemble des DMC, et la 2^{ème}, après la DMC de Fukuyama, au Japon. La présentation clinique classique ou myopathie scléro-atonique peut être résumée par une hyperlaxité articulaire distale contrastant avec la présence de rétractions des articulations proximales et axiales, souvent précoces et surtout évolutives. L'hypotonie et les rétractions peuvent être présentes dès la naissance, responsables de torticolis, luxation de hanche ou cyphose congénitale. Le plus souvent, il existe un décalage postural avec une hypotonie

qui apparaît au cours de la première année de vie. L'hyperlaxité ligamentaire touche principalement les articulations distales (poignets et interphalangiennes) et les chevilles avec protrusion calcanéenne. L'hyperlaxité touche également la peau et il existe également une hyperkératose associée à une folliculite superficielle et des cicatrices chéloïdes apparaissant au cours des années. Il n'est pas rare que l'importance de l'hyperlaxité articulaire et cutanée au cours des deux premières années oriente vers un syndrome d'Ehlers-Danlos. L'évolution est marquée par la progression inéluctable des rétractions axiales et proximales responsable d'une perte progressive d'autonomie, d'un enraidissement du rachis avec cyphose et scoliose évolutive très souvent chirurgicale, de troubles orthodontiques et surtout de l'apparition d'une insuffisance respiratoire restrictive sévère et évolutive en particulier au cours de la deuxième décennie nécessitant une ventilation non invasive. En fonction du développement moteur maximum atteint, il a été proposé de distinguer 3 groupes de gravité croissante :

- 1) les patients qui n'acquièrent pas la marche (sévéres précoces);
- 2) ceux qui acquièrent la marche puis présenteront une perte progressive de la locomotion (modérés progressifs),
- 3) ceux qui conserveront une marche autonome au-delà de l'âge pédiatrique et pendant l'âge adulte (forme moins sévère et stable, dans le continuum avec la myopathie de Bethlem)

La forme la plus fréquente d'UCMD est la deuxième, dans laquelle les enfants acquièrent la marche tardivement mais vont la perdre au cours de la première décennie ou à l'adolescence. Un certain nombre de patients présentent un morphotype particulier avec un visage arrondi, des oreilles décollées, un affaissement des paupières inférieures. L'âge de perte de la marche est variable : entre 4 et 15 ans dans les cas sévéres mais cela peut survenir à l'âge adulte dans les formes moins graves et en continuum avec les phénotypes intermédiaires ou les formes Bethlem.

ii. Rétractions, scoliose, rigid spine

L'UCMD partage des caractéristiques évolutives avec d'autres DMCs et myopathies rétractiles, en particulier le développement de rétractions articulaires diffuses dès les premiers mois ou années de vie, avec une progression typiquement centrifuge (plus importantes dans les ceintures scapulaire et pelvienne, puis en proximale et en distal).

Les localisations les plus typiques sont les adducteurs au niveau des hanches et les coudes et les genoux (en proximal) et des chevilles et doigts (en distal) au niveau des membres. Les phénomènes rétractiles rachidiens au niveau de l'axe provoquent dans tous les cas un enraidissement très précoce de la colonne (rigid spine), typiquement accompagné d'une cyphose dorsale. Chez plus de la moitié des enfants, la cyphose est associée à une rotation scoliothique. La cypho-scoliose est précoce, surtout chez les enfants sans acquisition de la marche ou pendant la période de perte de cette fonction (moyenne de début: 6 ans). Une prise en charge orthopédique intensive et spécifique est nécessaire en raison de l'enraidissement très progressif et de l'insuffisance respiratoire associés, nécessitant une stabilisation par des techniques chirurgicales avant l'âge adulte. La maîtrise de la position assise est perturbée par la bascule fréquente du bassin. L'UCMD est aussi associée à un déficit des fléchisseurs du cou qui conduit à un enraidissement progressif de la colonne cervicale en hyperextension, ce qui peut provoquer une gêne fonctionnelle sévère et nécessiter un traitement chirurgical spécifique pour permettre au patient de garder un regard horizontal en position assise. Les risques chirurgicaux pour ces patients sont principalement respiratoires, avec une atteinte restrictive, un déficit diaphragmatique et une intubation très difficile (devant être faite souvent sous fibroscope) en raison de la raideur de la nuque mais aussi des rétractions des articulations temporomandibulaires qui diminuent l'ouverture de la cavité orale.

b. Myopathie de Bethlem, formes intermédiaires et autres phénotypes (myopathie des ceintures, myosclérose)

La myopathie de Bethlem est le phénotype le moins sévère du spectre de ce groupe de myopathies. C'est typiquement une forme peu progressive, ambulatoire, avec des raideurs spinale et articulaire (coudes, chevilles, doigts). L'âge de début est variable mais certains patients peuvent présenter des symptômes depuis la naissance ou la petite enfance et partager avec l'UCMD des antécédents de dysplasie congénitale de hanches, de torticolis, ou un retard du développement moteur, des difficultés pour courir ou faire du sport, des rétractions, une marche sur la pointe des pieds ou une faiblesse proximale. Mais ces complications rachidiennes, respiratoires et articulaires restent moins sévères que chez les patients UCMD. Les premiers symptômes peuvent aussi survenir à l'adolescence ou à l'âge adulte dans les formes moins sévères. Par ailleurs, les premiers

signes peuvent passer inaperçus et le diagnostic n'est évoqué à l'âge adulte qu'en raison de la progression de la maladie, notamment au-delà de l'âge de 40 ans, lorsque les patients développent une atteinte motrice et des rétractions de plus en plus marquées.

Il existe en général un déficit moteur de sévérité variable à prédominance proximale sur les groupes musculaires extenseurs par rapport aux fléchisseurs.

La présence et l'aggravation des rétractions articulaires sont très caractéristiques. Les plus typiques sont les rétractions des fléchisseurs des doigts mais le tableau rétractile est souvent généralisé. On constate aussi des rétractions des poignets, des coudes, des hanches, des genoux ou des tendons d'Achilles. Une hyperlaxité distale des articulations, notamment au niveau des inter-phalangiennes proximales ou distales, peut être associée aux rétractions notamment au début de la maladie. Au fil des années, les rétractions s'aggravent cachant cliniquement l'hyperlaxité initiale. D'autres manifestations orthopédiques comme la scoliose, la rigidité spinale ou les *pes cavus* sont souvent présentes.

La marche est fréquemment préservée à l'âge adulte. Néanmoins, il y a progressivement un déclin de la fonction motrice et des capacités fonctionnelles à compter de l'âge de 40 ans, nécessitant l'usage d'aides techniques pour les déplacements, la locomotion : cannes, déambulateur ou fauteuil roulant. Une étude sur une cohorte de 35 patients présentant une myopathie de Bethlem a montré que, même si l'évolution reste lentement progressive dans la plupart des cas avec une majorité qui reste ambulante, 47 % ont recours à une canne à partir de l'âge de 40 ans, et 3% des plus de 59 ans perdent la marche. Une étude récente compilant des données motrices, pulmonaires et fonctionnelles parmi 119 patients a montré que 73.3% des patients présentaient des formes sévères (UCMD), tandis que 22,8 % avaient des formes intermédiaires. Tous les patients atteints de la myopathie de Bethlem dans cette série restaient ambulants. L'âge de perte de la marche est également variable : entre 4 et 15 ans dans les cas sévères mais cela peut survenir à l'âge adulte dans les formes moins graves et notamment pour les phénotypes intermédiaires ou les formes Bethlem.

La fonction cardiaque est préservée et l'atteinte respiratoire est en général moins importante que pour les formes sévères telles que les UCMD. L'atteinte respiratoire peut survenir à l'âge adulte, en général à partir de la quatrième ou cinquième décennie et nécessite occasionnellement la mise en place d'une ventilation non-invasive. La surveillance respiratoire est donc systématique et annuelle chez ces patients comme pour d'autres pathologies musculaires, l'interrogatoire permettra de détecter des signes

d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil motivant une oxymétrie nocturne ou une polysomnographie (voir chapitre sur l'atteinte respiratoire).

Il existe également des phénotypes dominés par la présence de rétractions au premier plan qu'on appelle « myosclérose ». Ces formes cliniques rétractiles associées à un déficit musculaire au second plan ont été liées à certaines mutations récessives du gène *COL6A2*. Les patients présentent dès le début un tableau marqué par la présence de rétractions sévères et progressives de multiples articulations : chevilles, genoux, coudes, doigts (fléchisseurs) mais aussi épaules, au niveau cervical et d'ouverture de la bouche par atteinte des masséters. Les muscles sont indurés avec une consistance plus ferme comparable à la consistance du bois. Les biopsies de ces patients révélaient une fibrose sévère avec une réduction en collagène VI et une déficience complète autour des capillaires intramusculaires.

A l'opposée du phénotype « myosclérose » il existe une présentation de type myopathie des ceintures (LGMD) décrites initialement en lien avec certaines mutations dominantes des gènes *COL6A1* et *COL6A2*. Dans cette dernière forme, les faiblesses proximales des ceintures scapulaire et pelvienne sont au premier plan, avec absence ou présence de très discrètes rétractions. Néanmoins, les mêmes mutations, y compris dans la même famille, peuvent conduire à des formes LGMD et des formes rétractiles de type Bethlem. Il est donc important de considérer les myopathies reliées au collagène VI dans le diagnostic différentiel des tableaux de myopathie congénitale ou des dystrophies des ceintures.

Il faut souligner également une variabilité des phénotypes intrafamiliaux remarquable, concernant le degré de sévérité de la maladie mais aussi les différents phénotypes qui coexistent dans une même famille (allant des formes peu sévères type Bethlem jusqu'aux phénotypes de myosclérose).

c. Atteinte respiratoire

i. Histoire naturelle de l'atteinte respiratoire

Les déficits en collagène VI se caractérisent par une atteinte respiratoire dont la sévérité est variable suivant le type de myopathie. Une série internationale s'intéressant à

l'histoire naturelle respiratoire de 211 patients déficitaires en collagène VI montre une relation significative entre la sévérité de l'atteinte de la capacité vitale et le type de myopathie. Les atteintes respiratoires les plus sévères touchent les formes UCMD alors que les myopathies Bethlem s'accompagnent d'atteintes respiratoires beaucoup plus modérées et les formes intermédiaires présentant un phénotype respiratoire également intermédiaire.

Dans les UCMD, une insuffisance respiratoire restrictive progressive et sévère s'installe dans l'enfance et nécessite le recours à une ventilation non invasive en moyenne à l'âge de 11 ans alors que la capacité vitale (CV) est en moyenne à 34% de la valeur prédite. En l'absence de prise en charge symptomatique par ventilation mécanique, l'évolution peut être fatale en raison d'épisodes d'insuffisance respiratoire aigüe.

Dans la forme plus modérée des myopathies de Bethlem, des atteintes respiratoires ont été décrites mais elles sont de survenue tardive, pouvant se développer à l'âge adulte. Elles peuvent évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique restrictive nécessitant une ventilation mécanique, mais les atteintes respiratoires sévères sont peu fréquentes et surviennent tardivement au cours de l'évolution. Ainsi sur une cohorte rétrospective de 43 individus, seuls 7 patients (16%) présentaient une diminution de la capacité vitale inférieure à 70 % de la valeur prédite. Une deuxième étude rétrospective colligeant les données de 43 patients Bethlem ne trouve pas de relation significative entre l'âge et l'évolution de la CV, un seul patient (2%) ayant nécessité une ventilation nocturne.

ii. Caractéristiques, atteinte diaphragmatique

L'atteinte respiratoire des formes sévères est caractérisée par une atteinte diaphragmatique pouvant s'accompagner d'une fatigue respiratoire. La sévérité de l'atteinte diaphragmatique se traduit par une respiration paradoxale et une utilisation des muscles inspiratoires accessoires observées au cours des explorations et une diminution significative de la capacité vitale à l'examen clinique en position allongée à 0°. L'atteinte semble évolutive avec une dégradation de la CV évaluée en moyenne entre 2.6 % et 3.3 % par an de la valeur prédite de la capacité vitale dans des populations mixtes pédiatriques et de jeunes adultes. Cependant, il semble que la vitesse de dégradation de la fonction respiratoire soit plus importante au cours de la première décennie. Ainsi, Nadeau et al décrivent une diminution de la capacité vitale de $6.6 \pm 1.9\%$ /an de 6 à 10 ans qui passe à $0.4 \pm 3\%$ /an de 11 à 15 ans. L'association d'une scoliose contribue à majorer la sévérité de l'atteinte respiratoire en ajoutant une part

pariétale à l'atteinte musculaire respiratoire. La survenue de la scoliose précède la perte de la marche chez les patients ambulants.

iii. Complications: pneumothorax et autres

Récemment, il faut noter la description de plusieurs cas de pneumothorax survenus chez des patients porteurs d'un déficit en collagène VI qui pourrait constituer une complication spécifique liée à la maladie. Un article compilant 5 patients au diagnostic confirmé a identifié deux sous-groupes : 1) les patients pédiatriques ayant un épisode unique de pneumothorax dans la période néo-natale après l'accouchement par voie vaginale ou dans l'enfance associé à la chirurgie d'arthrodèse ; 2) les patients adultes ayant des épisodes de pneumothorax à répétition, nécessitant une symphyse des feuillets pleuraux. Dans la plupart des cas décrits jusqu'à présent, les cliniciens ont attribué le pneumothorax à des facteurs externes, comme l'accouchement par voie basse, les procédures médicales (chirurgie, insertion des cathéters, ventilation) ou des traumatismes. Dans les deux cas adultes, le scanner thoracique a montré des anomalies à type de blebs et de bulle au niveau du parenchyme pulmonaire.

Du point de vue physiopathologique, le collagène VI est un composant structurel de la matrice extracellulaire pulmonaire et joue un rôle dans l'embryogenèse pulmonaire et dans le maintien du parenchyme pulmonaire. Le collagène VI est présent dans les parois des bronches et des bronchioles et des vaisseaux pulmonaires et il est impliqué dans le maintien de la connexion entre la matrice extracellulaire et la membrane basale. Des mutations du gène COL6A5 sont associées au risque de bronchodysplasie pulmonaire, maladie pulmonaire chronique séquellaire des anciens prématurés.

L'impact des mutations COL6A1-3 sur le parenchyme pulmonaire n'est pas clairement établi mais les descriptions cliniques de pneumothorax incitent à poursuivre les explorations pour déterminer s'il existe une plus grande susceptibilité à la survenue des pneumothorax spontanés et induits par barotraumatisme dans les déficits en collagène 6. Cette confirmation serait susceptible d'influencer les modalités de la prise en charge respiratoire, en particulier une surveillance proche au cours de l'utilisation de la ventilation mécanique afin de limiter les risques de complication barotraumatique.

d. Phénotype cutané

Le phénotype cutané associé aux myopathies liées au collagène VI est très caractéristique et doit faire suspecter le diagnostic. Il est marqué par la présence d'une kératose pilaire notamment sur la surface d'extension des bras avec un aspect de peau granuleuse. Il existe parfois une texture veloutée de la paume des mains et de la plante des pieds. Les patients développent également des cicatrices hypertrophiques et souvent des chéloïdes, ce qui doit être pris en compte lors des interventions chirurgicales (voir chapitre traitement et prévention des chéloïdes). Ces anomalies cutanées ne sont pas spécifiques des myopathies liées au collagène VI, mais la présence de ces signes cutanés associée à des rétractions et/ou à un phénotype musculaire compatible doit faire évoquer le diagnostic.

6. Diagnostic différentiel

Les rétractions articulaires et rachidiennes font souvent partie des phénotypes des maladies neuromusculaires, en particulier des dystrophies musculaires, et sont causées par différents processus affectant le muscle et/ou les fascias, comme une fibrose progressive (Figure 1). Elles doivent être distinguées des malformations articulaires dues à l'immobilité fœtale (arthrogryposes), des problèmes ostéoarticulaires primaires, tels que les malformations du développement osseux, les dislocations, les fractures ou les différentes affections rhumatologiques.

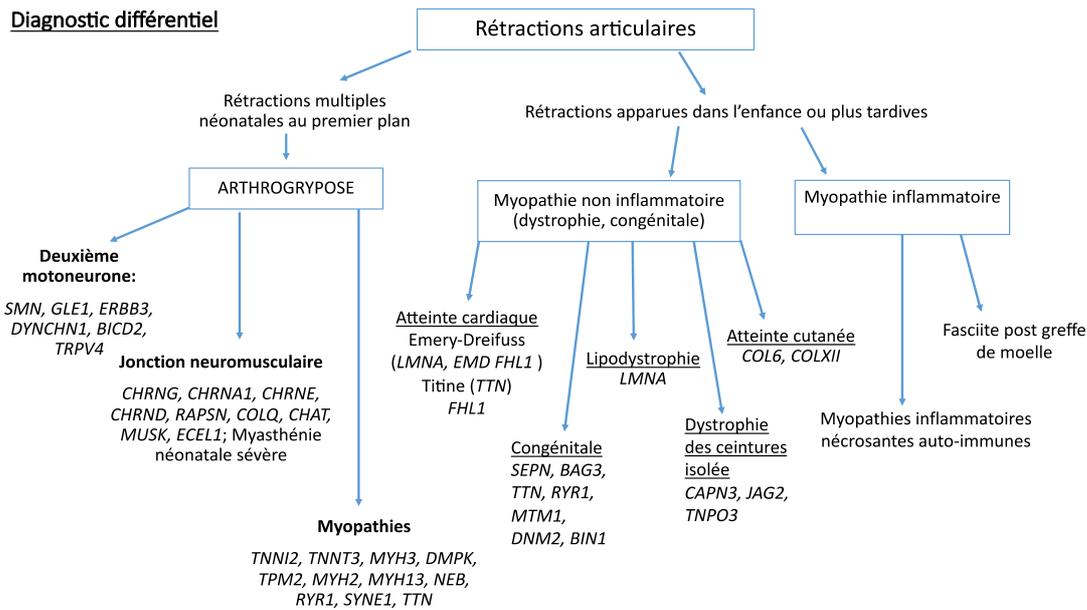


Figure 1. Diagnostic différentiel des maladies associant des rétractions articulaires.

Concernant les maladies neuromusculaires, les rétractions peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître plus tardivement comme conséquence du déficit musculaire et de l'immobilité postnatale. Deux grands groupes de diagnostic différentiel se dégagent :

a. L'arthrogrypose

Il s'agit de déformations articulaires véritables, plutôt que de « rétractions », avec un mauvais développement des espaces articulaires, des structures ostéocartilagineuses. Il y a parfois disparition des plis cutanés ou remplacement par des ptérygiums. Les anomalies arthrogryposiques des articulations présentes dès la naissance, sont souvent multiples et symétriques et peuvent être localisées de façon multiple (arthrogrypose congénitale multiplex) ou en revanche dans des localisations privilégiées (arthrogryposes distales). L'existence de pieds bots, hanches en extension ou flexion fixée, malformations de mains, doigts, poignets, coudes ou genoux, en extension ou en flexion, fossettes articulaires, non progressives sont typiques de ces entités. Ces rétractions sont secondaires à une immobilité fœtale précoce dans le cours de la grossesse (premier trimestre). Dans ce cadre, plusieurs gènes de maladies neuromusculaires ont été décrits liés à des neuropathies motrices ou des atteintes motoneuronales (*GLE1, ERBB3, BICD2, PIP5K1C, TRPV4, SMN1*), à des nodopathies (*CNTNAP1, GLDN, ADCY6, LGI4*), à des atteintes de la jonction neuromusculaire (*CHRNG, CHRNA1, CHRNE, CHRND, RAPSN, COLQ, CHAT, MUSK, ECEL1*) ou à des

atteintes musculaires (*TNNI2*, *TNNT3*, *MYH3*, *DMPK*, *TPM2*, *MYH2*, *MYH13*, *NEB*, *RYR1*, *SYNE1*, *TTN*).

b. Les myopathies rétractiles

La présence de rétractions associées souvent à une rigidité rachidienne est associée à des phénotypes cliniques de dystrophies musculaires, en particulier celles avec début précoce (dystrophies musculaires congénitales (DMCs) qui sont dues à des mutations de différents gènes (*LAMA2*, *LMNA*, dystroglycanopathies). Le tableau clinique rétractile est aussi observé dans d'autres formes de myopathies congénitales (titinopathies) et myopathies progressives décrites plus récemment (*FHL1*). Certaines de ces myopathies progressives peuvent être différenciées des myopathies liées au COLVI par des atteintes associées du système nerveux central (mérosinopathies, dystroglycanopathies), ou des atteintes cardiaques (*LMNA*, *FHL1*, titinopathies).

i. Dystrophies musculaires congénitales

Laminopathies congénitales (gène LMNA)

La distribution des rétractions dans les dystrophies musculaires congénitales (DMC) liées aux mutations *LMNA* (LMNA-CMD) est différente des myopathies liées au COLVI. Elles prédominent au niveau axial et sont caractérisées par une rigidité spinale en lordose thoraco-lombaire (au lieu de cyphose dorsale pour les COLVI-RM) associée également à une faiblesse cervicale très importante (syndrome de la tête tombante) tandis que les rétractions aux coudes sont moins importantes dans les premières années d'évolution. Dans les myopathies liées au collagène VI, les rétractions articulaires sont très diffuses au niveau des extrémités et, typiquement, apparaissent simultanément au niveau des coudes et genoux, et plus tard au niveau des fléchisseurs des doigts et des poignets. De plus, le type de rétraction est différent entre les deux entités, avec disparition des rétractions des phalanges quand les poignets sont en flexion, et réapparition quand les poignets sont en extension. Par ailleurs, il n'existe pas d'hyperlaxité distale chez les patients atteints de laminopathies. La distribution de la faiblesse musculaire est également différente, avec un déficit moteur proximal des membres supérieurs et distal des membres inférieurs pour les laminopathies,

tandis que pour les UCMD la faiblesse est relativement diffuse. Par ailleurs, l'imagerie musculaire est aussi très utile pour le diagnostic différentiel entre les myopathies liées au collagène VI et les dystrophies d'Emery-Dreifuss. L'imagerie dans le cas de ces dernières montre une atteinte homogène dans les muscles, prédominant dans la loge postérieure des cuisses ainsi que des jambes tandis que l'atrophie et la dégénérescence graisseuse est hétérogène (« en bandes ») et prédomine dans les quadriceps et la loge antérieure dans les myopathies reliées au collagène VI. (cf. section 5.b). Par ailleurs, le phénotype dermatologique (i.e. chéloïdes, hyperkeratosis pilaris) est spécifique de ces dernières.

Les dystrophies congénitales avec atteinte du système nerveux central (mérosinopathies et dystroglycanopathies)

La DMC liée à un déficit en mérosine (gène *LAMA2*) et les alpha-dystroglycanopathies présentent souvent des anomalies cérébrales cliniques ou radiologiques et une augmentation nette des enzymes musculaires (CK) qui permettent de les différencier des COL6-RM.

- Mérosinopathies (gène *LAMA2*): Les myopathies liées au gène *LAMA2* sont un des diagnostics différentiels majeur des myopathies liées à *COL6* par les rétractions diffuses, parfois aussi associées à une hyperlaxité distale, mais le taux de CK en général supérieur à 1000 UI/L dans cette affection et l'atteinte du SNC permettent d'orienter le diagnostic. La déformation spinale est aussi fréquente mais plutôt en lordose thoracique comme dans les laminopathies. L'insuffisance respiratoire restrictive est aussi progressive, mais il n'y a pas d'atteinte du diaphragme. Malgré l'existence constante d'anomalies de signal de la substance blanche à l'IRM cérébrale dans les mérosinopathies, les patients n'ont pas d'atteinte cognitive habituellement. Néanmoins, ces patients peuvent présenter des crises épileptiques.
- Dystroglycanopathies: Il s'agit d'un groupe de myopathies très hétérogène génétiquement, avec plus de 20 gènes décrits, dont les

plus habituels sont *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP*, *FCMD*, *LARGE*...). Ces DMCs sont cliniquement très différentes des UCMD car, en plus d'avoir souvent un retard cognitif et des malformations cérébrales, les patients présentent une pseudohypertrophie des muscles et ne développent pas des rétractions précoces.

ii. Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD)

Les rétractions associées aux dystrophies musculaires des ceintures sont souvent localisées initialement aux tendons d'Achille et d'autres rétractions apparaissent et s'aggravent avec la progression de la maladie.

Plus rarement, des rétractions aux coudes ou une raideur axiale peuvent être présentes dès les phases initiales dans certaines dystrophies musculaires liées à des mutations dans les gènes de la calpaïne *CAPN3* (LGMD2A/LGMD R1 Calpain3-related) ou de la transportine 3 *TNPO3* (LGMD1F/LGMD D2 TNP03-related). Néanmoins, le taux de CK dans les LGMD R1 Calpain3-related est souvent très élevé (> 1000 UI/L), contrastant avec une normalité ou une faible élévation dans les myopathies liées au COLVI (en deçà de 1000 UI/L). Le pattern de l'imagerie musculaire est différent de celui des myopathies liées au collagène VI, bien que l'imagerie musculaire puisse parfois ressembler à celles des COLVI (cf chapitre imagerie).

c. Autres myopathies

La rigidité spinale avec des atteintes rétractiles des muscles paraspinaux peut être au premier plan dans certaines myopathies liées à des mutations de *SEPNI* (ou *SELENON*), de *BAG3* ou dans la maladie de Pompe (*GAA*). La maladie de Pompe et la myopathie liée à des mutations du gène *SEPNI* sont associées à une atteinte respiratoire sévère et non proportionnelle au degré de sévérité d'atteinte motrice des membres. Les rétractions articulaires en dehors du rachis raide sont souvent discrètes, limitées aux tendons d'Achille.

Les rétractions peuvent être présentes plus rarement dès le début des symptômes dans certaines formes sévères de myopathie congénitale (*i.e.* à celles causées par des mutations dans les gènes *MTM1*, *BINI*, *DNM2* ou *RYR1*).

d. Les Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)

Ce type de pathologie entraîne très souvent une immobilité fœtale précoce durant la grossesse, les nouveaux nés présentant alors des signes dysmorphiques et malformatifs fixés (arthrogrypose, pieds bots). Si l'immobilité est plus proche de l'accouchement, on constate plutôt des rétractions articulaires qui peuvent disparaître avec un traitement orthopédique et de la kinésithérapie adaptée. Les arthrogryposes observées dans les SMCs sont dues à des mutations dans les gènes de la rapsyne (*RAPSN*) ou dans celui de *CHRNG*, codant la sous-unité gamma du récepteur de l'acétylcholine dans le syndrome d'Escobar. Plus rarement des mutations sont retrouvées dans *CHRNA1*, *CHRND* ou dans certains gènes de la glycosylation (*DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*, *GFPT1*). L'électroneuromyographie peut détecter un décrétement anormal de la réponse motrice avec la stimulation répétitive à 2-3 Hz, ou une instabilité du jitter lors des études de fibre unique stimulée, permettant de redresser le diagnostic. A contrario, dans le cas du gène *CHRNG*, la sous-unité gamma de l'acétylcholine n'est pas exprimée en postnatal et sa fonction est remplacée par la sous-unité epsilon, entraînant une absence de phénotype myasthénique en période postnatale pour ces patients (Syndrome d'Escobar).

e. Aux confins des myopathies et des maladies du tissu élastique

Certains enfants présentant un phénotype UCMD ou une forme intermédiaire de myopathie liée au COLVI ont parfois une hyperlaxité au premier plan, les rétractions étant peu importantes voire quasi absentes, surtout dans les premières années de vie. Dans ce cadre, le diagnostic différentiel avec certains types de syndrome d'Ehler-Danlos (SED) peut se poser et concerne principalement les types Classique ou Classique-like (anciennement classés type I, II), hypermobile (types III), arthrochalasique (type VIIa, VIIb), cypho-scoliotique (type VIa), ou myopathique. Le déficit musculaire est généralement absent, sauf dans les types cyphoscoliotique et myopathique (gènes *FKBP14*, *PLOD1*, *COL12A1*). Ces formes sont très proches de l'UCMD, mais l'absence de rétractions articulaires proximales ou distales, et l'imagerie musculaire normale permet de les différencier des myopathies liées au COLVI.

En effet, des cas rares avec des rétractions associées à une hyperlaxité articulaire distale et une atteinte musculaire avec hypotonie ont été décrites chez des patients porteurs de mutations dans le gène *COL12A1*, un autre gène de la matrice extracellulaire, pouvant donner soit engendrer une myopathie rétractile soit un phénotype ressemblant au syndrome d'Ehlers-Danlos en raison de l'hyperlaxité présente au premier plan. L'âge de début et la sévérité de la maladie sont variables allant des formes congénitales sévères aux formes adultes avec une faiblesse musculaire plus modérée. La faiblesse musculaire tend à augmenter avec l'âge et une atteinte respiratoire peut être observée.

f. Maladies neuromusculaires non myopathiques associées à l'hyperlaxité

- L'amyotrophie spinale est une maladie du motoneurone qui provoque une faiblesse proximale, une atteinte respiratoire et des rétractions articulaires et spinales progressives avec scoliose évolutive. Elle est souvent associée à une hyperlaxité distale très marquée. Les études électromyographiques révèlent une atteinte neurogène motrice pure et l'analyse du gène *SMNI* permettent de la différencier des myopathies liées au COLVI. Sur le plan respiratoire, l'atteinte des muscles intercostaux (et non diaphragmatique) plaide aussi en faveur d'une amyotrophie spinale.
- Des syndromes chromosomiques peuvent associer une hyperlaxité diffuse très marquée. En cas de troubles des apprentissages, voire d'une atteinte cognitive ou du comportement, des recherches génétiques (Caryotype, GCH-array) devraient être réalisées.

7. Diagnostic

a. Evaluation clinique initiale

L'évaluation initiale vise à établir le diagnostic, à apprécier le degré d'atteinte motrice, orthopédique et leurs impacts fonctionnels, ainsi que d'évaluer la présence d'une atteinte respiratoire liée à la maladie. La démarche diagnostique et la mise en place de la prise en charge pluri-disciplinaire devraient être coordonnées par un neurologue ou neuropédiatre, spécialiste des maladies neuromusculaires, idéalement dans le cadre d'un centre de référence.

Le diagnostic repose sur une série d'arguments cliniques recueillis à l'anamnèse et à l'examen clinique et sur des examens complémentaires. L'anamnèse doit être exhaustive, y compris pour la période prénatale (mouvements fœtaux, mobilité dans les échographies, anomalies de la quantité du liquide amniotique), périnatale (hypotonie néonatale, détresse respiratoire, luxation congénitale des hanches, torticolis), le développement moteur (tenue de tête, âge de la tenue assise, de la marche, performance sportive à l'école) et le mode d'apparition et d'évolution des symptômes (arrêt des acquisitions, difficultés à la course ou à la marche, rétractions, scoliose). L'enquête familiale (présence de consanguinité, antécédents familiaux de maladies neuromusculaires ou de problèmes musculaires non diagnostiqués) est également très importante et sera très utile pour l'interprétation des analyses génétiques.

L'examen clinique exhaustif doit inclure un examen général du patient déshabillé. On relèvera la topographie de l'amyotrophie, du déficit moteur, la présence d'une scoliose ou d'une rigidité spinale (qui peut être évaluée en mesurant la distance des mains au sol lorsque le patient est penché vers l'avant, et en mesurant la distance du menton jusqu'au sternum pour évaluer la rigidité cervicale). L'atteinte cutanée (peau fine et granuleuse) sera notée ainsi que la présence éventuelle de chéloïdes et leur distribution. La marche doit être évaluée et peut être dandinante s'il existe un déficit des ceintures. La présence d'un signe du tabouret est également en faveur d'un déficit proximal. Le testing musculaire segmentaire apprécié au moyen de l'échelle numérique développée par le Medical Research Council (MRC) permet d'évaluer la distribution et la sévérité de l'atteinte musculaire. La musculature axiale peut être évaluée aussi en observant le passage couché-assis sur la table d'examen et le passage de la position assise par terre à la position debout (manœuvre de Gower). La présence et distribution des rétractions doivent être évaluées.

La présence de signes évocateurs d'une atteinte respiratoire doit être dépistée à l'interrogatoire (dyspnée de repos, d'effort, orthopnée, antepnée, troubles du sommeil, signes d'hypoventilation alvéolaire diurne ou nocturne). La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires est indiquée de façon systématique parmi les tests inclus dans la démarche diagnostique et cela doit être réévalué pendant le suivi en cas de symptômes, même en absence d'un diagnostic définitif. En particulier, la chute de la capacité vitale forcée en décubitus dorsal obtenue par spirométrie sera un signe de faiblesse diaphragmatique très typique d'UCMD lorsque qu'elle diminue de plus de 15-20% par rapport à la mesure assise, ainsi que la chute des pressions maximales P_{IMAX}

et SNIP. Cette diminution sera moins sévère chez de nombreux patients Bethlem, signalant une moindre faiblesse diaphragmatique (cf. partie 8.c).

Les examens complémentaires, tels que l'imagerie musculaire (IRM ou scanner), la biopsie cutanée et la biopsie musculaire, cette dernière étant moins utilisée actuellement, permettent de conforter la suspicion diagnostique évoquée lors de l'évaluation clinique, qui sera éventuellement confirmée avec l'analyse moléculaire des gènes *COL6A1-A2-A3* (séquençage haut débit par panel NGS).

b. Imagerie

i. Musculaire

L'imagerie musculaire est un outil clé qui permet non seulement d'appuyer la suspicion diagnostique mais d'évoquer l'hypothèse d'une myopathie liée au COLVI dans le cadre des formes cliniques non spécifiques (par exemple, des présentations de type myopathie des ceintures peu rétractile ou sans phénotype cutané associé (cf. sections 7.b-e). Le pattern en IRM est similaire dans les variantes congénitales et sévères (myopathie d'Ullrich) et dans les formes tardives avec une expression proche d'une myopathie des ceintures (myopathie de Bethlem). Ces maladies, présentent un aspect très évocateur mais non spécifique du remplacement graisseux intra-musculaire dit aspect en bandes centrales ou aspect tigré. Cet aspect est bien visible classiquement sur les cuisses (droit fémoral) mais aussi les mollets (soléaire), les bras (triceps), la ceinture scapulaire (deltoïde, aspect en éventail), les muscles érecteurs rachidiens. Cet aspect tigré ou en bandes peut ne pas être détectable dans les formes peu évoluées et n'apparaître que plus tard, d'où la nécessité de contrôle (Figures 2,3).

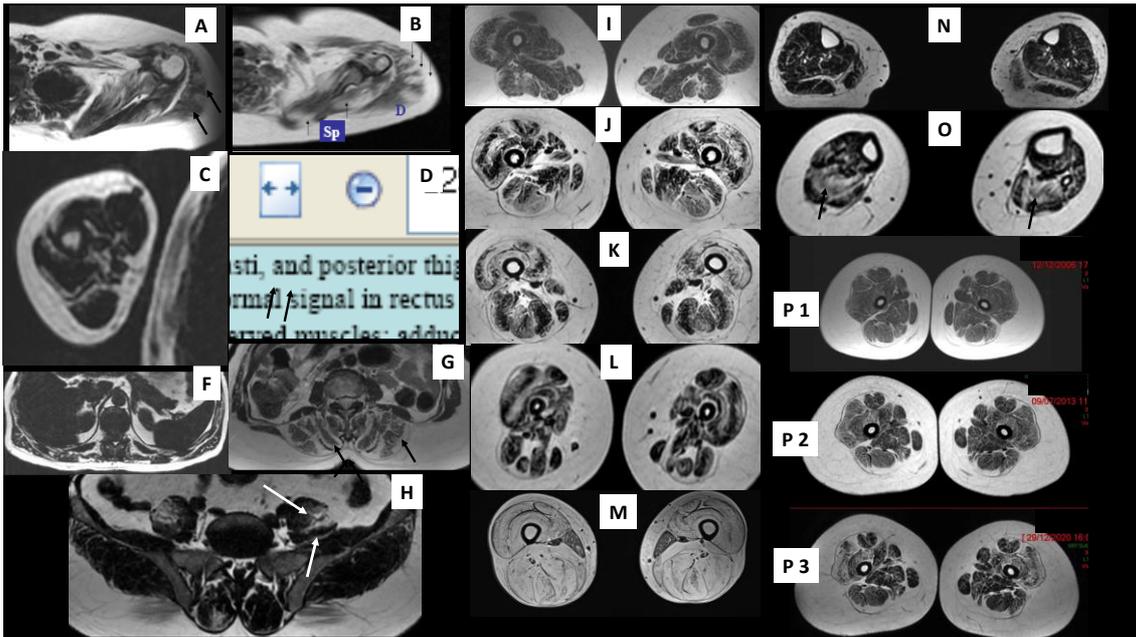


Figure 2: Imagerie musculaire. Coupes axiales pondérées T1 sélectionnées à partir de plusieurs explorations corps entier de patients présentant des myopathies d’Ullrich (A, B, D, K, L, M) et de Bethlem (C, F, G, H, I, J) montrant les caractéristiques de l’affection à des stades différents de ces maladies. Notez l’aspect tigré ou en bandes associant une zone centrale dont l’hyposignal est identique aux muscles, entourée d’un hypersignal graisseux. Cet aspect est classiquement décrit au niveau des cuisses et en particulier de sa loge antérieure (I, J, K, L). Cet aspect peut disparaître lorsque la maladie évolue quand le remplacement graisseux intramusculaire est plus important (M). Il est important de reconnaître cet aspect tigré au niveau d’autres sites musculaires sur le corps entier ce qui peut renforcer la présomption diagnostique de myopathie COL6. Classiquement l’aspect tigré peut être retrouvé au niveau du deltoïde avec le signe de « l’éventail » (A et B, flèches noires), du triceps brachial (D, flèches noires), des muscles érecteurs lombaires (G, flèches noires), du soléaire (O, flèches noires). D’autres aspects radiologiques imagées peuvent se rencontrer comme l’aspect dit en ‘gueule de monstre’ au sein des psoas (H, flèches blanches). L’apparition de cet aspect tigré ou en bande peut être invisible aux stades précoces de l’affection et ne devenir visible qu’au fil du temps comme illustré sur les coupes axiales pondérées T1 effectuées exactement au même niveau des cuisses chez une même patiente : imagerie effectuée tous les sept ans de l’âge de 9 ans à l’âge de 23 ans (P1, P2, P3). Cet aspect tigré est clairement visible au niveau des vastes latéraux (P2, P3) alors qu’il est impossible à détecter à l’âge de 9 ans (P1).

En dehors de cette particularité du remplacement graisseux intra-musculaire, l’atteinte des muscles de la cuisse est diffuse, épargnant relativement le *sartorius*, le *gracilis* et l’*adductor longus*. L’atteinte du *rectus femoris* est variable.

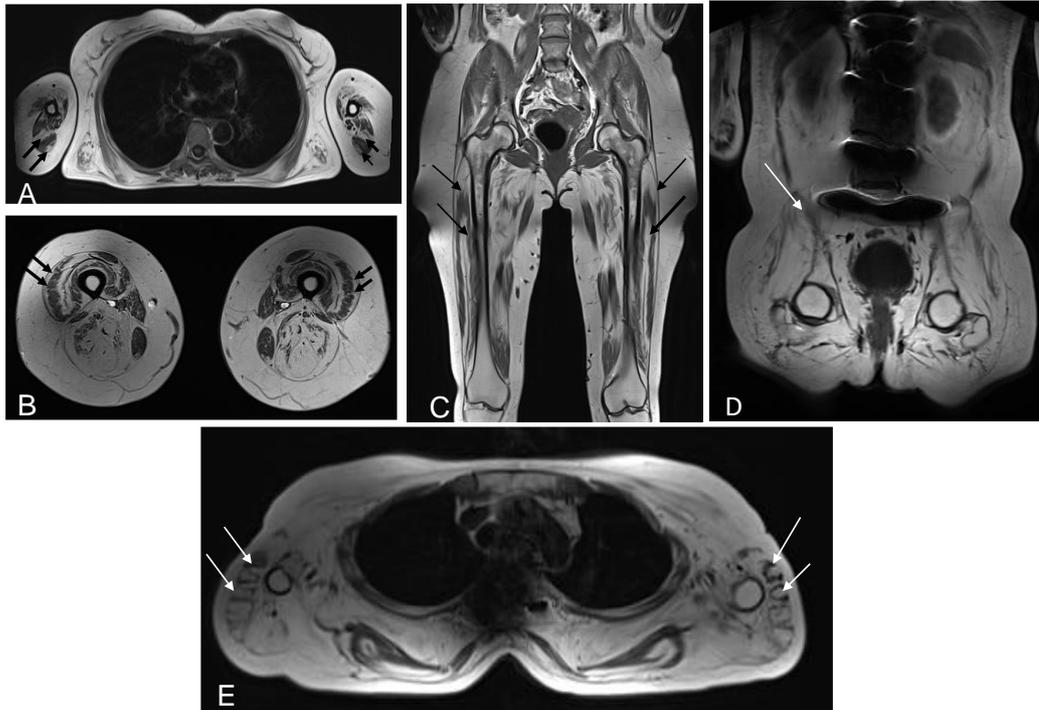


Figure 3. IRM musculaire corps entier. (A): coupe transversale T1 au niveau de la ceinture scapulaire: on observe l'infiltration graisseuse autour des triceps (flèches) brachiaux. (B): coupe transversale T1 au niveau des cuisses: on observe l'infiltration graisseuse (flèches), hyperintense en T1, localise dans la fascia du vastus lateralis et medialis du quadriceps. L'atteinte concentrique des muscles des cuisses est nette sur la coupe coronale de l'IRM corps entier. (C) : coupe coronale montrant l'atteinte très marquée du quadriceps. (D): coupe coronale T1 du tronc: on observe une infiltration graisseuse diffuse des muscles abdominaux avec un petit rémanent musculaire (flèches). (E): coupe transversale T1 au niveau de la ceinture scapulaire montrant l'infiltration graisseuse des deltoïdes avec une forme "d'empreintes digitales".

A noter que les mérosinopathies peuvent montrer des anomalies similaires aux COL6-RM (pattern en bandes) dans les muscles quadriceps et dans la jambe. Dans ce cas, il sera important de réaliser une imagerie du corps en entier pour permettre de différencier les deux patterns (p.e. atteinte sélective du muscle sous-scapulaire dans les mérosinopathies, préservé dans les COL6-RM) et en incluant la tête en STIR ou T2 fat sat dans l'étude pour explorer l'atteinte de substance blanche, constante dans les mérosinopathies). Les bandes peuvent se rencontrer aussi dans des LGMD en particulier dans les LGMDR1/LGMD2A dans les formes tardives.

ii. Imagerie du rachis et du thorax

La forme UCMD s'accompagne de façon quasi-constante d'une déformation rachidienne avec une présentation type « rachis raide » pour les phénotypes les plus

sévères, commune à d'autres dystrophies musculaires et myopathies congénitales voire métaboliques. L'IRM musculaire corps entier peut devant cette présentation orienter le diagnostic grâce à un algorithme établi par Tordjman *et al.* (2018).

Comme pour les autres patients atteints de myopathies ou dystrophies musculaires congénitales le recours aux radiographies et à la tomodensitométrie, c'est-à-dire à une exposition aux rayons X (RX), est beaucoup plus important que dans la population générale.

Il faut être vigilant et limiter ce recours aux techniques RX à des indications indispensables non substituables par les techniques d'imagerie sans exposition RX.

Pour les déformations rachidiennes, le recours à la stéréoradiographie low-dose ou ultra low-dose EOS, en charge, ou dans un siège radio-transparent chez les patients non ambulants, est indiqué pour le suivi longitudinal et le traitement orthopédique et chirurgical selon un rythme qui sera déterminé au cas par cas par des spécialistes médicaux et chirurgicaux.

Le retentissement thoracique des déformations rachidiennes très sévères avec un dos creux peut-être important. Il peut intéresser les champs pulmonaires mais aussi l'arbre trachéo-bronchique avec des contraintes d'origine rachidienne exercées sur la trachée et les bronches. Il peut être nécessaire dans ce cas, pour aider la prise en charge médicale ou chirurgicale de ces complications, d'effectuer une étude tomodensitométrique en adaptant au mieux les paramètres d'exposition.

Quelques cas de pneumothorax ont été rapportés dans cette pathologie. Une étude du parenchyme pulmonaire en ultra-haute résolution peut être requise pour rechercher des « blebs » (bulle sous-pleurale emphysémateuse) et éliminer des lésions d'emphysème.

c. Biopsie musculaire

La biopsie musculaire chez les patients COL6-RM n'est pas nécessaire si des anomalies IRM orientent le diagnostic et permettent une confirmation moléculaire directe. Par contre, elle est utile dans les autres cas, en particulier à la recherche de diagnostic différentiel. La biopsie musculaire doit être réalisée et interprétée par une équipe ayant une expérience dans les pathologies musculaires, idéalement dans un centre de référence de la filière FILNEMUS.

Il n'y a pas de lésion spécifique orientant vers une COL6-RM à la biopsie musculaire et cette dernière peut montrer une assez ample variabilité d'expression morphologique selon le type de phénotype clinique, l'âge et l'évolution de la maladie.

Dans le cadre des anomalies COL6 précoces, comme cela est le cas pour l'UCMD, et comme dans certains cas intermédiaires de COL6-RM, la biopsie musculaire montre un pattern correspondant à une dystrophie musculaire congénitale. Celui-ci est caractérisé par la présence d'une inégalité de la taille des fibres musculaires, un remplacement des fibres musculaires par un tissu adipeux et fibreux interstitiel qui peut être très abondant. Les fibres musculaires sont en général de contours arrondis et contiennent des noyaux internalisés. Il existe parfois quelques éléments de nécrose et de régénération discrets.

Il est à noter que dans ce contexte de forme précoce, lorsque la biopsie musculaire est effectuée par exemple lors des premières années de vie, les anomalies morphologiques peuvent être assez minimales sans aspect dystrophique ; par exemple une inégalité de la taille des fibres musculaires et parfois une atrophie de certaines fibres musculaires évoquant même une disproportion congénitale. De plus, à cet âge de la vie, il n'est, parfois, pas évident d'observer l'aspect dystrophique caractérisé des biopsies musculaires.

En revanche, dans le contexte de l'analyse des biopsies musculaires des patients avec une forme un peu moins sévère de la maladie, ce qui est le cas pour les maladies de Bethlem et même certains cas de formes intermédiaires COL6, la biopsie musculaire, en général, peut montrer des aspects plutôt peu spécifiques mais qui peuvent être en faveur d'un pattern typique d'une dystrophie musculaire congénitale. Effectivement, dans ce contexte d'une maladie de Bethlem et de certaines formes intermédiaires, le pattern peut varier de façon importante d'un patient à l'autre. Le tableau pathologique est donc dominé par une éventuelle inégalité de la taille des fibres musculaires, un remplacement du tissu musculaire par un tissu fibreux et interstitiel plus ou moins important, une internalisation des noyaux des fibres musculaires et de façon peu fréquente par quelques éléments de dégénérescence et régénération musculaire. Toutefois, les anomalies peuvent rester très discrètes.

Des études immunocytochimiques par immunofluorescence à l'aide des anticorps spécifiques dirigés contre le COL6 peuvent être effectuées sur coupe de muscle ou fibroblastes issus de biopsie de peau.

Dans le cas des formes sévères, maladies d'Ullrich ou autres, une absence d'immunomarquage du COL6 ou une anomalie de sécrétion avec une rétention intracellulaire de COLVI peuvent être observées. On observe une disparition du double marquage que l'on devrait observer au niveau de la lame basale lorsque l'on utilise un anticorps dirigé contre le COL6 associé à un autre marqueur de lame basale comme le perlecan, fibronectine ou laminine. Cette anomalie de co-expression de ce double marquage met en évidence l'absence d'immunoréactivité du collagène au niveau de la périphérie de la fibre musculaire (la lame basale) comme cela est observé sur la figure (figures 4 et 5) associé à la persistance de la réactivité du marqueur de lame basale utilisé.

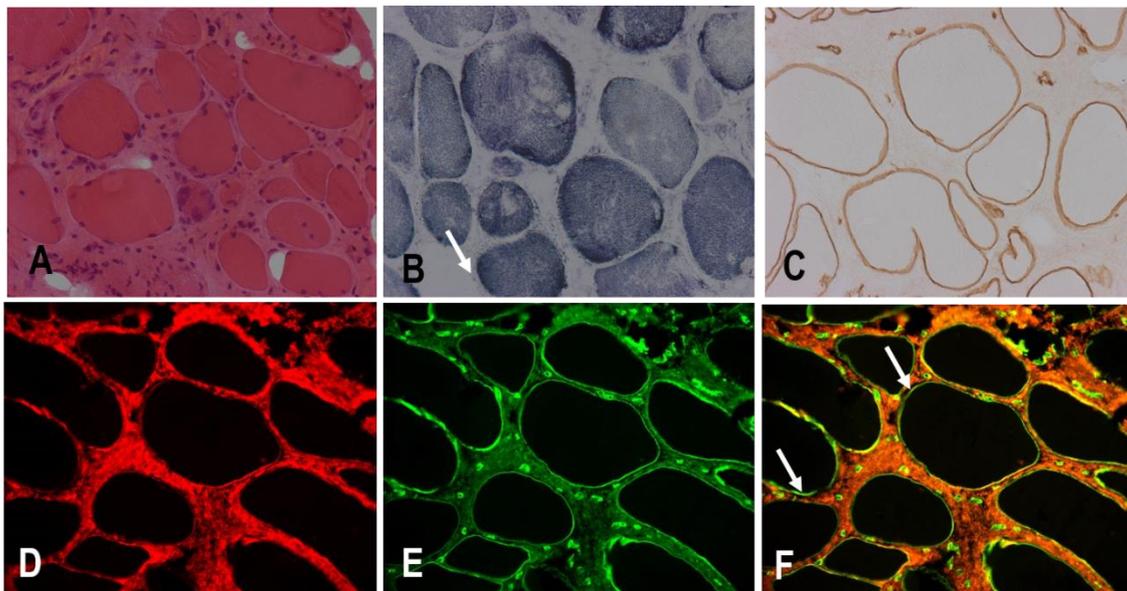


Figure 4. Etude immunocytochimique du collagène VI (anticorps Col6, Chemicon (Euromedex) MAB3303) dans le muscle d'une dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich chez un enfant âgé de 10 ans (COL6 A1 mutation). (A) : Coupe au cryostat (HE) montrant des fibres musculaires arrondies de taille différente, quelques noyaux internalisés, et une augmentation importante du tissu conjonctif interstitiel. (B) : Coupe au cryostat (NADH) montrant les mêmes fibres musculaires arrondies qui présentent une irrégularité du réseau intermyofibrillaire. (C) : L'immunomarquage de la laminine dans la membrane basale est normalement présent. (D) : Collagène VI (rouge) qui devrait normalement être localisé dans la membrane basale des fibres musculaires, ne montre pas de marquage dans la majorité de fibres. (E) : Perlecan (vert) localisé dans la membrane basale des fibres musculaires. (F) : Le collagène VI (rouge) et le perlecan (vert) normalement sont localisés dans la membrane basale des fibres musculaires et l'immuno-marquage donne une couleur jaune dans les rares zones où le marquage correspond. Cependant, sur cette photo, dans la grande majorité des fibres musculaires les deux immunomarquages ne sont pas co-localisés ensemble (flèches), correspondant à un déficit de COL6.

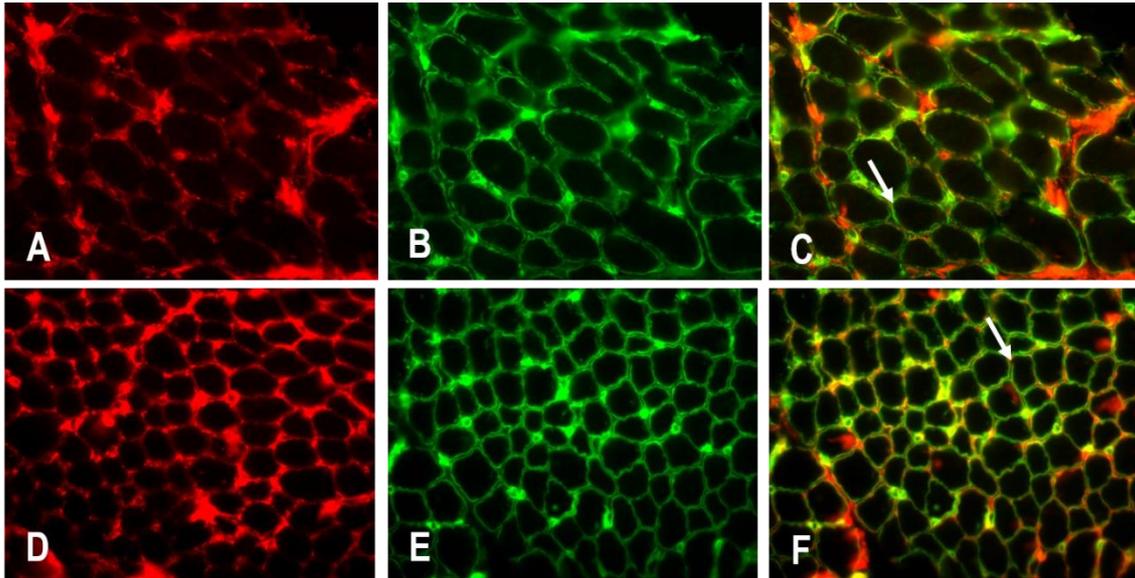


Figure 5. Etude immunocytochimique du collagène VI (anticorps Col6 Chemicon (Euromedex) MAB3303) dans le muscle d'une dystrophie musculaire de Ullrich chez un enfant de 3 ans (mutation *COL6A2*) en A, B et C et dans le muscle d'une dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich chez un enfant de 2 ans (mutation *COL6A3*) en D, E, et F. (A): Collagène VI (rouge) qui devrait normalement être localisé dans la membrane basale des fibres musculaires, ne montre pas de marquage dans la majorité de fibres. (B): Perlecan (vert) localisé dans la membrane basale des fibres musculaires. (C): Le collagène VI (rouge) et le perlecan (vert) sont localisés dans la membrane basale des fibres musculaires, ce qui donne une couleur jaune dans les rares zones où les marquages correspondent. Néanmoins, de très nombreuses fibres musculaires, les deux immunomarquages ne se localisent pas ensemble (flèches), correspondant à un déficit de COL6. (D): Collagène VI (rouge) qui devrait normalement être localisé dans la membrane basale des fibres musculaires, montre un marquage irrégulier et déficitaire dans nombreuses fibres. (E): Perlecan (vert) localisé dans la membrane basale des fibres musculaires. (F): Le collagène VI (rouge) et le perlecan (vert) sont localisés dans la membrane basale des fibres musculaires, ce qui donne une couleur jaune uniquement dans les rares zones où les marquages correspondent. Toutefois, dans la presque totalité des fibres musculaires, les deux immunomarquages ne se localisent pas ensemble (flèches), correspondant à un déficit de COL6.

Dans le cas des formes moins sévères de type Bethlem ou dans certaines formes intermédiaires d'atteinte du COLVI, une diminution plus au moins discrète du marquage du collagène est observée au niveau de la membrane basale. Il peut exister un marquage discrètement diminué ou très irrégulier pour certaines fibres musculaires au niveau de la périphérie de la fibre musculaire. Parfois, on observe une localisation erratique.

d. Biopsie cutanée

La biopsie cutanée est réalisée pour confirmation du diagnostic clinique et/ou pour validation fonctionnelle de variants dont la pathogénicité est incertaine (ou variants de signification incertaine, VSI), dans un cadre de recherche. Une biopsie « punch » est le

plus souvent réalisée au niveau du bras. Le consentement du patient, à visée diagnostique et de recherche, du patient est systématiquement recueilli.

Les échantillons sont adressés dans une structure prenant en charge la mise en culture de la biopsie afin d'obtenir des cultures de fibroblastes. L'envoi de l'échantillon de biopsie se fait à +4°C, idéalement immergé dans du milieu de culture (DMEM) ou dans du liquide physiologique à défaut de DMEM. L'échantillon est alors pris en charge, nettoyé et coupé en petits morceaux (explants) qui sont déposés dans des boîtes de culture et maintenus dans du milieu de culture (DMEM + 10% de sérum de veau fœtal + antibiotiques) dans une étuve adaptée à 37°C/5% de CO₂. Le milieu est changé régulièrement et une à deux semaines plus tard, les fibroblastes migrent en dehors de l'explant et prolifèrent. Les fibroblastes obtenus sont stockés et congelés dans l'azote liquide (-196°C) dans un milieu cryoprotecteur (DMEM + SVF + DMSO).

Ces fibroblastes constituent un matériel biologique important permettant de tester les pistes thérapeutiques *in vitro* dans un contexte de recherche translationnelle. Ils permettent de générer également des iPSCs (cellules souches pluripotentes induites), ces dernières pouvant ensuite être différenciées en divers types cellulaires très utiles pour la recherche.

Un marquage du COL6 sur ces fibroblastes à l'aide d'anticorps spécifiques du collagène VI et d'autres protéines matricielles servant de contrôle peut être effectué selon des protocoles classiques. Cela permet de mettre en évidence chez les patients un déficit total ou partiel de sécrétion du COLVI, associé parfois à une rétention intracellulaire, correspondant à une accumulation des chaînes du COLVI non ou mal assemblées dans le reticulum endoplasmique. Il est à noter que les protocoles développés pour les immunomarquages du COLVI sont plus sensibles sur cultures de fibroblastes cutanés, comparés aux coupes de biopsies musculaires, et permettront plus facilement de visualiser et interpréter les altérations de sécrétions des formes moins sévères de type Bethlem.

e. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire repose sur la mise en évidence de variant(s) pathogène(s) dans les gènes *COL6A1-A2-A3*. Actuellement, il est réalisé grâce à une étude d'ADN génomique (ADNg) du cas index via un panel NGS (séquençage haut débit) de gènes associés à des myopathies rétractiles. L'interprétation des résultats aboutit à la détection

potentielle de variants d'intérêt qui sont classés suivant la classification internationale ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Ainsi, ces variants seront classés en cinq classes différentes, allant de « variant pathogène de classe 5 » à « variant bénin de classe 1 ». Cette interprétation prend en compte la fréquence allélique de l'allèle muté (base de données GnomAD), via des outils de prédiction bioinformatique (Polyphen, SIFT, CADD, MPA etc) ainsi que des bases de données (LOVD, HGMD Pro, Clinvar). D'autres éléments sont essentiels à l'orientation de leur interprétation comme la clinique, l'IRM musculaire des membres inférieurs et la biopsie musculaire si elle a été réalisée. Les antécédents familiaux ainsi que le type de variant permettront d'orienter vers une transmission dominante ou récessive, ou en cas *de novo*. L'étude de la ségrégation familiale, via le prélèvement des apparentés, est indispensable afin de déterminer le caractère hérité ou *de novo* (néomutation, c'est-à-dire qu'aucun des parents n'est porteur du variant), et d'argumenter ainsi sur son degré de pathogénicité. Le variant COL6A1 identifié sur un panel de gènes grâce au séquençage haut débit est systématiquement vérifié chez le *propositus* et ses apparentés par une analyse ciblée en séquençage Sanger.

Il existe peu de « hot spot » mutationnels et les mutations sont souvent identifiées dans une seule ou très peu de familles, ce qui rend particulièrement difficile l'interprétation des variants de signification incertaine.

Des études de séquençage de ces 3 gènes sur ARN issus de fibroblastes de patients ont montré la présence de différents types de variants avec une contribution importante des gènes COL6A1 et COL6A2 comparé à COL6A3. L'UCMD et la BM étaient initialement décrites comme des pathologies purement héritées de façon récessive ou dominante, respectivement, mais force est de constater que les mutations apparaissant *de novo* présentent une place non négligeable. Elles représentent en effet 67% des mutations touchant des résidus glycines de la triple hélice (TH), 57% des petites délétions et 44% des variants d'épissage entraînant un saut d'exon en phase de lecture, alors que 97% des variants entraînant un codon stop prématuré sont hérités (transmission récessive – homozygote ou hétérozygote composite - ou dominante).

Les variants affectant la triple hélice sont essentiels pour l'hétérotrimérisation du collagène VI et sa sécrétion (comme ceux impactant les glycines à l'état hétérozygote seront associés à un effet dominant négatif) et apparaissent en majorité *de novo*.

Dernièrement, à la suite d'une étude réalisée en 2019 sur 180 ADN_g issus de sang de patients atteints de myopathies liées au COL6 et testés en panel NGS au centre de

généétique du GH Pitié-Salpêtrière, 32% des patients présentaient des variants pathogènes ou probablement pathogènes avec une répartition quasi égale entre les 3 gènes (avec une légère sur-représentation de *COL6A2*) (Figures 6, 7). Nous discuterons de nos résultats ainsi que ceux d'études effectuées sur des cohortes de patients Espagnols (11 cas index, Bethlem), Brésiliens (28 cas index, COL6-RM), Japonais (130 cas index, COL6-RM), Coréens (24 cas index, COL6-RM) ou Chinois (60 cas index, 40 UCMD et 20 BM). Ces analyses ont porté sur les gènes *COL6A1*, *COL6A2* et *COL6A3* par séquençage haut débit (NGS). Les auteurs trouvent de façon générale une sur-représentation des gènes *COL6A1* et *COL6A2* sauf pour les patients de l'étude Coréenne (pourcentage plus élevé de *COL6A1*) et pour ceux de l'étude espagnole présentant peu de variants dans *COL6A2*, qui peut refléter l'hétérogénéité clinique entre ces cohortes de patients COL6-RM.

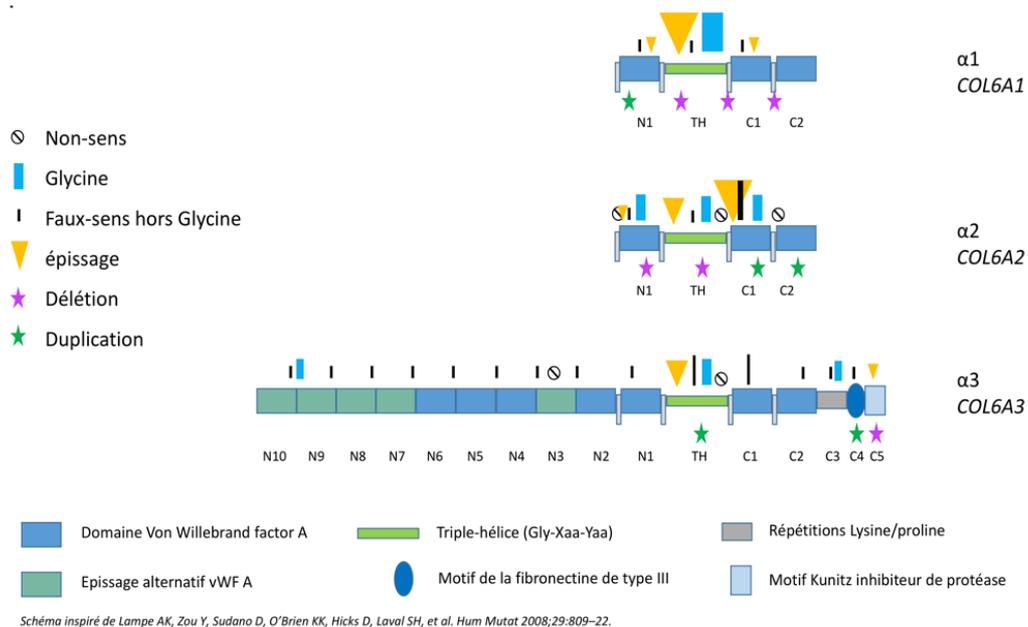


Figure 6. Domaines protéiques des *COL6A1-3* et localisation des différents variants détectés sur panel NGS (Pitié-Salpêtrière).

En ce qui concerne la nature des variants, une majorité de faux-sens affectant des résidus glycines du domaine de la triple hélice (TH) ainsi que des variants d'épissage étaient observés pour *COL6A1* et *COL6A3* dans la cohorte du GH Pitié-Salpêtrière (figure 7). Une plus grande variété de variants était identifiée pour *COL6A2*, incluant des variants dans la TH (faux-sens autre que Glycine, décalages de phase de lecture) mais également en dehors de la TH (codon stop, faux-sens et le variant c.1970-9G>A

fréquemment détecté). Les analyses des autres cohortes montrent également une majorité de Glycine de la TH et des altérations d'épissage aboutissant à des sauts d'exons. Des variants tronquants ainsi que des petites délétions en phase de lecture sont rapportées. Nous avons pu constater une transmission dominante très majoritairement associée aux variants du gène *COL6A1*, et dans une moindre mesure pour le gène *COL6A3*. Une transmission récessive est observée chez 50% des patients porteurs de variants du gène *COL6A2*. Cette constatation est notée également dans la littérature. L'étude d'Inoue et al. au Japon rapporte également une majorité d'expression mono-allélique de variants *COL6* tous gènes confondus.

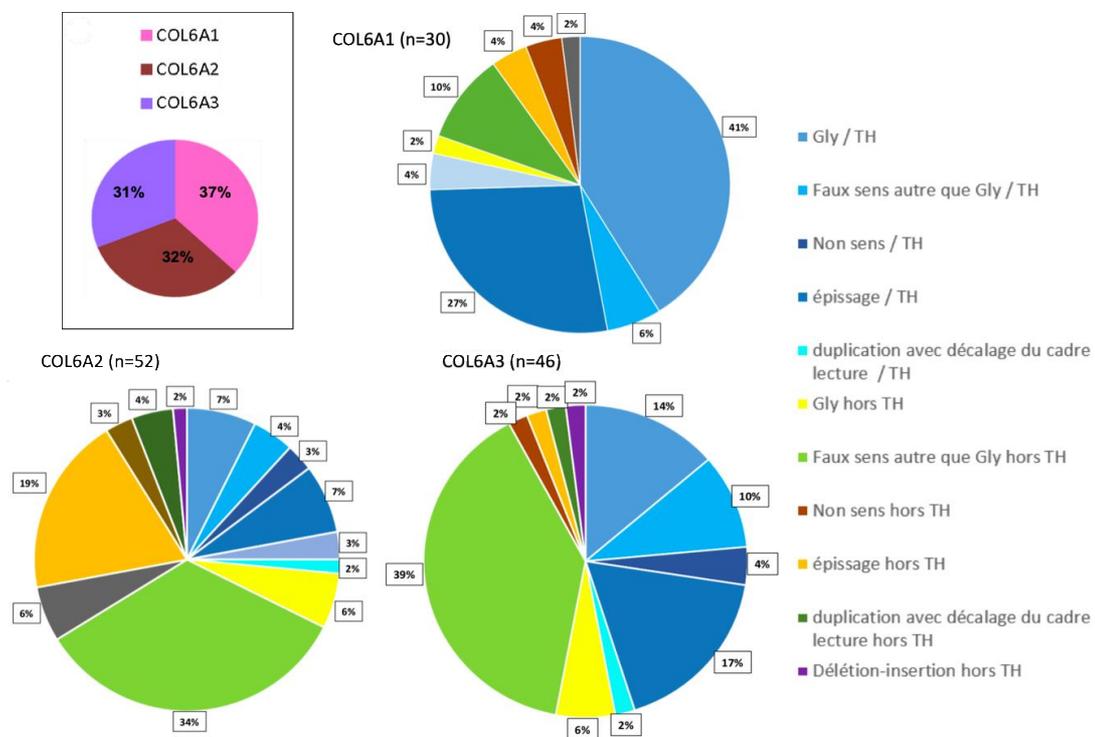


Figure 7. Principaux résultats de l'étude réalisée en 2019 sur 180 ADNg issus de sang de patients atteints de myopathies liées au COL6 et testés en panel NGS au centre de génétique du GH Pitié-Salpêtrière, Paris

i. Corrélation génotype/phénotype:

Deux mécanismes mutationnels sont à l'origine de la forme de dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (UCMD): des variants hétérozygotes ayant un effet dominant négatif (ils sont en majorité *de novo*, et correspondraient à plus de 50% des patients UCMD) et des variants récessifs avec perte de fonction. La myopathie de Bethlem est

principalement associée à une transmission dominante, cependant une transmission autosomique récessive a été observée dans de très rares cas (10%). Ainsi, la myosclérose, rapportée comme une myopathie Bethlem, est associée à une transmission récessive de variant non-sens du gène *COL6A2*.

Suivant la nature du variant, sa position dans la protéine et son statut, le phénotype sera variable.

Ainsi pour les formes d'apparition précoce (type UCMD) ou pour les formes intermédiaires, les mutations sont majoritairement observées dans les domaines de la « triple hélice » (TH).

-Dans le cas des transmissions autosomiques dominantes, les mutations identifiées sont majoritairement *de novo* et touchent des résidus glycine (Gly) de la triple hélice, des variants entraînant un codon stop prématuré (PTC) ou un saut d'exon dans le domaine de la TH, ainsi que des insertions en phase déstabilisant les transcrits. Des mutations entraînent un saut de l'exon 16 de la TH de *COL6A3*, telles que c.6210+1G>A ou c.6210+5G>A, sont fréquemment associées à des phénotypes UCMD à l'état hétérozygote avec apparition *de novo*.

Dans le cas des transmissions autosomiques récessives : des variants faux-sens et non-sens, des petites délétions ou insertions entraînant un décalage du cadre de lecture et un PTC sont rapportées.

ii. Phénotype selon le type de mutation :

Les variants localisés dans le domaine TH ont un impact sur l'assemblage des chaînes du COLVI en monomères, dimères et tétramères. Leur sécrétion sera altérée ainsi que la formation du réseau microfibrillaire. Les variants touchant la partie N terminale de la TH sont associés à une transmission dominante. Les mutations homozygotes à l'origine de PTC dans la triple hélice sont associées aux phénotypes les plus sévères (marche non acquise). En ce qui concerne les variants dominants *de novo* comme ceux touchant les résidus glycines de la TH ou les délétions exoniques en phase (hormis le saut de l'exon 16 de *COL6A3*), ils sont observés chez les patients présentant un phénotype sévère ou intermédiaire (perte progressive de la marche). L'étude de Butterfield *et al* a rapporté un « cluster » de mutations préférentiellement localisé en N-terminale au niveau du 17^{ème} triplet Gly-X-Y triplet ainsi que la présence d'un résidu Cystéine à ce niveau dans la chaîne $\alpha 3$ important pour la formation de tétramères via les liaisons de pont disulfure. Ils en concluent que cette région est essentielle à l'ordre de formation d'assemblage des

chaînes, et aura un impact délétère sur le réseau du COLVI puis sur le phénotype clinique. Certains variants récurrents comme la mutation intronique *COL6A1* c.930+189C>T du gène *COL6A1* sont associés à des phénotypes UCMD très progressifs, avec initialement une acquisition de la marche mais qui est perdue dans les premières années de vie et s'associe à des rétractions, scoliose et insuffisance respiratoire très sévères avant l'adolescence.

Certaines mutations spécifiques ont été associées à la fois à la myopathie de Bethlem ou à l'UCMD. Pour cette dernière, elles sont majoritairement localisées dans la triple hélice alors que dans les Bethlem, elles sont plutôt dispersées le long des 3 gènes, à l'exception de celles de la TH entraînant un saut de l'exon 14 de *COL6A1* comme c.1003-2A>G, c.1007A>G, c.1056+1G>A et c.1056+5G>A. Celles-ci ont été observées fréquemment et associées à une transmission dominante. Cependant le variant c.868G>A (p.Gly290Arg) du gène *COL6A1* fréquemment décrit chez des patients présentant un phénotype Ullrich a été retrouvé chez des phénotypes de type Bethlem. De façon similaire, des patients porteurs du variant c.850G>A,p.(Gly284Arg) du gène *COL6A1*, présentent des phénotypes et des évolutions cliniques différents d'après l'étude de Kim *et al.* Des délétions touchant en partie ces 3 gènes ou les gènes entiers *COL6A1* et *COL6A2* ont été rapportées. Elles sont décrites associées à une transmission récessive. Ainsi un porteur de ce type de délétion sans second événement mutationnel sera asymptomatique. Cela signifie que l'haploinsuffisance d'un de ces trois gènes n'entraîne pas de signes cliniques neuromusculaires.

iii. Variabilité intrafamiliale:

On peut noter dans les formes autosomiques dominantes une tendance au phénotype plus sévère chez l'enfant atteint par rapport à son parent, et ceci quel que soit le gène *COL6A1-A2-A3*. Une variabilité intrafamiliale importante est constatée pour une même mutation qui ne semble pas être le reflet d'un phénomène d'anticipation générationnelle. Une même mutation peut conduire à un phénotype sévère de type UCMD et ou parfois plus modérée de type Bethlem. Elle peut être le reflet d'une mosaïque chez le parent porteur du variant (cf chapitre «conseil génétique »).

Le processus diagnostique est schématisé dans la figure 7.

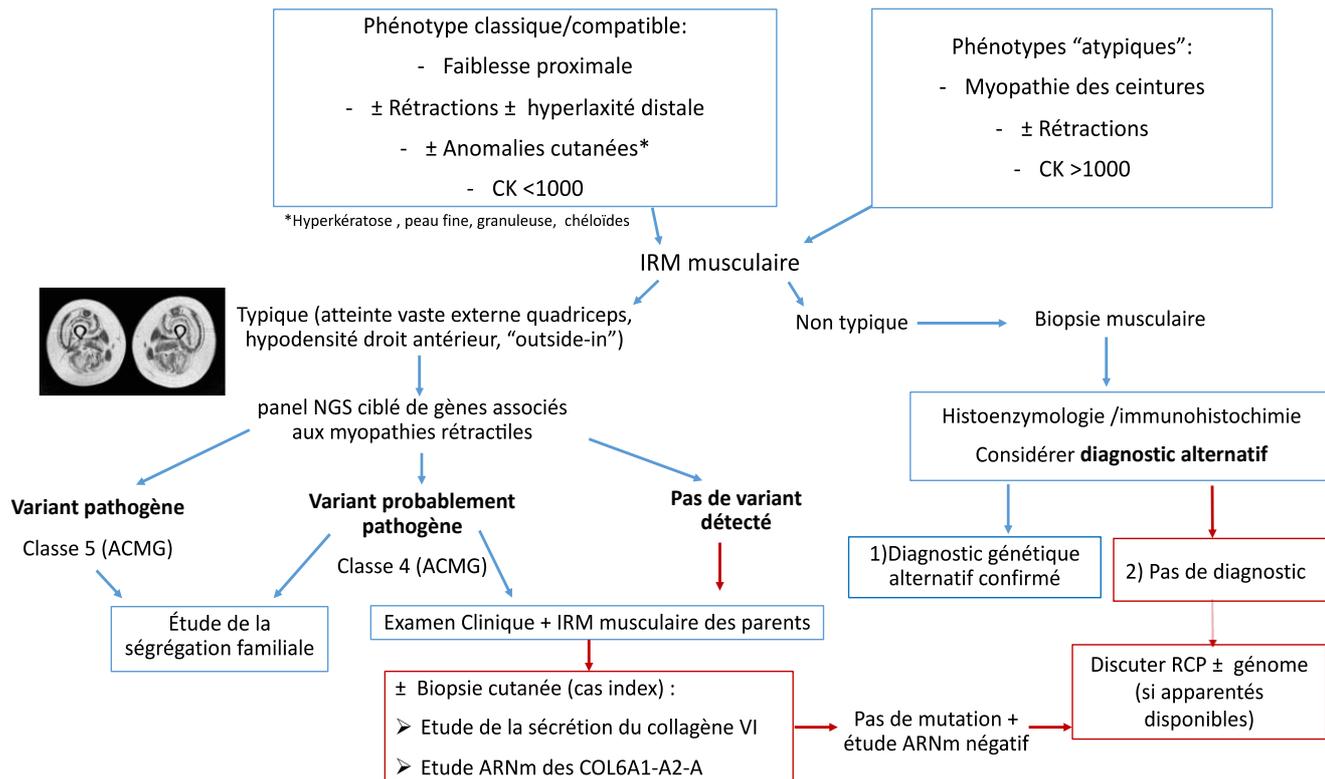


Figure 8. Algorithme diagnostique dans les myopathies liées au collagène VI.

8. Prise en charge thérapeutique

a. Objectifs

Le suivi pluridisciplinaire médical coordonné doit être initié le plus précocement possible, avec plusieurs objectifs principaux : surveiller l'atteinte musculaire et prévenir les complications articulaires, rachidiennes et respiratoires de la maladie. Pour cela, il est également important de mettre en place une prise en charge inter-disciplinaire des professionnels de rééducation (kinésithérapie, ergothérapie, appareillage, aides techniques) et proactive sur le plan orthopédique (attelles de nuit, corset en cas d'effondrement et hypotonie rachidienne). Le but est de ralentir ou de stabiliser l'évolution et d'optimiser les capacités fonctionnelles, tout en essayant de préserver l'autonomie du patient et de réduire au maximum l'impact sur son intégration scolaire ou professionnelle, en améliorant ainsi sa qualité de vie et celle de sa famille. Une fois que les complications sont identifiées, il est nécessaire de proposer un plan

thérapeutique orthopédique et respiratoire spécifique, si possible avec des spécialistes expérimentés dans les pathologies neuromusculaires. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie, sont essentielles. Cela doit prendre en compte, outre la sévérité du déficit moteur, la tolérance des traitements, l'impact social, professionnel et psychologique de la maladie et les attentes du patient et/ou des parents.

b. Professionnels impliqués

Comme évoqué précédemment, la mise en place d'un suivi pluri-disciplinaire est d'une importance capitale. Les professionnels impliqués et leur degré d'implication varient en fonction de l'âge et des caractéristiques et circonstances propres à chaque patient.

Les principaux professionnels concernés sont le médecin généraliste, le neuropédiatre ou neurologue spécialisé dans les maladies neuromusculaires, le médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), le kinésithérapeute, le chirurgien orthopédiste et le pneumologue ou l'expert réanimateur pour la ventilation à domicile. En fonction des besoins du patient d'autres soignants et spécialistes seront aussi impliqués : dermatologue, ergothérapeute, psychomotricien, neuropsychologue, psychologue, diététicien, pédicure, dentiste, chirurgien orthopédique, chirurgien maxillofaciale, ORL (trachéotomie, distinction de l'origine de l'hypoventilation obstruction, paroi thoracique ou diaphragme chez le jeune enfant). Des référents parcours santé de l'AFM Téléthon peuvent apporter une aide importante pour l'accessibilité aux soins, aux prestations sociales et au montage de dossiers médico-sociaux, tout comme le milieu associatif, les patients experts et les groupes d'intérêts des maladies rares, représenté par FILNEMUS.

c. Suivi sur le plan neurologique et neuromusculaire

L'évaluation de la fonction motrice à chaque consultation est essentielle pour orienter et affiner la prise en charge, ainsi que pour estimer l'évolution de la maladie.

Comme évoqué précédemment, le testing musculaire segmentaire apprécié au moyen de l'échelle numérique développée par le Medical Research Council (MRC) permet d'évaluer la distribution et la sévérité de l'atteinte musculaire. Dans les centres de

référence de maladies neuromusculaires (FILNEMUS) il est possible de réaliser des tests plus fiables que le MRC et validés pour la maladie (échelle de fonction motrice MFM), avec un objectif d'étude d'histoire naturelle. La présence et distribution des rétractions doivent être évaluées et quantifiées de façon systématique.

Les tests fonctionnels chronométrés (marche sur 10 mètres, 6 min walking test, montée de 4 marches, lever de la position couchée, lever de position assise sur une chaise (adulte) ou par terre (enfant), Barré, Mingazzini) sont importants comme mesure de base et pendant le suivi pour surveiller l'évolution et la progression de la maladie. Des auto-questionnaires rapportés par les patients peuvent également renseigner sur les capacités perçues (ACTIVLIM) ou le niveau de qualité de vie générique (Whoqol-bref) ou spécifique (Qol-gNMD).

d. Prise en charge pneumologique

i. Ventilation

La prise en charge de l'insuffisance respiratoire restrictive observée au cours des déficits en collagène VI ne diffère pas des modalités habituelles de prise en charge de ce type d'insuffisance respiratoire. Il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière des signes cliniques respiratoires et de la fonction respiratoire par des explorations fonctionnelles respiratoires comportant une évaluation des volumes pulmonaires avec la mesure de la capacité vitale et de la force des muscles respiratoires par une mesure des pressions maximales. En raison de l'atteinte diaphragmatique, il est très important de réaliser, si cela est possible, des tests de fonction respiratoire en position couché. En position assise, une diminution de plus de 20% de la CV témoigne d'une dysfonction diaphragmatique sévère. L'évaluation respiratoire est particulièrement importante chez tout patient avec des infections respiratoires récurrentes, une perte de poids ou en préopératoire, afin d'éviter des complications graves. Elle est indispensable chez l'enfant car les signes d'insuffisance respiratoire sont difficiles à identifier.

Concernant les traitements rééducatifs préventifs, les dispositifs instrumentés d'aide à la toux sont indiqués chez les patients avec une fonction diminuée, surtout en cas d'infection respiratoire. En plus de l'intérêt de ces techniques de désencombrement, il existe chez l'enfant un risque d'hypo-croissance et d'enraidissement de la cage

thoracique par l'installation de rétractions intercostales. Pour assouplir la cage thoracique et favoriser la croissance thoracopulmonaire, il est proposé, comme chez d'autres enfants atteints de maladies neuromusculaires sévères précoces (amyotrophie spinale, dystrophies et myopathies congénitales), des séances journalières d'hyperinsufflation thoracique. Des appareils de pression positive avec valve expiratoire (alpha 300, Eove, Aero-life) avec masque facial et gaine abdominale sont disponibles en France et permettent de réaliser des exercices tous les jours (20-30 minutes). Les parents et patients sont éduqués à réaliser ces auto-soins. Le paramétrage et les conditions de réalisation de cette rééducation respiratoire sont contrôlées régulièrement pour les adapter à l'évolution des patients et son contexte. Effectivement, l'assouplissement de la cage thoracique est un moyen de lutter contre l'installation de rétractions intercostales qui se développent rapidement dès les premières années de vie. Grâce à cette rééducation, ou à l'instauration précoce de la ventilation nocturne en cas d'hypoventilation, la pente de diminution de fonction respiratoire peut être stabilisée, voire arrêtée dans certains cas. Ces pratiques préventives et /ou proactives ont été développées en France et sont utilisées par beaucoup de patients UCMD, avec une diminution sensible du recours à la trachéotomie observé ces dernières années par les experts impliqués dans le suivi des patients les plus sévères (Pr S Quijano-Roy, Centre de Référence Raymond Poincaré, Garches).

Les critères de mise sous ventilation mécanique ne sont pas spécifiques. La ventilation mécanique est indiquée chez les patients symptomatiques et présentant une hypoventilation alvéolaire. Pour détecter l'hypoventilation, il est préférable de réaliser une étude oxycapnographique car il peut y avoir une hypercapnie isolée sans désaturation significative (donc non visible sur une oxymétrie seule). La recommandation est de réaliser cette étude oxycanographique tous les 6 ou 7 ans chez les patients dont l'étude de fonction respiratoire est anormale, notamment si la CVF est égale et ou inférieure à 60%. Chez certains patients, la sévérité de l'atteinte respiratoire peut conduire à une dépendance de la ventilation. Dans ce cas, les modalités ne diffèrent pas des modalités usuelles des patients dépendants (VNI privilégié avec utilisation possible de l'embut buccale).

La description de cas de pneumothorax chez des patients porteurs de myopathies par déficit en collagène VI pose la question des modalités de la ventilation mécanique mais également des réglages des appareils d'assistance à la toux si l'utilisation de ceux-ci était envisagée au cours du suivi. Les données disponibles actuellement ne permettent

pas d'identifier des facteurs de risque de pneumothorax ni d'établir un algorithme de prise en charge. Dans l'attente d'une amélioration des connaissances, il semble légitime d'inciter à la prudence dans la titration des pressions positives au cours de la ventilation afin de limiter les pressions d'insufflation et le risque de barotraumatisme.

ii. Impact de la prise en charge orthopédique sur la respiration

La survenue d'une scoliose peut aggraver l'insuffisance respiratoire restrictive et rendre sa prise en charge plus complexe. Les nouvelles techniques chirurgicales rachidiennes sans fusion ont beaucoup diminué le recours aux anciennes techniques invasives d'arthrodèse avec fusion. De plus, le développement des nouveaux dispositifs de ventilation de plus en plus performants et l'utilisation proactive des Bipaps pour favoriser le sevrage de ventilation post-opératoire des patients a amélioré significativement la prise en charge péri-opératoire des scolioses de ces enfants, avec un impact respiratoire très positif. Les instrumentations sans greffe rachidienne peuvent être réalisées avant la fin de la croissance du tronc, à un stade de sévérité moindre et accompagner la croissance du rachis par des interventions d'allongement de tiges ou même spontanément, sans recours à une nouvelle intervention (tiges magnétiques, tiges auto-extensibles). Peu de données sont disponibles sur l'impact de la chirurgie sur l'évolution respiratoire. Anciennement, le temps d'intubation en postopératoire pouvait se prolonger pendant plusieurs semaines et dans certains cas, l'intervention n'était pas autorisée si le patient n'avait pas un accès sécurisé par trachéotomie. Dans une étude française très récente, l'utilisation d'une technique mini-invasive d'instrumentation sans greffe dans une population d'amyotrophie spinale infantile, associée à une rééducation respiratoire systématique en pré et post-opératoire, voire une ventilation nocturne proactive, n'a pas montré d'impact délétère sur la fonction respiratoire à moyen et long terme.

iii. Prise en charge des complications (pneumothorax)

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation sur la prise en charge des pneumothorax dans les déficits en collagène VI. Cependant, en reprenant les descriptions cliniques des cas décrits dans la littérature, on note le caractère récidivant et/ou bilatéral des pneumothorax chez plusieurs patients pouvant faire discuter l'indication d'une symphyse pleurale chirurgicale. Des pneumothorax incomplets et des

brides pleurales sont également décrits, lesquels peuvent compliquer le drainage pleural. Ces différents éléments incitent à la prudence dans la prise en charge de ce type de complications dans les myopathies par déficit en collagène VI.

e. Prise en charge sur le plan de la rééducation

En l'absence de traitement curatif, l'attitude thérapeutique en MPR est tournée vers la prévention des complications, notamment orthopédiques et respiratoires et l'amélioration du confort de vie. Il n'est maintenant plus recommandé aux patients d'éviter l'activité physique. L'idée actuelle est plutôt qu'elle soit adaptée à chaque patient en fonction de son diagnostic et de son niveau fonctionnel en évitant surtout d'aller jusqu'au seuil de la fatigue ou de la douleur. Il ne sert à rien d'interdire toute sollicitation musculaire, a fortiori chez un jeune enfant, et ce d'autant que le tissu musculaire (malade ou sain) diminuera s'il n'est pas utilisé. Trouver le juste milieu entre trop d'activité musculaire (ou trop intense) et pas assez d'activité, pour préserver au mieux la fonction musculaire est la règle : privilégier des activités qui ont du sens pour l'apprentissage et l'épanouissement (par exemple, en milieu aquatique), réduire au maximum les efforts musculaires inutiles et éviter les situations d'échec. La prise en charge orthopédique est à instituer avant même l'apparition des premières déformations ou rétractions. La mobilisation précoce et régulière des articulations est primordiale pour lutter contre les rétractions musculaires en s'adaptant à l'évolution de la maladie, à ses conséquences, au mode de vie et bien évidemment au bilan fonctionnel.

Chez les patients UCMD, la kinésithérapie doit être souvent très intensive à long terme, au moins 3-4 séances/ semaine, avec un but spécifique d'assouplissement des ceintures (hanches, épaules), extrémités et axe (cervico-thoraco-lombaire). Aussi, compte tenu de l'impact du positionnement et de l'installation, l'utilisation d'attelles nocturnes et diurnes est très importante pour diminuer la progression des déformations articulaires des 4 membres.

i. Bilan fonctionnel

Le bilan fonctionnel initial est indispensable et doit être renouvelé au cours de l'évolution pour adapter les objectifs. L'évaluation repose initialement sur l'interrogatoire du patient ou des parents et l'examen clinique, mais elle doit être

complétée par différents tests codifiés dont le choix dépend du stade évolutif, marchant ou non marchant, et des pratiques locales. Cependant ce bilan doit rester cohérent au fil du temps pour évaluer la dégradation de l'atteinte fonctionnelle. L'interrogatoire s'intéressera à la vie quotidienne, au périmètre de marche, à la capacité dans les escaliers ou à la réalisation des transferts. Il est nécessaire de regarder le patient et de noter l'attitude spontanée, assis debout ou couché, l'équilibre à la marche, ou l'équilibre assis, la symétrie de la position assise et les répartitions d'appui.

Le testing musculaire segmentaire, apprécié au moyen de l'échelle numérique développée par le Medical research council (MRC) permet d'évaluer la distribution et la sévérité de l'atteinte musculaire.

Bilan articulaire : En complément le bilan articulaire se doit d'évaluer et quantifier en degrés la présence et la distribution des rétractions et noter la réductibilité de ces attitudes ou déformations.

Les tests complémentaires : Au stade marchant : les tests fonctionnels chronométrés ou pas (marche sur 10 mètres, 6 min walking test, montée de 4 marches, lever de la position couchée, lever de position assise, manœuvre de Barré, Mingazzini) sont importants comme mesures de base et pendant le suivi pour surveiller l'évolution et la progression de la maladie.

La Mesure de la Fonction Motrice (MFM) est utilisée aussi bien chez les patients valides qu'en fauteuil. Elle se compose d'items (répartis en 3 dimensions : D1 (position debout et transferts), D2 (motricité axiale et proximale) et D3 (motricité distale). Un score est attribué à chaque dimension, en pourcentage de la fonction motrice normale. Les scores D2 et D3 permettent de surveiller l'évolution de la station assise et des préhensions. Pour l'utilisation des membres supérieurs, il existe des échelles de fonction développées ces dernières années, par exemple RULM (Revised Upper Limb Module).

L'objectif de ce bilan est d'aboutir à une prise en charge pluridisciplinaire prenant en compte l'évolution progressive, et la gravité des atteintes. Le renouvellement de ce bilan à intervalles réguliers, est indispensable pour guider la prise en charge rééducative. Cette prise en charge a pour objectif de prévenir, autant que faire se peut, les déformations, de freiner l'aggravation, et d'anticiper les étapes importantes (comme la perte de la marche). Cette première évaluation permet également de mesurer l'efficacité de la prise en charge ultérieure.

Les rétractions et les déformations squelettiques :

Avant la perte de la marche, le bilan clinique comporte la recherche de :

- un flessum de hanche et de genou, un abductum de hanche,
- un équin et un varus d'arrière-pied
- un flexum de coude et une rétraction des poignets, des longs fléchisseurs des doigts
- une raideur rachidienne, une gibbosité, un déséquilibre du tronc et/ou une obliquité pelvienne
- des rétractions des masseters

Après la perte de la marche, une évaluation rachidienne est également réalisée à chaque consultation. Une étude radiographique annuelle jusqu'à la fin de la croissance est recommandée. Des clichés de face et profil du rachis en position assise et de face en position couchée permettent d'évaluer la raideur et le degré de redressement sans la contrainte de la pesanteur, et de visualiser les hanches sans besoin d'une radiographie additionnelle. Des techniques EOS sont aussi préférables pour diminuer l'irradiation des patients. En cas de chirurgie rachidienne, le bilan clinique doit comporter l'évaluation des muscles spinaux, abdominaux, fléchisseur/extenseur de nuque.

ii. Bilan et prise en charge en ergothérapie

La prise en charge en ergothérapie a pour principaux objectifs :

1- Eviter les attitudes vicieuses

Les rétractions articulaires peuvent entraîner des déformations importantes et des douleurs avec des conséquences directes sur l'hygiène de la personne, ses capacités fonctionnelles et sur son autonomie. L'enjeu est donc majeur.

L'ergothérapeute intervient en prévention au même titre que les kinésithérapeutes. Si les kinésithérapeutes utilisent par exemple la mobilisation, ou les étirements, l'ergothérapeute va employer d'autres moyens : installation, apprentissage de certains gestes de compensation, utilisation d'aides techniques. Ceci constitue un véritable travail d'équipe.

L'évaluation posturale est primordiale en position couchée, assise, debout et en activité. Elle est réalisée dans l'environnement de la personne en intégrant ses habitudes de vie personnelles, ses activités et ses besoins.

- L'installation au lit : Que la personne soit marchante ou non marchante, l'installation au lit nécessite une attention particulière en termes de prévention. En fonction du degré de sévérité de l'atteinte, de l'âge, mais aussi de la tolérance de la personne, des attelles sur mesure ou la mise en place de coussins de positionnement peuvent être préconisées afin de lutter contre les attitudes vicieuses (voir en annexe pour plus de détails).
- L'installation au fauteuil : La personne peut être amenée à passer de nombreuses heures en position assise, souvent en fauteuil roulant manuel ou en fauteuil roulant électrique. Quand le fauteuil roulant est non adapté, des conséquences majeures sur sa posture et son autonomie sont prévisibles. C'est pourquoi, il est indispensable de pouvoir lui fournir des aides techniques à la posture tout en favorisant une mobilité fonctionnelle. C'est le rôle des ergothérapeutes travaillant spécifiquement en clinique de positionnement. Là encore de multiples dispositifs existent avec des caractéristiques techniques : coussins, éléments d'assise (biseau, appui pelviens, butée d'abduction...), dossiers, éléments de dossier (biseau thoracique, butée sacro-lombaire...), accessoires (appui-tête, ceintures, manchettes, tablettes...) (voir annexe). Il est donc recommandé aux médecins traitants d'orienter le patient vers ces centres spécialisés pour l'achat d'un fauteuil quel qu'il soit.

Malheureusement, les délais d'attente peuvent être parfois longs. En attendant l'acquisition d'un fauteuil roulant électrique ou manuel adapté, nous conseillons une prescription pour une location de fauteuil roulant en réalisant simplement des mesures anthropométriques afin de bien déterminer la largeur et la profondeur d'assise du fauteuil. (Voir prise de mesures en annexe).

Le remboursement des fauteuils roulants par la sécurité sociale est possible tous les 5 ans.

- Le patient marchant : Il peut aussi avoir besoin d'aides techniques à la posture pour compenser, stabiliser, maintenir ou remplacer une fonction déficiente. Le médecin MPR, le kinésithérapeute, le podologue, l'ergothérapeute, l'orthoprothésiste participent collectivement à cet objectif. Cela consiste en la mise en place :
 - de chaussures orthopédiques afin de compenser la faiblesse musculaire et les raideurs des chevilles,
 - de corsets pour éviter l'aggravation des scolioles,

- de colliers cervicaux pour le maintien de la tête,
- de nombreuses aides techniques à la marche, dont certaines peuvent être prescrites directement par le kinésithérapeute existant (cannes, déambulateurs...) et influencent aussi la posture.
- Le positionnement de la tête : C'est un point très important à long terme. Un appui-tête sur le fauteuil électrique et des postures nocturnes sur le dos pour éviter l'hyperextension du cou pendant des périodes longues sont recommandés.

2- Favoriser l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne

L'ergothérapeute intervient aussi pour favoriser l'autonomie dans les activités de vie quotidienne. Il réalise des observations rigoureuses, des mises en situation et la passation d'échelles validées, spécifiques (adulte /enfant) afin de proposer des solutions adaptées et de pouvoir répondre à l'objectif déterminé. On citera en exemple : La Mesure Canadienne du Rendement Occupationnel (MCRO), La Mesure du contrôle Postural Assis (MCPAA 2.0).

La fatigabilité et la diminution de la force liées à la maladie, en plus des déformations des extrémités et l'hyperlaxité très marquée nécessitent un accompagnement très important notamment chez l'enfant lors du cursus scolaire. Comme il s'agit d'une période de forte croissance et de changements, le médecin expert et les rééducateurs doivent veiller particulièrement à compenser les difficultés et faciliter le programme thérapeutique qui est souvent très lourd (corset, attelles, kinésithérapie intensive). Des certificats de tiers-temps, la mise en place de doubles jeux de livres, une adaptation des déplacements, voire la dispensation des activités sportives au profit de la réalisation de la kinésithérapie motrice intensive sont des aspects fondamentaux pour le développement des enfants et l'optimisation des perspectives professionnelles futures.

Une des spécificités de l'ergothérapeute est la réalisation de visites à domicile. Elles consistent en une évaluation des activités journalières du patient dans son environnement et d'un accompagnement pour la mise en place des aides techniques.

Le médecin traitant peut prescrire si besoin cet acte auprès d'un ergothérapeute en libéral ou demander l'intervention d'une équipe mobile (médecin MPR, assistante sociale, ergothérapeute). Il peut aussi orienter le patient vers des associations : comme l'AFM- téléthon dans laquelle des représentants parcours santé peuvent se rendre à domicile.

L'évaluation de l'autonomie au domicile

L'évaluation au domicile va permettre de déterminer les priorités et les aides techniques compatibles avec le mode de vie : études des déplacements, des transferts, des activités de vie quotidienne (toilette-habillage-repas-cuisine-courses-conduite-loisirs).

- Les déplacements : Il est conseillé avant toute prescription de fauteuil roulant, d'évaluer son utilisation intérieure et/ou extérieure. Les aires de rotation, les largeurs de portes, les angles droits, la hauteur des tables, les seuils, les pentes seront prises en compte.
- Les transferts : Pour l'évaluation des transferts, prenons l'exemple de la baignoire. Souvent la personne souhaite installer une douche et remplacer sa baignoire car les transferts sont difficiles. Cependant, en fonction des capacités du patient, de son environnement, de ses ressources financières et de ses besoins, il est parfois plus simple et plus fonctionnel de garder sa baignoire. En effet il existe diverses solutions pour faciliter les transferts dans la baignoire : installation d'une barre d'appui, de bandes antidérapantes dans la baignoire, d'un banc de baignoire réglable en hauteur, d'un lève-personne...
- Les activités de la vie quotidienne : La compensation des membres supérieurs, indispensables pour l'autonomie de la personne, est parfois complexe. A chaque activité son adaptation. Les rétractions sévères en flexion des doigts limitent souvent les préhensions, entraînant une gêne importante voir une dépendance dans certaines activités de la vie quotidienne (toilette-habillage-repas...). Des exemples sont en annexe.

L'évaluation à domicile ne se limite pas à l'intérieur de la maison, l'environnement extérieur peut-être aussi étudié.

L'évaluation de l'autonomie à l'extérieur du domicile

Le quartier est aussi évalué, les sorties, l'accessibilité aux commerçants...

Le patient est mis en situation à l'extérieur de son domicile : évaluer la hauteur des trottoirs, la montée dans la voiture, la prise des transports en commun, les distances à parcourir (travail, école, commerces, loisirs...).

Les capacités de la personne (préhension possible pour l'utilisation d'un joystick, transferts, équilibre du tronc...) ainsi que les possibilités de financement (LPPR, mutuelle, MDPH...) sont également pris en compte.

Toutes ces données vont nous permettre d'affiner la préconisation en terme de choix de l'aide technique au déplacement : un fauteuil roulant manuel ou électrique, une aide à la motorisation ou un scooter.

3- Adapter l'environnement

- L'aménagement du domicile

Il doit prendre en compte les accès extérieurs et intérieurs, mais aussi l'aménagement de la salle de bain (baignoire et/ou douche, sièges élévateurs de baignoire, transat de baignoire, table de change, lit douche, WC aménagés), de la chambre et du lieu de vie (lit électrique médicalisé, pupitre, tourne page, système de transfert), la domotique. Une visite à domicile doit être effectuée afin de valider les essais dans les différents lieux de vie, avant la validation définitive.

- L'aménagement du véhicule

Il est important pour maintenir les déplacements et la vie sociale. Un véhicule de grande contenance pouvant transporter le matériel, avec un système d'arrimage du fauteuil roulant au plancher, un accès par rampe ou haillon électrique, avec éventuellement un plancher décaissé est conseillé.

- L'aménagement du poste de travail/de l'école

Le cas particulier des enfants nécessitera l'aménagement du lieu de scolarité ou pour les adultes, le lieu de travail. Comme pour le domicile l'intérêt sera porté sur l'accessibilité extérieure (plan inclinés, ascenseur...) et intérieure (couloir, classes, réfectoires...), le bureau (adapté ou réglable en hauteur), le matériel informatique : souris adaptée (track-ball, track-stick par exemple), ordinateur, imprimante, scanner, logiciels spécifiques (reconnaissance vocale, clavier à l'écran avec prédiction des mots...), la cantine (auxiliaire de vie scolaire) et le transport scolaire.

La mise en place des aides techniques et les changements d'habitudes de vie qu'impose le handicap nécessitent un accompagnement de la personne et de son entourage. Cette acceptation est parfois difficile et demande du temps. Si la maladie évolue, les projets, les envies, les besoins aussi. Un accompagnement au long cours avec un suivi régulier par une équipe pluridisciplinaire (médecins MPR, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, assistante sociale, psychologue...) est indispensable.

iv. Prise en charge rééducative

Dans la prise en charge l'aspect fonctionnel prime sur l'orthopédie pure. Les décisions sont guidées par une interrogation : quel bénéfice fonctionnel au quotidien ce traitement apporte-t-il ? La prise en charge repose sur la kinésithérapie, l'auto-rééducation, les orthèses de posture, et comme vu précédemment, l'ergothérapie. La kinésithérapie comporte divers aspects. Le nombre de séances hebdomadaires est un compromis entre les différentes contraintes avec la nécessité d'aménager des plages sans rééducation afin d'optimiser l'acceptation de la prise en charge sur le long terme.

Mobilisations passives et actives

Une mobilisation passive et un travail actif-aidé, ciblé sur les muscles les plus déficitaires (travail actif pour des muscles >3/5 (endurance ou force) et actif aidé pour des muscles à 2 ou 3 (maintien des capacités sans pesanteur)), peuvent être associés à des séances de balnéothérapie, en piscine chauffée qui permet un travail de mobilisation active musculaire et articulaire sans les contraintes de la pesanteur. Avant la perte de la marche, la kinésithérapie comporte un travail passif : mobilisations, étirements et postures sur table pour prévenir et lutter contre le flexum et l'abductum de hanche et de genou, et l'équin, un travail actif et actif-aidé: analytique (fessiers, quadriceps, releveurs du pied) et global. Le travail de l'équilibre peut améliorer la conscience corporelle et la confiance dans le maintien et réduire le risque de chutes. Les aides à la marche et autres aides à l'activité doivent être évaluées en continu. Cela signifie souvent équilibrer entre les besoins et le désir

Après la perte de la marche, l'objectif est de lutter contre l'aggravation des troubles de la statique pelvi-rachidienne et ses conséquences fonctionnelles, et de préparer l'arthrodèse éventuelle du rachis (préopératoire). Le binôme kinésithérapeute et ergothérapeute doit également s'attacher à assurer le confort de l'installation assise, et préserver l'autonomie des membres supérieurs et la verticalisation (si elle est pratiquée).

Renforcement musculaire

Le but est de maintenir la force existante des muscles >3/5 (MRC) ou de contenir la progression de la faiblesse musculaire du fait d'une non-utilisation (cercle vicieux sur un muscle atteint), et pas nécessairement de renforcer les muscles affectés. Toute

augmentation de la force musculaire est probablement le résultat d'effets sur les muscles qui sont relativement peu affectés par la maladie neuromusculaire, mais qui peuvent être déconditionnés en raison de l'inactivité. Un entraînement en force de faible intensité peut être bénéfique. Il n'y a aucune preuve que l'entraînement en force intense ait des effets bénéfiques supplémentaires au-delà de ceux d'un exercice modéré, et un tel entraînement doit donc être évité car il peut entraîner une surcharge des muscles. L'entraînement en force excentrique lourd n'est pas non plus recommandé car il est une cause fréquente de lésions musculaires graves chez les personnes sans maladie neuromusculaire.

Travail de l'endurance

Un entraînement modéré durant lequel les muscles reçoivent un apport en oxygène peut améliorer la fonction cardiovasculaire chez les personnes atteintes de maladie neuromusculaire. Cet entraînement en endurance n'est pas si nocif et a un effet modérément bénéfique. L'entraînement sur tapis roulant soutenu par le poids corporel et l'entraînement en piscine sont d'autres exemples d'exercices que certains peuvent apprécier et qui peuvent potentiellement améliorer l'endurance.

L'auto-rééducation

Elle est essentielle et doit être guidée par la kinésithérapie. Elle comporte des auto-étirements musculaires à réaliser avec les parents pour les enfants au quotidien, le soir au moment du coucher ou à la sortie du bain. Les muscles à étirer sont les ilio-psoas, *rectus femoris*, *sartorius*, *tensor fascia lata*, *gluteus medius*, ischiojambiers, *triceps suralis*.

Une verticalisation quotidienne peut être mise en place. Elle sera proposée même après l'arrêt de la marche, le meilleur compromis étant la verticalisation intégrée au fauteuil roulant électrique (FRE). On privilégiera les FRE multipositions (bascule assise et dossier) si la verticalisation n'est plus possible.

En conclusion, la recommandation est d'éviter au maximum l'inactivité qui entraînerait l'aggravation des troubles accrus du fait d'une non-utilisation et une réduction supplémentaire de la force musculaire au-delà de celle causée par la maladie neuromusculaire primaire. Les effets endocrines de l'activité musculaire ne sont pas assez connus (troubles dysmétabolique, maintien du poids, fatigue, santé mentale...)

c'est pourquoi l'inactivité physique pourrait à son tour augmenter la fatigue et la douleur, et diminuer la mobilité entraînant des déformations. Prise en charge rééducative et activité physique appropriés doivent être adaptés à l'individu en fonction de son diagnostic, de son niveau fonctionnel et de son style de vie.

f. Prise en charge orthopédique

i. Déformations rachidiennes

Les déformations rachidiennes commencent souvent tôt dans la petite enfance. Elles sont plus fréquentes et plus évolutives chez les patients qui ne marchent pas. Une prise en charge précoce est ainsi nécessaire.

Le traitement conservateur

Pour les formes graves de la maladie, il doit être mis en route précocement par une kinésithérapie qui s'efforcera d'aider l'enfant à acquérir la station érigée, ainsi qu'à améliorer son tonus musculaire et son équilibre, tout en cherchant à prévenir l'installation de rétractions musculo-tendineuses par des exercices d'étirement et des postures adaptées.

Dès qu'une déformation rachidienne est suspectée ou en cas de difficultés à la tenue assise autonome, des corsets avec appui occipito-mentonnier doivent être prescrits pour aider l'enfant à tenir assis, pour lutter contre l'effondrement de son tronc et pour retarder l'installation de déformations rachidiennes structurelles. En raison de l'insuffisance respiratoire associée, les orthèses de tronc et corsets doivent respecter la fonction pulmonaire, sans appuyer sur la cage thoracique (corset garchois). Des tests de fonction respiratoire doivent être réalisés avec et sans le corset pour exclure une diminution significative de la respiration.

Dans certains cas de déformations rachidiennes très évolutives, on peut être amené à réaliser des plâtres correcteurs sous anesthésie générale ou sous sédation, qui peuvent être renouvelés à la demande en alternance avec les corsets.

Ce traitement conservateur, même bien conduit, est malheureusement souvent incapable d'arrêter l'évolution des déformations rachidiennes et constitue ainsi un simple moyen d'attente d'un traitement chirurgical, qu'il essaye de retarder au maximum.

Le traitement chirurgical

La technique la plus couramment utilisée actuellement est l'arthrodèse vertébrale postérieure instrumentée, qui vient couronner un traitement conservateur de plusieurs années, elle est habituellement réalisée à l'adolescence pour ne pas trop entraver la croissance rachidienne.

Elle consiste à aborder l'ensemble de la colonne vertébrale pour y insérer des implants sur la quasi-totalité des vertèbres, à faire un avivement osseux de l'ensemble de la colonne et à mettre en place des greffons osseux pour favoriser la fusion vertébrale. Il s'agit d'une intervention assez lourde, pouvant être hémorragique dans cette population de patients dont l'état général peut être altéré (dénutrition) et avec une capacité vitale réduite, ce qui engendre un pourcentage assez élevé de complications post-opératoires. Si l'arthrodèse est réalisée trop tôt chez un patient à faible maturité squelettique, elle entraîne un arrêt de la croissance du tronc et du thorax, avec des conséquences qui peuvent être négatives sur la fonction respiratoire. Par ailleurs l'arthrodèse est une intervention définitive, elle ne permet pas l'amélioration secondaire d'une déformation sévère et rigide de la colonne, qui n'a pu être suffisamment corrigée par l'intervention. Cette intervention se fait systématiquement avec un monitoring des potentiels évoqués somesthésiques.

a) Pour pallier l'insuffisance du traitement orthopédique et retarder au maximum l'arthrodèse, de plus en plus de chirurgiens proposent actuellement les instrumentations sans greffe, qui consistent à mettre en place des tiges métalliques pour corriger et maintenir la correction plus efficacement qu'avec un corset, sans faire de greffe osseuse. Ces interventions nécessitent souvent des interventions répétées d'allongement de tiges pour suivre la croissance rachidienne, ou bien l'utilisation de tiges magnétiques (MAGEC) qui s'allongent par une télécommande externe. Ces techniques sont pourvoyeuses, elles aussi, d'assez nombreuses complications notamment mécaniques, et doivent généralement être relayées par une arthrodèse vertébrale postérieure, car les implants utilisés sont souvent fragiles.

b) la technique bipolaire mini invasive :

Pour diminuer les risques de complications des instrumentations sans greffe, et pour éviter la lourdeur de l'arthrodèse, on peut actuellement proposer une autre alternative de chirurgie sans greffe précoce, la technique bipolaire qui peut être définitive.

Cette dernière consiste à redresser la déformation rachidienne et à la stabiliser par un montage constitué d'une double tige de chaque côté, connectées par un domino fermé et reliées entre elles par trois petites barres de liaison transverse qui rendent le montage très solide (figure 8). Les tiges sont introduites à travers deux petites incisions cutanées l'une en haut et l'autre en bas du dos, et sont passées dans les muscles para vertébraux. La fixation du bassin est souvent nécessaire du fait des troubles de l'équilibre du tronc de ces patients, et de l'obliquité pelvienne généralement associée.

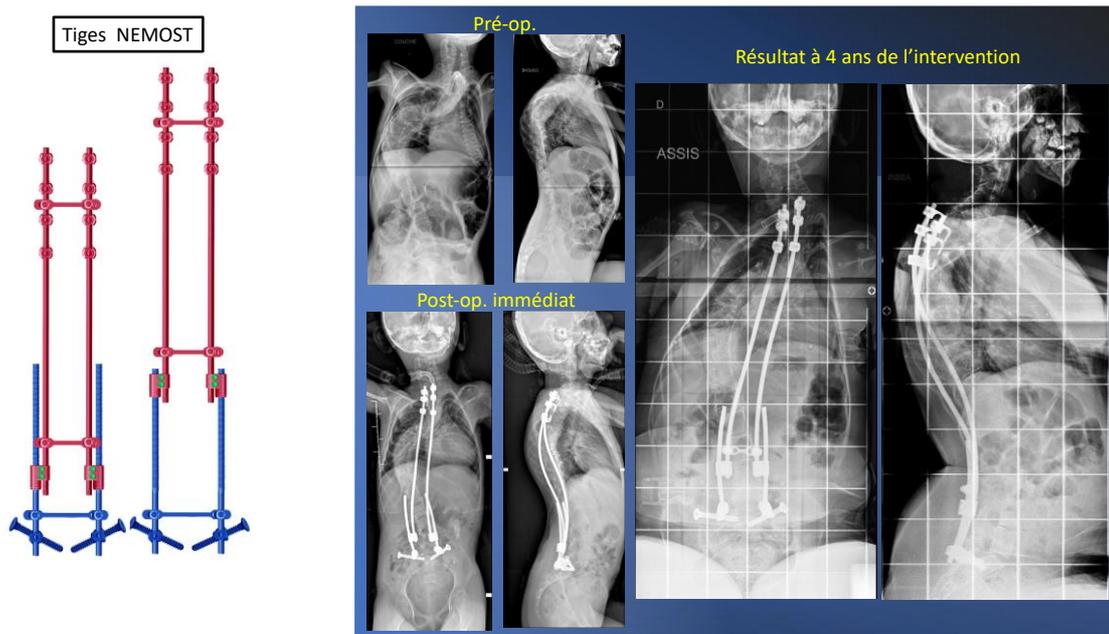


Figure 9. Technique bipolaire. Patiente âgée de 11 ans opérée d'une scoliose. Radiographies rachis préopératoires, post opératoire immédiates et à 4 ans de l'intervention. Le schéma de gauche montre les tiges auto-extensibles « Nemost » : des radiographies de rachis (face et profil) sont prises en post immédiat et à 4 ans de l'intervention. Notez leur expansion 4 ans après leur pose.

Cette technique évolutive permet ainsi de poursuivre la correction progressive des déformations résiduelles, par un ou plusieurs allongements de tiges à la demande. Les tiges rachidiennes se comportent ainsi comme un tuteur ou un corset interne, qui prend le relais du traitement conservateur tout en étant à la fois plus efficace et plus confortable pour le patient et son entourage puisque cette technique dispense le patient du port du corset en postopératoire. En plus elle permet de préserver la croissance de la colonne et du thorax du patient, et de lui éviter l'arthrodèse à terme grâce à la solidité du montage d'une part, et à un enraidissement progressif de la colonne vertébrale avec le temps, induit par la présence des tiges, d'autre part.

Le seul inconvénient de cette méthode est la nécessité de réaliser des interventions répétées d'allongement de tiges. Pour éviter cet inconvénient, il est actuellement possible d'utiliser des tiges auto-extensibles (tiges NEMOST), qui s'allongent dans un seul sens de façon spontanée. Dans les cas de déformations raides, on peut aider leur expansion par des manœuvres externes de traction axiale. De plus, ces nouvelles tiges sont suffisamment solides pour être laissées définitivement en place, contrairement aux tiges magnétiques plus fragiles et qui doivent obligatoirement être retirées à la fin du cycle d'allongement.

Indications de la chirurgie :

L'arthrodèse vertébrale est indiquée pour les enfants ayant une maturation squelettique suffisante, avec un test de Risser au moins à 1. Le test de Risser évalue la maturité squelettique du patient sur une échelle de 0 à 5. Un test de 0 et 1 indique une croissance rapide en cours alors que les scores 4 et 5 indiquent une fin de croissance

Les instrumentations sans greffes traditionnelles sont indiquées chez les patients plus jeunes, dont la déformation rachidienne a résisté au traitement orthopédique qu'elles relayent, en attendant de pouvoir réaliser une arthrodèse.

La chirurgie bipolaire mini invasive peut être proposée à partir de l'âge de 6 à 7 ans, pour les formes de scolioses restées très évolutives malgré un traitement orthopédique bien conduit. Elle peut être également proposée à des patients plus âgés ayant même atteint la fin de leur croissance, à la place d'une arthrodèse, grâce à la solidité du montage.

Cette intervention peut même se pratiquer à l'âge adulte en réalisant un montage renforcé, le risque de fracture de tige étant très faible chez les patients atteints de pathologie musculaire, car ces derniers n'ont pas assez de force pour entraîner une fracture de fatigue du matériel rachidien. Toutefois si une tige se casse, il n'y a pas de conséquence à craindre localement car les deux moignons restent en place du fait de la fibrose et de l'ossification qui se sont formées autour du matériel, et sa réparation est facile.

Dans les scolioses sévères et rigides de l'adulte, cette technique a le mérite de permettre une correction progressive de la déformation, soit par des retentions chirurgicales des tiges à la demande, soit par l'utilisation des tiges extensibles (Nemost) que l'on peut allonger par des séances de traction externe afin d'obtenir une correction étalée dans le

temps, grâce au relâchement viscoélastique des parties molles sous l'effet de la traction. De plus, la technique d'instrumentation rachidienne bipolaire mini invasive n'interdit pas la réalisation des IRM, ainsi que les injections intrathécales de médicaments.

L'indication opératoire chez l'adulte tient compte du retentissement fonctionnel de cette scoliose et son corollaire, la qualité de vie du patient. Ainsi on retiendra dans les indications chez l'adulte : un déséquilibre du tronc ou du bassin en position debout ou assise, une incapacité de tenir assis seul par hypotonie ou faiblesse musculaire, des phénomènes douloureux, des difficultés de posture liées à la déformation du tronc ou du bassin, des lésions cutanées aux points d'appui, des conflits avec l'appareillage, une altération de la fonction respiratoire ou digestive (déglutition). Le caractère évolutif de la déformation et la diminution de la capacité vitale peuvent aussi peser dans la décision chirurgicale. On sait en effet par expérience qu'un certain nombre de scolioses d'origine neuromusculaire continuent à évoluer tout doucement à l'âge adulte.

ii. Les rétractions

La consultation pluridisciplinaire de neuro-orthopédie (incluant, en plus des neurologues, des médecins rééducateurs, des chirurgiens) est un temps fondamental de la prise en charge de ces patients.

Elle précise:

- Les plaintes du patient (instabilité, chutes, douleurs, esthétiques, difficultés de chaussage, souhait d'abandon d'orthèses...)
- Les étiologies intervenant dans la plainte
- Les types et causes de la déformation
- Les potentialités motrices
- Les possibilités thérapeutiques

Elle va permettre de déterminer le contrat passé avec le patient en fonction des objectifs formalisés avec lui.

Les demandes sont très variables suivant les types de maladies liées au collagène VI.

Les patients avec un diagnostic et une atteinte sévère depuis l'enfance consultent en général avant que les déformations ne soient très avancées et ont une demande de confort pour continuer à s'installer au fauteuil ou au lit, ou à se verticaliser, alors que les patients dont le diagnostic est plus tardif ou présentant des pathologies évoluant de

façon plus lente, continuent d'avoir très longtemps une demande très fonctionnelle malgré le fait qu'ils sont parfois pris en charge trop tardivement.

Les facteurs intervenant dans la plainte du patient sont variés :

- le patient marchant : difficultés à la marche en raison de déformation du pied souvent en varus équin, sur un pied plutôt creux, mais aussi de fessum de genoux sur des rétractions des ischio-jambiers, ou en raison des déficits des fléchisseurs de hanche, du quadriceps avec difficultés au passage du pas, ou du triceps sural. Au niveau des membres supérieurs, les atteintes déficitaires peuvent entraîner des difficultés au béquillage.

- le patient en fauteuil: difficultés à l'installation sur des rétractions proximales (adducteurs, ischio-jambiers) ou chute du fauteuil en raison d'équins marqués. Il peut aussi exister des difficultés d'habillage, ou de réalisation de la toilette intime en raison de rétraction importantes des adducteurs.

- Les instabilités proximales sont secondaires à des déficits musculaires (déficit du quadriceps entraînant un déverrouillage du genou, déficit des grands fessiers entraînant un verrouillage des hanches avec hyperextension du rachis, déficit des moyens fessiers entraînant une boiterie de Tredelenburg ou déficit des fléchisseurs de hanche pour lequel l'équin devient utile en particulier s'il est contro-latéral puisqu'il entraîne une instabilité antérieure permettant le passage du pas).

Le traitement chirurgical des rétractions

Il existe plusieurs traitements chirurgicaux pouvant être réalisés de façon isolée ou successivement au cours de plusieurs procédures ou de la même procédure chirurgicale. Il n'est pas licite chez ces patients présentant des maladies neuro-musculaires de proposer une chirurgie des nerfs, qui a tendance à diminuer encore la force motrice. Les actes chirurgicaux se concentrent ainsi sur la chirurgie des tendons et des articulations.

La chirurgie des tendons :

Il s'agit des allongements tendineux (les allongements intramusculaires qui permettent un allongement d'environ 15 mm par l'élasticité des fibres musculaires, la ténotomie d'allongement en Z et la ténotomie simple qui consiste en la section complète du tendon) et des transferts tendineux. Tous ces gestes nécessitent une immobilisation

plâtrée en post opératoire (habituellement de 5 semaines pour obtenir une cicatrisation tendineuse) mais avec une remise en charge infra-douloureuse progressive pour assurer la cicatrisation tendineuse et éviter la détente des transferts ou la rupture des tendons allongés.

En ce qui concerne les transferts tendineux, il convient de transférer un muscle qui se contracte dans le cadre du mouvement recherché en situation fonctionnelle sans que la suppression de la fonction réalisée par ce muscle ait un impact fonctionnel. Dans le cas des myopathies, ce transfert peut au moins temporairement aider le patient à recouvrer une marche plus stable.

Les capacités de rééducation ne permettent pas généralement de réaliser un travail sélectif du transfert pour rechercher un mouvement analytique. Cela explique que l'immense majorité des transferts tendineux se comporte plus comme un effet ténodèse (effet que le mouvement de l'articulation entraîne normalement sur les tendons qui la pontent) plutôt que comme de véritables transferts actifs. Par ailleurs chez les patients avec des lésions périphériques, il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'agoniste au mouvement recherché, car s'il reste des agonistes, le risque est que le transfert soit empêché d'être intégré au niveau cérébral.

Il est possible de ne transférer que des parties de tendon. C'est par exemple le cas du transfert d'un héli transfert du tibial antérieur par dissociation de la moitié interne du tendon et son transfert en dehors sur le court fibulaire ou par un ancrage sur le calcanéum, ce qui assure un mouvement homogène et équilibré lors de la contraction du muscle en flexion dorsale de cheville.

La chirurgie des articulations :

- Les arthrolyses:

Elles sont rares. Les raideurs sont surtout extra-articulaires.

- Les arthrodèses:

Les arthrodèses tibio-taliennes sont peu fréquentes dans ce type de pathologies (le problème d'instabilité réside rarement dans cette articulation et par ailleurs le risque fracturaire du tibia en raison de l'ostéoporose sous-jacente est important). Le maintien d'une mobilité dans l'articulation facilite le passage du pas et protège le genou d'autant que ce dernier présente souvent une instabilité en recurvatum.

Les arthrodèses médio-tarsiennes et sous taliennes, sont les plus fréquentes. Le contrôle du varus de l'arrière-pied et la stabilisation du couple de torsion sont essentiels dans la

stabilité du pied à l'appui et sont difficilement réalisables par des transferts tendineux en cas de déséquilibre musculaire (même si le déséquilibre musculaire nécessite une compensation par transfert tendineux associé à la stabilisation du couple de torsion). L'immobilisation est en règle de deux mois dont 45 jours sans appui.

Au membre supérieur les indications sont plus rares qu'au membre inférieur car la demande fonctionnelle reste souvent au premier plan et non atteignable.

Seules les déformations gênantes pour l'hygiène, le nursing (nettoyage des mains, coupe des ongles en particulier), peuvent être des indications à opérer ces patients.

Les ténotomies percutanées sont intéressantes sur les biceps, grand pectoral et fléchisseurs de doigts. Il faut prévenir les patients que ces derniers gestes sont définitifs et qu'il sera ensuite impossible de fléchir volontairement les doigts en cas de ténotomies percutanées des fléchisseurs de doigts.

Les suites post-opératoires comprennent des immobilisations plâtrées pendant 10 jours pour permettre la cicatrisation de la peau de la paume de la main qui peut être très douloureuse.

iii. Les suites post-opératoires

Rééducation post-opératoire

La rééducation post-opératoire est un élément fondamental de la prise en charge de ces patients. Même lorsque les patients sont immobilisés par un plâtre, ils doivent pouvoir bénéficier d'une prise en charge rééducative en post-opératoire afin de se réautonomiser sous leur plâtre. En l'absence de plâtre, c'est surtout sur l'entretien des amplitudes articulaires obtenues en préopératoire qu'il faudra entretenir.

Il est important par la suite que le patient soit régulièrement revu par l'équipe qui le suit habituellement pour analyser avec lui la nécessité éventuelle d'adapter le chaussage, la toxine, les orthèses, la rééducation ou une autre éventuelle chirurgie à proposer.

La réalisation de gestes chirurgicaux chez les patients avec déficit moteur pose un certain nombre de risques spécifiques qui peuvent s'expliquer par le contexte de ces patients et les déficiences associées :

- Le risque infectieux : il est à peu près identique à la chirurgie générale du pied.

Le risque cutané est de 2 ordres :

- Le risque de nécrose cutanée dans le cadre de correction de grandes déformations. Cela est particulièrement vrai pour la correction des pieds creux varus équins d'autant que la rétraction est ancienne et qu'il existe un terrain vasculaire précaire. Dans ces cas la correction doit être progressive. Celle-ci est assurée soit par la réalisation de plâtres successifs soit protégée par un fixateur externe.

- Le risque d'escarre : celui-ci peut être important chez les patients avec myopathies liées au COLVI, leur peau étant par essence très fine. La gestion de l'immobilisation plâtrée doit être extrêmement rigoureuse. La réfection des plâtres est réalisée de façon régulière dans les premiers jours (réfection des plâtres à J+1 puis J+3 ou J+5 si gestes osseux et changement au 15ème jour post opératoire, à l'ablation des fils).

Les immobilisations se font, en général, en plâtre pour les 2 ou 3 premiers plâtres puis en résine avec ou sans appui suivant les gestes réalisés.

Les causes d'échec

L'échec peut être dû à une mauvaise évaluation générale du patient.

Certains échecs peuvent être dus à une méconnaissance de la fonction sous-jacente du patient et de l'adaptation à sa déformation. Par exemple un équin de 45° est très mal toléré et le patient peut rechercher un appui plus stable digitigrade pour pouvoir continuer à se mettre en position verticale et à marcher. Une correction de cet équin risquerait d'être partielle et s'accompagnerait automatiquement dans ce cas d'une majoration des difficultés à la marche en raison d'une stabilité moins grande en équin qu'en appui digitigrade.

Les cas d'hypercorrection sont le plus souvent dus à une mauvaise évaluation pré opératoire des antagonistes qui ont été sous-estimés. Les hypo corrections sont généralement dues à une surévaluation des muscles agonistes et l'absence des antagonistes. Les patients peuvent être déçus après la chirurgie en cas de contrat d'objectifs non clairement établis avec eux.

La récurrence de la déformation est possible, surtout en cas de non-utilisation de l'articulation considérée (alitement prolongé entraînant la récurrence d'un équin, mauvais positionnement du patient sur les palettes de son fauteuil roulant, absence d'entretien des orteils en extension en post opératoire...). Cela nécessite de mettre en place un suivi rééducatif régulier, adapté, et de questionner en permanence sur les objectifs du patient

qui peuvent évoluer. Le renouvellement systématique d'ordonnances de chaussures orthopédiques non adaptées est à éviter.

L'âge ou l'état général des patients n'est pas un critère de non-opérabilité, la plupart des allongements et sections tendineuses se réalisant sous sédation, sans intubation nécessaire.

g. Nutrition

i. Indications des suppléments, gastrostomie

Les enfants atteints d'UCMD ne présentent pas une courbe de croissance équivalente à celle d'un enfant normal car leur masse musculaire est diminuée. Un poids normal pour un enfant sain peut correspondre à un surpoids chez un enfant qui n'a pas acquis la marche.

La taille doit être calculée théoriquement en présence de rétractions de hanches et/ou des membres inférieurs. Cela est possible à partir de mesures du cubitus ou par estimation selon la longueur du tronc.

Le suivi régulier est important, avec une mensuration systématique du poids et de la taille qui doivent progresser. Une enquête alimentaire doit être réalisée à chaque consultation, et si nécessaire, un entretien avec un diététicien spécialisé afin de réajuster ou optimiser les apports caloriques, protidiques et de l'eau. Des suppléments de calcium et vitamine D à partir de 2 ans sont recommandés pour diminuer le risque de fractures et la déminéralisation des os.

Le manque d'appétit peut avoir des origines multiples et un traitement de la constipation et du reflux gastro-oesophagien, s'ils existent, est important pour optimiser l'état nutritionnel. Ces patients ont souvent un transit diminué, nécessitant d'instaurer un traitement de fond par des macromolécules (MACROGOL) plutôt que des laxatifs et des inhibiteurs de la pompe de protons (IPP). En cas d'un manque d'appétit ou de fatigue alimentaire, la prescription de suppléments caloriques est un moyen efficace de maintenir un apport adapté.

Dans les périodes d'infections ou en période péri-opératoire, ces mesures peuvent ne pas être suffisantes et une alimentation entérale peut être indiquée pendant quelques semaines.

En cas de stagnation ou de perte de poids, on recherchera une fatigabilité masticatoire, des troubles de la déglutition (rares dans cette myopathie) ou une atteinte secondaire à une dégradation de la fonction respiratoire (hypoventilation nocturne).

ii. Problématique de la prise de poids et son impact fonctionnel

La gastrostomie peut être une solution dans les cas les plus sévères mais il est important d'anticiper un rebond du poids, et d'éviter un surpoids après l'introduction de l'alimentation entérale, surtout si elle arrive dans une période de diminution progressive de l'activité physique, par perte de fonction motrice ou fatigabilité.

L'augmentation du poids est un facteur négatif pour l'optimisation de la fonction des muscles chez les patients souffrant d'affections neuromusculaires et il est donc recommandé d'assurer des activités physiques régulières. L'activité aquatique permet d'activer les muscles sans la contrainte de la pesanteur, facilitant leur utilisation avec une fatigabilité moindre

iii. Problématique des rétractions de la mâchoire

La dysfonction motrice des maxillaires et les rétractions progressives de l'articulation temporomandibulaire ont un grand impact dans l'alimentation et la qualité de vie des patients. Plus encore, elles peuvent être source de complications graves (caries par difficulté de brossage, accident respiratoire par difficulté d'intubation).

h. Aspects esthétiques/dermatologiques : cicatrices chéloïdes

La cicatrice chéloïde (dérivé du grec « chele » : pince de crabe) est un trouble fibroprolifératif de la peau qui se développe au-delà des limites de la plaie originelle.

Il s'agit d'une forme de cicatrisation pathologique différente des cicatrices hypertrophiques : après 12 à 18 mois d'évolution, la cicatrice reste dure, en relief (parfois très important) douloureuse, prurigineuse. Le volume et les symptômes augmentent et ne régressent pas spontanément. Ils peuvent se stabiliser ou continuer à progresser dans certaines formes graves.

i. Démographie

- Phototype : les chéloïdes sont 15 fois plus fréquentes chez les patients à la peau plus foncée que chez ceux à la peau plus claire, avec une incidence de 6 à 16 % dans les populations africaines.
- Âge : l'incidence la plus élevée se situe dans la deuxième décennie de la vie.
- Antécédents : les patients ayant présenté un antécédent personnel de cicatrice chéloïde ont un risque relatif 17 fois plus élevé de faire une cicatrice chéloïde ou une récurrence qu'un patient indemne.

Elle est rare chez les nouveau-nés ou les personnes âgées. Leur apparition est influencée par des prédispositions génétiques et endocriniennes (phases de croissance, puberté et grossesse). Les hommes sont autant atteints que les femmes.

Certaines maladies génétiques avec atteinte de l'élastine, du collagène ou des cellules musculaires (cellules musculaires lisses, cellules musculaires striées) peuvent prédisposer à l'évolution inflammatoire voire chéloïdienne de la cicatrisation.

Le lobe, le pavillon et la conque de l'oreille sont les sites les plus courants d'apparition des chéloïdes, en lien, le plus souvent, avec le percage des oreilles.

Les zones d'extension cutanée sont plus souvent sujettes aux cicatrisations hypertrophiques et chéloïdiennes : épaule, thorax, face antérieure des cuisses, thorax, dos de la main, cou, lèvre blanche, joue, nuque.

ii. Facteurs de risque

Le phototype foncé, le traumatisme des berges de la plaie (plaie contuse ou usage d'une technique chirurgicale de fermeture cutanée traumatique), la tension sur les berges de la plaie lors de la fermeture, les infections de plaies et les réactions aux corps étrangers. L'origine des plaies est extrêmement variable : traumatisme direct, piqûre d'insecte, plaie chirurgicale, acné, scarification, lésions de grattage.

iii. Traitement

- Prévention :

Le traitement est avant tout préventif[123]. Les voies d'abord chirurgicales pour la chirurgie conventionnelle ou les biopsies doivent être pratiquées de préférence dans des

zones à risque faible. Lorsque cela est possible, les cicatrices chirurgicales doivent être décalées dans les plis de flexion.

La technique de suture doit respecter des règles essentielles :

- Pas de traumatisme des berges.
 - Suture sans tension
 - Retrait précoce des fils de suture (avant J8 sur le visage, avant J15 sur le tronc et les racines de membre, avant J21 sur les extrémités et le cuir chevelu).
 - Éviter les fils de suture résorbables chez les patients présentant un « sur-risque » individuel ou génétique.
- Lorsque la chéloïde est constituée et limitée :
- **Excision simple et suture** : réservé aux petites lésions : Le taux de récurrence est de 45 % à 100 % en fonction des publications.
 - **Les pansements en silicone**. Ils sont utilisés :
 - soit en curatif : ils sont appliqués sur les chéloïdes afin de diminuer le volume de la lésion. Ils sont posés dès que l'épithélialisation de la cicatrice est obtenue.
 - soit en préventif : en exerçant une pression continue, après exérèse chirurgicale (24h/24), pour une durée de trois mois, ils peuvent alors prévenir la formation de nouvelles chéloïdes (efficacité jusqu'à 85 % des cas).

Le mécanisme de l'action n'est pas connu, mais l'augmentation locale de la température, la pression continue et l'amélioration de l'hydratation et de la cicatrice semblent jouer un rôle. Si les pansements siliconés sont inefficaces, l'utilisation des corticoïdes retardés en injection intra-lésionnelle peut être tentée.

- Lorsque les lésions sont plus grandes :

Le traitement est alors appliqué de manière séquentielle et multimodale :

- **Les injections intra lésionnelles de corticostéroïdes retard** (Kenacort®)
Elles peuvent diminuer les symptômes et diminuer le volume des chéloïdes, mais les taux de récurrence varient de 9 % à 50 %.

Elles sont réalisées toutes les quatre semaines à trois ou quatre reprises en fonction de leur efficacité. Elles sont souvent très douloureuses et doivent s'accompagner d'un traitement préventif par antalgiques locaux (crème lidocaïne) et généraux (antalgiques classe 1, protoxyde d'azote).

- **Les injections de corticoïdes, associées à l'exérèse chirurgicale**

Elles présentent un taux de récurrence plus faible.

Leur utilisation répétée trop souvent, ou leur concentration trop élevée, peut conduire à des lipodystrophies localisées, un amincissement cutané, parfois extrême avec des télangiectasies, voire des ulcérations cutanées. Dans ce cas, la vitamine A topique permet de rétablir l'équilibre.

- **La radiothérapie**

L'excision suivie d'une radiothérapie a un taux de réussite de 67 % à 98 %. L'irradiation est réalisée le jour même et le lendemain de l'intervention: 2 Gy + 2 Gy. L'irradiation seule a un taux de réponse de 10 % à 94 %, mais doit être réservée aux lésions résistantes aux autres méthodes de traitement en raison de la morbidité potentielle de ces techniques. La consultation avec le radiothérapeute doit être prévue avant l'excision cicatricielle pour délimiter la zone d'irradiation.

- **La cryothérapie (à l'azote liquide)**

Elle peut être utilisée seule ou avec une injection intra-lésionnelle de corticoïdes retardés.

- Le soutien psychologique : La cicatrice chéloïde peut constituer le point de fixation d'un trouble psychologique souvent sous-estimé qui s'ajoute aux préjudices esthétiques et fonctionnels (même s'ils sont minimes).

Son apparition contribue parfois à aggraver le traumatisme initial avec parfois un sentiment de culpabilité très important (par exemple lorsqu'elle survient sur le visage, chez un enfant ou un adolescent, après un accident domestique, une césarienne). A l'instar des patients présentant des séquelles de brûlures, les chéloïdes doivent faire l'objet de soins multidisciplinaires avec une prise en compte de l'atteinte psychologique.

9. Conseil génétique

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou des apparentés à risque d'une maladie héréditaire sont informés de la nature et des conséquences de la maladie en question, de la probabilité de la développer et/ou de la transmettre à leur descendance, et des possibilités pour éviter la transmission de la maladie.

Une consultation de conseil génétique est recommandée à la suite de l'annonce diagnostique d'une myopathie liée au COLVI. Il est important de préciser que le conseil génétique est particulièrement complexe dans les myopathies liées au COLVI de par l'hétérogénéité clinique et génétique de ces affections (variabilité dans la sévérité et l'âge de début). Il ne peut être réalisé qu'après identification du ou des variant(s) génétique(s) responsable(s) de la pathologie dans l'un des 3 gènes formant l'hétérotrimère COLVI (gènes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*). L'interprétation de la pathogénicité et de la causalité d'un variant nécessite l'intégration des informations cliniques, des examens complémentaires et éventuellement l'étude de la sécrétion du COLVI par l'immunomarquage (réalisé sur les fibroblastes issus d'une biopsie cutanée). Comme précédemment évoqué, deux mécanismes mutationnels sont à l'origine de la forme de la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich (UCMD): des variants pathogènes hétérozygotes ayant un effet dominant négatif (ils seront en majorité *de novo*) et des variants pathogènes récessifs avec perte de fonction. La myopathie de Bethlem est principalement associée à une transmission dominante, cependant, de très rares cas de récessivité ont été décrits.

S'il s'agit d'un patient malade, il sera expliqué lors de cette consultation que la diffusion de l'information parmi les membres de sa famille est obligatoire et encouragée par les professionnels de santé (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités) car elle peut aboutir à la découverte du variant pathogène chez des apparentés présymptomatiques et permettre la mise en place de mesures préventives ou curatives immédiates ainsi que de conseil génétique.

Précisons que la prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle spécialisée, par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire (dont un médecin généticien), déclarée

à l'Agence de la Biomédecine (ABM). La personne présymptomatique bénéficiera dans ce cadre d'une consultation psychologique qui a pour but de l'aider à anticiper l'impact psychologique du résultat du test et ses effets potentiels sur sa vie actuelle et future. A ce titre, un avis du CCNE sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain (N°124 le 21 janvier 2016) souligne qu'il est crucial que la personne puisse bénéficier, avant la réalisation d'un test génétique, d'un entretien psychologique au cours duquel elle réalise un travail d'anticipation de l'annonce du résultat du test (favorable ou défavorable) pour pouvoir s'approprier les potentielles conclusions, et notamment les différents types d'incertitude qu'elles sous-tendent.

a. Génétique et mode de transmission :

- Transmission Autosomique Dominante : Il suffit d'une seule copie du gène porteur du variant pathogène sur l'un des deux chromosomes pour que la maladie s'exprime. Chaque individu porteur du variant pathogène aura un risque de 50% de le transmettre à chaque enfant. Devant ce type de transmission, un des parents sera porteur du variant pathogène, à moins que la survenue de ce variant pathogène soit *de novo*. La pénétrance de la maladie étant incomplète, le parent porteur du variant pathogène peut être asymptomatique. Cependant, la réalisation d'une IRM des membres inférieurs pourra permettre dans certains cas de déceler quelques signes typiques chez ce parent.

Dans le cadre de la transmission dominante, la survenue du variant pathogène peut s'avérer *de novo*. Le risque de récurrence pour le prochain enfant du couple est théoriquement très faible lié au risque de mosaïque germinale (estimation empirique de 1 %).

Transmission autosomique dominante

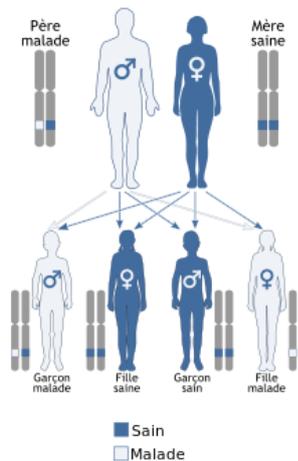


Figure 10 : Transmission autosomique dominante.

- Transmission Autosomique Récessive : Il faut être porteur de deux variants pathogènes, un sur chaque chromosome d'une même paire, pour être atteint de la maladie. Chaque parent est porteur à l'état hétérozygote d'un variant pathogène, sans signe de la maladie. Le risque pour des parents, chacun porteur d'un variant pathogène, de transmettre la maladie, c'est-à-dire que l'enfant soit porteur de deux variants pathogènes, est de 25 % pour chaque grossesse. Le risque pour la fratrie d'une personne malade d'être porteur du variant pathogène à l'état hétérozygote est de 75%. Il faut noter que la proportion d'unions entre apparentés est plus élevée dans l'ascendance des sujets atteints de myopathies liées au COLVI récessives.

Transmission autosomique récessive

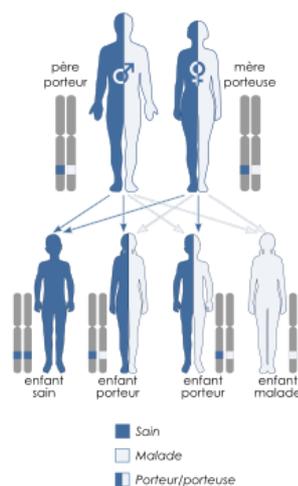


Figure 11 : Transmission autosomique récessive.

- Mosaïque germinale :

Dans le cas où aucun des deux parents n'est porteur du variant pathogène lors de l'analyse du prélèvement sanguin, il existe un risque de mosaïque germinale (possibilité que le variant soit présent dans certains gamètes d'un parent). Ainsi, un cas de mosaïcisme dans les gamètes paternels a été rapporté chez deux sœurs atteintes d'UCMD. Cette découverte a modifié le risque d'héritabilité et de récurrence.

- Mosaïque somatique et variabilité intrafamiliale:

Un patient atteint de myopathie liée au COLVI peut être porteur d'une mosaïque somatique (variant pathogène présent dans certains tissus et absent dans d'autres, de survenue post-zygotique). Une atteinte asymétrique des muscles peut être évocatrice d'un mosaïcisme. Dans ce cas, le risque pour ses ascendants et sa fratrie de porter le variant pathogène est à priori nul. Ce mosaïcisme complique non seulement le diagnostic clinique mais également le conseil génétique.

En effet, le risque de transmission à la descendance est délicat à estimer (dépendant du taux de présence du variant pathogène dans les gamètes du patient). Des cas de mosaïcismes parentaux ont été rapportés pour des variants pathogènes dominants avec une héritabilité et pénétrance incomplète. Ces mosaïcismes peuvent expliquer l'hétérogénéité clinique intrafamiliale qui est parfois observée. Ainsi un même variant pathogène, au sein d'une même famille, peut conduire à une forme d'atteinte musculaire des ceintures LGMD et à une forme rétractile de type Bethlem.

b. Diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire

Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire est techniquement possible, à la demande des couples, afin d'éviter la transmission de la maladie à la descendance. Ces demandes sont soumises à approbation du CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal) et soulèvent un questionnement éthique dans le cadre de ces affections pouvant être de gravité variable.

Pour qu'un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire soient techniquement possible, il faut que le ou les variants pathogène(s) responsable(s) de la maladie dans la famille ai(en)t été préalablement identifié(s).

Le diagnostic prénatal ou DPN « a pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité ». Les analyses sont réalisées à partir du placenta, du liquide amniotique ou du tissu fœtal. Le risque de fausse-couche induit par

le prélèvement fœtal est de l'ordre de 1 à 2 % pour la choriocentèse (prélèvement des villosités choriales du placenta), et de l'ordre de 0.5% pour l'amniocentèse (prélèvement de liquide amniotique). L'interruption médicale de grossesse (IMG) n'est autorisée qu'après la délivrance d'une attestation, par deux médecins membres du Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), après présentation et discussion du dossier en réunion pluridisciplinaire.

En cas de maladie génétique, le médecin généticien, le conseiller en génétique, l'obstétricien et le psychologue sont les plus aptes à accompagner le couple dans le « processus décisionnel ».

Le recours au diagnostic préimplantatoire (DPI) est un autre choix possible lorsque le parent connaît son statut génétique. L'intérêt de cette technique est de pouvoir réaliser un diagnostic génétique sur un embryon obtenu par fécondation in vitro avant qu'il ne soit réimplanté. Les chances de succès d'un DPI sont de l'ordre d'environ 15 à 20% par tentative.

Les enjeux psychologiques et éthiques d'une demande de DPN et/ou de DPI sont de taille en raison de la grande variabilité du phénotype concernant la gravité et l'âge d'apparition des signes de la maladie chez le futur enfant qui sont difficiles à prédire. En conséquence, toutes ces incertitudes pèsent sur le choix difficile auquel les futurs parents sont confrontés. Ils doivent en effet faire face à un dilemme, qu'ils devront trancher avec toutes les conséquences que cela implique sur l'avenir du couple. C'est sans doute dans ces circonstances que l'information et l'accompagnement apportés par les soignants s'avèrent les plus déterminants. Toute la difficulté aujourd'hui consiste à donner au couple de futurs parents les éléments permettant une décision libre : cette décision de vie ou de mort du fœtus est moralement très lourde, même si elle est fondée sur la recherche du moindre mal. Les parents et les médecins doivent établir « un dialogue extrêmement délicat, nécessitant du respect et du temps, permettant un cheminement ». L'information donnée par le généticien porte également sur le mode et le risque de transmission du gène porteur du variant pathogène et enfin sur l'expression et le pronostic de la maladie, qui ne sont pas toujours possibles à déterminer.

La situation est d'autant plus complexe quand l'un des membres du couple a ou va développer la maladie dans les années à venir et son partenaire pourra être confronté à l'évolution de la maladie de son conjoint et devra assumer les avatars de la maladie, ses conséquences psychologiques et sociales.

Le DPI comporte une double dimension : il répond au souhait du couple de procréer tout en épargnant une maladie à l'enfant. Dans les représentations des couples le DPI peut être investi comme le garant de l'éradication de la souffrance et de la culpabilité vis-à-vis de l'enfant à venir. C'est une liberté qui peut être très lourde à porter. Que faire de cet héritage qui peut se transmettre d'une génération à l'autre? Quel libre arbitre peut avoir un couple entre les possibilités médicales existantes, le besoin de réparation de la famille blessée par la maladie et le désir d'enfant au sein du couple?

En amont de la grossesse, le généticien pourra évoquer avec le couple à risque d'autres alternatives pour éviter de transmettre la maladie telles que : le don de sperme, d'ovocytes ou d'embryons. L'expérience clinique démontre que ces alternatives sont moins envisagées des couples et rares sont ceux qui les acceptent par volonté de faire primer la filiation biologique dans un désir de transcendance de soi.

10. Aspects psychologiques

a. Concernant l'adulte :

Les réactions des patients adultes à l'annonce du diagnostic sont toujours imprévisibles. Elles ne surviennent pas toujours au moment même de l'annonce et peuvent apparaître par vagues successives, selon les capacités d'interprétation de l'événement par le patient. L'histoire du sujet, son environnement familial, mais aussi son économie psychique jouent un rôle important dans la manière d'intégrer le diagnostic. L'annonce de la maladie et de son évolution est un moment de rupture qui peut entraîner des angoisses intenses et des affects dépressifs en raison des incertitudes pronostiques. Les patients utilisent des mécanismes de défense qui ont une fonction de protection indispensable face à une telle situation. Ces mécanismes peuvent susciter une incompréhension dans la relation avec les soignants. Ils ne doivent pas être compris comme pathologiques mais plutôt comme une forme de lutte contre l'angoisse mobilisée par une information vécue comme redoutable. Des entretiens psychologiques sont particulièrement indiqués après l'annonce du diagnostic mais aussi dans des moments critiques de l'évolution de la maladie.

b. Concernant l'enfant :

En pratique, l'annonce à l'enfant d'une maladie neuromusculaire, pour laquelle il n'existe pas encore de traitement, interroge parents et médecins dans leur volonté commune de ne pas nuire à l'enfant et la crainte qu'il ne puisse pas l'assumer *a posteriori*. Beaucoup de parents décident de ne rien dire à leur enfant sur sa maladie, le nom de la maladie n'est pas prononcé en préférant attendre un « plus tard », lorsque l'enfant sera plus grand et donc jugé plus apte à comprendre ce qui lui arrive. C'est ainsi qu'une zone de flou apparaît à l'endroit de l'enfant, de sa « capacité » intellectuelle et psychique à entendre et recevoir une annonce qui pourtant le concerne directement. Plusieurs questions peuvent être soulevées concernant le dispositif d'annonce à l'enfant: qui doit faire l'annonce à l'enfant ? Qui doit être présent lors de l'annonce ? L'origine génétique de la maladie doit-elle être abordée par le médecin, en accord avec les parents ?

L'expérience clinique démontre que chaque enfant est un monde en soi et qu'en conséquence la réponse n'est pas univoque et qu'elle se structure en fonction de facteurs multiples : l'âge de l'enfant, sa maturité, la manière dont le couple parental conçoit d'aborder ou non la question de la maladie et de son origine génétique avec leur enfant, et également la personnalité du médecin annonceur, son sexe, son âge, son histoire, sa formation médicale, sa capacité à accueillir ce qui émerge de l'enfant et de ses parents et de dialoguer avec eux.

Ces difficultés à parler avec l'enfant de sa maladie méritent d'être abordées, comprises et dépassées car la parole dite à l'enfant au sujet de ce qui lui arrive peut avoir une valeur constructive. Elle est sans doute libératrice pour un enfant qui perçoit dans son corps des transformations qui l'affaiblissent sur le plan moteur, l'obligeant à renoncer à ses envies et à ses besoins de mouvement. En l'absence de mots et de partage d'interrogations, l'enfant n'arrive pas à comprendre pourquoi son corps est ralenti, pourquoi il chute fréquemment, pourquoi sont présentes fatigue et difficultés motrices concrètes générées par la maladie. Même si les adultes persistent à ne pas vouloir « nuire » à l'enfant avec des mots ressentis comme potentiellement trop difficiles, l'enfant n'est pas dupe de ce qui se passe dans son corps et des réactions de son entourage, et il attend une explication.

Le silence, le non-dit et le fait que l'adulte soit mal à l'aise concernant ces sujets graves ont des conséquences directes sur la manière dont l'enfant va vivre les contraintes que la maladie lui impose et accepter la rééducation et les appareillages, ainsi que l'aide d'autrui pour réaliser des gestes simples de la vie quotidienne. La parole ou l'absence de parole autour de la maladie influera également sur la construction d'une représentation de ce qui lui arrive, de sa maladie, ainsi que sur la compréhension de son origine.

La question de l'origine génétique apparaît comme un « deuxième dossier » que les parents ne sont pas toujours prêts à ouvrir, que ce soit avec l'enfant concerné, ou encore avec le reste de la fratrie. Pourtant, ces derniers doivent également se construire avec la maladie de leur frère ou sœur et ils sont également habités par des sentiments complexes entremêlés, tels que la peur et le sentiment de culpabilité. Il est aussi important de prévoir une consultation avec la fratrie de l'enfant malade car le non-dit à la fratrie entraîne des conséquences à chacune des étapes de leur vie : l'entrée à l'école, l'adolescence, le début de la vie amoureuse, le choix du conjoint, le premier enfant. Le travail des psychologues cliniciens aux côtés des médecins est essentiel pour aider l'enfant à grandir et devenir autonome malgré la maladie et ses avatars.

c. Transition de la consultation enfant à la consultation adulte

A l'adolescence, lorsque l'indication de passage à la consultation adulte est posée par l'équipe pédiatrique, un certain nombre de jeunes atteints de myopathie sont perdus « dans la nature » et ne bénéficient plus d'aucun suivi médical.

Ce constat a donné lieu à toute une série de réflexions concernant la problématique de la transition entre la consultation pédiatrique et la consultation adulte. Une conférence de consensus a été dédiée à cette problématique considérée comme un véritable problème de santé publique : « Handicaps moteurs et associés : le passage de l'enfant à l'adulte. Enjeux médicaux et médico-sociaux dans la période 15-25 ans ». Ces recommandations de bonnes pratiques ont reçu le label de la Haute Autorité de Santé (HAS), Juin 2012.

d. Points essentiels des recommandations sur le plan psychologique:

- La qualité des liens interpersonnels et interprofessionnels qu'entretiennent les services de pédiatrie et de médecine d'adultes ainsi que la capacité des jeunes patients à pouvoir se projeter dans un projet adulte sont des facteurs prédictifs d'une transition dans des bonnes conditions.
- Les repères sociaux et/ou culturels sont plus efficaces que l'âge chronologique pour traiter la question de la bonne temporalité de la transition. Les périodes de mauvaise compliance thérapeutique sont repérées comme des moments peu propices à la transition.
- La transition ne concerne pas seulement le choix « du bon moment » mais un véritable travail d'anticipation en amont qui doit se faire « suffisamment tôt » et « jamais trop vite ». Le fait de choisir à l'avance le service adulte dans lequel le jeune patient sera transféré, en donnant une importance toute particulière à l'annonce du nom du futur médecin et à une gestion coordonnée par les deux services, revêt une véritable fonction constructive.
- La poussée pubertaire et le processus adolescent sont souvent invisibles aux yeux des adultes tellement le handicap fonctionne comme un écran qui ne laisse pas apparaître tout le bouleversement libidinal que l'enfant pubère éprouve. Au moment de la puberté, les adolescents seront amenés à développer au travers de leurs expériences deux importantes compétences : l'individuation d'une part et l'autonomisation d'autre part. L'individuation est définie comme la capacité à prendre des décisions par rapport à soi-même. L'autonomisation, quant à elle, est définie comme la capacité à prendre des décisions en accord ou non avec les intervenants sociaux et familiaux.
 - Lorsque ces processus d'individuation et d'autonomisation sont compromis ils deviennent des obstacles majeurs à la transition.
- Un autre élément important concerne le fait que le service adulte véhicule de nouvelles représentations de soi et de l'évolution de la maladie. De nouvelles projections dans le temps ainsi que des interrogations sur son avenir et sur son futur médical vont apparaître. La salle d'attente du service adulte peut être un lieu très anxiogène où il va côtoyer des adultes avec la même affection que lui mais à un stade

plus avancé de la maladie. Ces rencontres peuvent le conduire à anticiper ce qui est le devenir de la maladie, comme une sorte de miroir dans lequel il peut voir se refléter son image dans l'avenir.

- D'une manière générale toute résistance au changement est marquée par le sceau de la peur de l'inconnu. Pour l'adolescent et ses parents, cette peur existe et elle s'additionne à celle de perdre la relation privilégiée et sécurisante qu'ils ont pu créer avec l'équipe de pédiatrie.

- Concernant l'autonomisation vis-à-vis des parents : les craintes des parents s'accroissent lorsqu'ils n'estiment pas leurs enfants comme suffisamment autonomes pour respecter les rendez-vous médicaux. Les parents pensent devoir continuer à jouer un rôle protecteur vis-à-vis de leurs enfants, craignant également de ne pas être considérés comme des interlocuteurs privilégiés dans un service adulte.

- Nous avons souligné l'intérêt de recevoir les jeunes seuls en consultation sans la présence des parents. Ce style relationnel favorise non seulement l'autonomie du jeune mais aide les parents à apprendre à se mettre au second plan. La dynamique familiale est un déterminant du processus de passage : dans laquelle peuvent jouer le besoin de contrôle des parents sur le jeune, la dépendance émotionnelle qu'ils entretiennent, la psychopathologie de chacun des membres de la famille, le niveau de surprotection et le manque de confiance dans les soignants et les perceptions erronées de chance de survie.

- Il existe d'autres obstacles comme le fait que la pratique pédiatrique et de médecine adulte peuvent s'opposer sur différents registres. La pratique pédiatrique est sous-tendue par les notions de croissance et de développement alors que la pratique adulte est centrée sur les notions d'autonomie, d'insertion psychosociale et de procréation. Si la pratique pédiatrique est centrée sur le développement de l'enfant, la pratique adulte s'articule autour du vieillissement et des complications évolutives de la maladie. La pratique pédiatrique est présentée comme intégrée à un projet de soin global et multidisciplinaire incluant les parents des jeunes patients comme

interlocuteurs incontournables dans la prise de décision mais aussi dans la réalisation des soins. Dans le cadre de la pratique de la médecine adulte, le patient est l'interlocuteur privilégié des équipes médicales et soignantes. Le patient est au centre de la prise de décisions thérapeutiques, de la bonne observance et de la réalisation des soins. Ces différences d'approches thérapeutiques peuvent être un obstacle important aux programmes de transition vers un projet de soins adulte. La réticence à interrompre un projet de soin global et multidisciplinaire initié en pédiatrie, tout comme la réticence des professionnels du champ adulte à prendre en charge de manière spécifique les besoins des adolescents, constituent un obstacle important à la bonne marche du projet de transition. Par ailleurs, il est fréquemment observé que la réticence des équipes pédiatriques à confier un jeune patient et sa famille à des collègues de pratiques différentes, mais aussi la moins grande familiarité et connaissance des pathologies congénitales par les praticiens auprès d'adultes, sont des facteurs de résistance importants à la réalisation pratique du projet de transition.

En conclusion, il est fondamental de considérer l'enfant malade, porteur du handicap, comme un être en développement. Malgré sa maladie et ses avatars, il doit pouvoir progressivement se construire en tant qu'adulte et conquérir une autonomie de pensée malgré sa dépendance physique. La transition entre les consultations pédiatriques et d'adultes peut être favorisée par la place centrale que les équipes médicales peuvent donner au jeune patient dès les débuts de sa prise en charge. Progressivement, il doit devenir l'interlocuteur principal dans le dialogue singulier médecin-patient. La transition doit pouvoir s'appuyer sur la reconnaissance du processus adolescent et de ses avatars.

11. Prestations sociales

Les myopathies liées au collagène VI rentrent dans le cadre des affections de longue durée, permettant une prise en charge à 100% des soins liés à la pathologie.

C'est au niveau de chaque département, par le biais de La Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) que sont accordées :

Les principales aides destinées aux personnes handicapées (adultes et enfants) ainsi qu'à leurs proches sont :

- L'allocation pour adulte handicapé (AAH) permet de garantir un revenu minimum aux personnes handicapées. Cette allocation nécessite des conditions d'attribution et le taux est déterminé selon le guide-barème pour l'évaluation des déficiences et incapacités
- La prestation de compensation du handicap (PCH) permet de compenser les surcoûts engendrés par le handicap dans de nombreux champs de la vie (aides humaines, aides techniques, aménagement du logement, surcoûts liés au transport, aides spécifiques ou exceptionnelles (nutriments, protections, réparation d'un fauteuil...).
- Les Services d'Accompagnement à la vie sociale, (SAVS) offrent un accompagnement aux personnes handicapées qui résident en logement autonome dans le milieu ordinaire de vie de manière à acquérir une meilleure autonomie dans la vie quotidienne et sociale.
- Les Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés (SAMSAH), offrent un accompagnement aux personnes handicapées qui résident en logement autonome dans le milieu ordinaire de vie et assurent également la coordination des prestations de soins
- Les orientations : en foyers d'hébergement (travailleurs en ESAT), en foyers occupationnels ou foyers de vie , en centres ou services qui proposent un accueil uniquement de jour : les CAJ ou SAJ., en Foyers d'Accueil Médicalisé (FAM) accueillent des personnes handicapées qui ne peuvent pas exercer d'activité professionnelle, ont besoin d'être assistées dans la plupart des actes de la vie quotidienne et nécessitent des soins constants, en Maisons d'Accueil Spécialisées (MAS) accueillent des personnes handicapées qui ne peuvent pas exercer d'activité professionnelle, n'ont pas acquis l'autonomie dans la quasi-totalité des actes essentiels de la vie quotidienne ou nécessitent une surveillance quasi constante.
- La CDAPH peut accorder des dérogations d'âge pour entrer en maison de retraite ou en unité de soins de longue durée pour une personne handicapée âgée de moins de 60 ans qui le nécessite.

- La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) qui permet, entre autres, de bénéficier d'un accès à un réseau spécialisé d'agences pour l'emploi, ou l'Orientation professionnelle vers un milieu de travail ordinaire ou protégé (ESAT) ou vers une formation.

Spécificités pour les enfants atteints de maladies chroniques ou handicapés_:

Les Services d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) apportent un soutien éducatif et thérapeutique personnalisé. Ils interviennent dans tous les lieux où se trouvent les enfants : domicile, crèche, école, centres de vacances et de loisirs, etc. Leur intervention se fait sur avis des CDA.

Les Centres d'action médicosociale précoce (CAMSP) ont pour mission le dépistage et le traitement précoce des enfants handicapés de la naissance à six ans.

Les Centres médico-psychopédagogiques (CMPP) diagnostiquent et traitent les troubles du comportement, les difficultés psychomotrices, les retards de langage, les difficultés scolaires, etc. Ils interviennent à la demande du médecin traitant, du médecin scolaire ou de celui de la PMI, et peuvent se déplacer au domicile.

Les Auxiliaires de vie scolaire (AVS) - ou d'intégration scolaire - aident à l'accueil et à l'intégration des enfants handicapés, à l'école mais également dans la vie quotidienne.

Le Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) organise le déroulement de la scolarité de l'élève en situation de handicap et assure la cohérence, la qualité des accompagnements et des aides nécessaires à partir d'une évaluation globale de la situation et des besoins de l'élève.

Les dispositifs de droit commun permettent de répondre aux besoins éducatifs particuliers des élèves et ne nécessitent pas de recourir à la MDPH, tels que : Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI), le Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP), le Programme Personnalisé de Réussite Educative (PPRE).

Les différentes cartes utiles et nécessaires au quotidien du patient sont :

- La Carte mobilité Inclusion, mention priorité (incapacité inférieure à 80 % et position debout pénible),
- La Carte mobilité Inclusion, mention invalidité (taux d'incapacité permanente d'au moins de 80 %), avec parfois la mention "besoin d'accompagnement"),
- La carte mobilité inclusion, mention stationnement, toutes délivrées pour une durée d'un à dix ans ou à titre permanent.

12. Stratégie thérapeutique du futur et perspectives

Les différentes approches thérapeutiques sont encore à l'étude. Elles visent soit à corriger le défaut primaire tel que l'absence du collagène VI dans la matrice extracellulaire soit à contrecarrer ou réduire des défauts secondaires comme l'autophagie excessive ou l'apoptose.

a. Thérapie génique

Il est établi que l'haploinsuffisance d'un des gènes *COL6* ne donne pas lieu à un phénotype clinique de myopathie. Effectivement, une délétion d'un des gènes *COL6* est en général asymptomatique. Cette délétion ne devient symptomatique que si elle s'associe à une mutation délétère sur l'autre allèle. Les porteurs hétérozygotes de mutations tronquantes d'un gène *COL6* sont aussi généralement asymptomatiques. Ceci nous amène à penser que l'haploinsuffisance d'un des gènes *COL6* est plutôt associée à l'absence de symptômes. Ainsi, dans les cas de mutations dominantes négatives, les stratégies de thérapie génique utilisant des ARN interférents, des oligonucléotides ciblant spécifiquement l'allèle portant la mutation, peuvent s'avérer efficaces en menant à une perte de fonction du gène ciblé (reproduisant l'haploinsuffisance). Les mutations dominantes négatives sont observées dans plus de la moitié des UCMD et la quasi-totalité des myopathies de Bethlem.

i. Les différentes approches de thérapie génique

- siRNA : Ce sont des petits fragments ARN pouvant se lier spécifiquement à une séquence d'ARN messagers et ainsi empêcher l'expression du gène ciblé.

Plusieurs études font référence à ces approches d'inactivation spécifique de la mutation par des ARN interférents comme cela a été utilisé pour des mutations du gène COL6A3 aboutissant à un saut de l'exon 16 et donnant lieu à un phénotype de type UCMD.

Les expériences sur des fibroblastes issus de patients UCMD portant cette mutation aboutissant au saut de l'exon 16 ont montré que cette technique permet d'abolir l'expression de l'allèle muté sans affecter l'allèle sain. De plus, les auteurs observent une nette amélioration de la quantité de collagène VI sécrétée, et une amélioration du maillage du COLVI dans la matrice extracellulaire de ces fibroblastes traités avec des siRNA puisque seul l'allèle « normal » est exprimé.

Une autre étude réalisée avec des siRNA ciblant une mutation hétérozygote faux-sens du gène COL6A1 (c.850G>A ; p.G284R) a permis d'inhiber spécifiquement l'expression de l'allèle muté et de restaurer la sécrétion du COLVI dans des cultures de fibroblastes de patients UCMD.

- Oligonucléotides anti-sens : Un oligonucléotide anti-sens correspond à un court fragment d'ARN, se liant spécifiquement à un ARN messager dont il est complémentaire. Il peut modifier l'ARN messager naturel en intervenant, par exemple, à l'étape d'épissage de ce dernier ou au niveau du site d'initiation. Ces oligonucléotides anti-sens inhibent la transcription de l'ARN messager muté tout en évitant au maximum la dégradation de l'allèle sain. Le principe est donc le même que pour les siRNA.

Plusieurs équipes ont utilisé cette technique pour cibler les mutations des gènes COL6 et entraîner une dégradation des ARNs messagers mutés. Toutes ces expériences ont été réalisées en laboratoire sur des fibroblastes issus de patients. Ces techniques permettent effectivement une restauration de la matrice extracellulaire en augmentant la quantité et la qualité du réseau de collagène VI.

- Technique CRISPR/Cas9: Cette technique permet de cibler directement la mutation du gène COL6 au niveau génomique en corrigeant le défaut moléculaire. Cette technique a été utilisée avec succès pour corriger la mutation intronique *de novo* (c.930+189C>T) du gène *COL6A1* responsable d'un UCMD

très sévère. Cette mutation crée un nouveau site d'épissage responsable de la formation d'un pseudo-exon de 72 nucléotides. La technique CRISP/Cas9, encore appelée ciseaux moléculaires, permet d'exciser spécifiquement l'intron contenant ce pseudo-exon permettant de recouvrer une expression normale de cet allèle ainsi corrigé. Ceci se traduit par une meilleure sécrétion tant quantitative que qualitative du collagène VI dans la matrice extracellulaire.

L'avantage de la technique de correction génomique par CRISPs/Cas9 est celle d'un traitement en une seule fois contrairement aux oligonucléotides anti-sens ou siRNA qui nécessitent des injections répétées. Cette approche a été uniquement utilisée in vitro pour l'instant. Il faudra encore confirmer la faisabilité de cette technique sur des modèles murins de myopathie COL6.

b. La thérapie cellulaire

La thérapie par cellules souches est une technique prometteuse dans le traitement des maladies génétiques. Les cellules pluripotentes peuvent être obtenues à partir de la moelle osseuse. Néanmoins, il s'agit d'une méthode invasive et la répétition de ces biopsies est difficilement envisageable chez l'homme. Depuis quelques années, le tissu adipeux s'avère être une source de cellules souches mésenchymateuses qui, sous certaines conditions de culture, peuvent se différencier en diverses lignées cellulaires (adipocytes, fibroblastes, myocytes etc..). Les avantages du tissu adipeux sont : i) l'obtention par des méthodes d'extraction assez simples, pouvant être répétées, ii) sa capacité de différenciation en lignées cellulaires diverses, iii) son faible potentiel immunogène réduisant les risques de réaction du greffon contre l'hôte.

Ces cellules souches dérivées d'adipocytes ont toutes les caractéristiques des cellules souches mésenchymateuses adultes et peuvent produire les 3 chaînes de collagène VI. Une transplantation de ces cellules souches a été réalisée dans le muscle gastrocnémien de souris *Col6a1^{-/-} Rag1^{-/-}* (invalidées pour les gènes *Col6a1* et *Rag1*), l'inactivation du gène *Rag1* dans ces souris mutantes permet de éviter le rejet du greffon. Les cellules mésenchymateuses souches dans ce modèle ont la capacité de s'intégrer au tissu, de proliférer et de sécréter du collagène VI. Ces expériences ont été reproduites avec succès aussi bien dans des souris *Col6a1^{-/-}* (Knock-out= invalidées pour le gène *Col6a1*) que chez des souris dont le muscle a été lésé avec la cardiotoxine, qui reproduit

les lésions histologiques de dystrophie musculaire où se mêlent nécrose, régénération et infiltrat inflammatoire. Ces mêmes auteurs ont aussi montré dans un travail récent que certains sous-types de chémokines présentes dans le tissu musculaire lésé favorisaient la migration des cellules mésenchymateuses souches et permettait donc la sécrétion du collagène VI. Ainsi, il est possible d'optimiser la migration et la prolifération des cellules souches mésenchymateuses en sélectionnant certaines d'entre elles exprimant à la surface des récepteurs pour un sous type de chemokines, les plus à même d'induire une migration et une prolifération des cellules transplantées.

Plus récemment, d'autres auteurs ont greffé dans le muscle tibial antérieur de souris invalidées pour le gène *Col6a1* des cellules souches mésenchymateuses issues de tissu musculaire humain ou de cellules pluripotentes (iPSC) obtenues à partir de fibroblastes humains. Les auteurs montrent également que ces cellules mésenchymateuses peuvent proliférer et sécréter les 3 types de chaînes de collagènes VI.

De même, les fibroblastes étant les cellules sécrétrices du collagène VI, la greffe de fibroblastes a été utilisée chez des souris invalidées pour le gène *Col6a1* : les auteurs montrent que cette greffe permet une sécrétion abondante de collagène VI localisée dans l'endomysium. Ils montrent également que la production de collagène VI est essentielle au maintien des propriétés mécaniques du tissu musculaire et déclenche la prolifération des cellules satellites musculaires.

c. Autres approches

i. Correction des altérations morphologiques.

Plusieurs études réalisées à partir de modèle souris *Col6a1*^{-/-} et dans les biopsies musculaires de patients font état d'altérations morphologiques des mitochondries, et d'augmentation des autolysosomes, correspondant au mécanisme de l'autophagie. Il a été démontré dans ces souris *Col6a1* knock-out que l'administration de la cyclosporin A (CSA) peut réduire la dégénérescence des myocytes en corrigeant les dysfonctions mitochondriales notamment en stabilisant le pore, ou canal, de transition de perméabilité mitochondriale. Ce pore est constitué d'un complexe protéique impliqué dans le déclenchement de l'apoptose. Or la CSA inhibe l'activation de ce pore et réduit donc l'apoptose.

Un essai pilote en ouvert utilisant la CSA a été conduit chez 6 patients présentant un UCMD (diverses mutations) âgés de 5.5 ans à 9.8 ans. La dose administrée était de 5mg/kg/jour pendant un mois pour 4 patients, et 3 mois pour les 2 autres patients. Cette dose était progressivement réduite à 1.25-3 mg/kg/jour afin de maintenir une concentration sérique de la CSA à 200 ng/mL.

L'objectif primaire était l'amélioration significative après traitement d'un score composite évaluant la force de flexion du coude, de flexion et extension des genoux et la force de préhension des mains, le tout mesurée avec un dynamomètre. Cette évaluation *in vivo* était complétée par une étude des biopsies musculaires des patients traités. Si les auteurs avaient pu démontrer un gain significatif de 28% du score composite chez 5 des 6 patients traités, cette amélioration ne se traduisait pas par une amélioration fonctionnelle ni respiratoire, qui a continué à se dégrader. En revanche, les auteurs ont confirmé que le traitement par CSA réduit la mort cellulaire en améliorant la fonction mitochondriale, ce qui permet la régénération musculaire. Néanmoins, l'utilisation de la CSA chez ces patients avec insuffisance respiratoire souvent sévère s'avère dangereux à long terme car la CSA peut entraîner diverses complications dont une immunosuppression, une insuffisance rénale et une hypertension artérielle.

D'autres cyclosporines dépourvues d'effets immunosuppresseurs, telles que le Debio025[®] (DebioPharm) peuvent être une alternative car elles possèdent également les mêmes propriétés anti-apoptotiques que la CSA.

Poursuivant leurs expériences sur la même ligne, les auteurs ont également montré qu'une autre molécule, le NIM811, un analogue des cyclosporines sans activité immunosuppressive, a les mêmes propriétés anti-apoptotiques que la CSA sur des cultures de cellules musculaires des patients UCMD ou Bethlem ainsi que sur le modèle murin *Col6a1*^{-/-}.

En s'appuyant sur les résultats probants des traitements anti-apoptotiques, un essai pilote de phase I (étude CALLISTIO ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01805024) a été mené aux États-Unis avec l'Omigapil (produit par le laboratoire Santhera) chez des patients portant ,soit des mutations du gène *LAMA2* (dystrophie musculaire avec déficit en mérosine), soit des gènes *COL6*. L'Omigapil bloque la voie de la S-nitrosylation impliquée dans l'apoptose. L'Omigapil a d'abord été développé dans la maladie de Parkinson et dans la sclérose latérale amyotrophique, mais l'absence de résultat significatif sur ces deux pathologies a eu comme conséquence l'arrêt de la commercialisation de l'Omigapil.

Dans l'essai CALLISTO, l'Omigapil a été administré pendant 12 semaines chez 20 enfants *LAMA2* et *COL6* (patients UCMD). Ce produit a été bien toléré mais le laboratoire a tout de même décidé d'arrêter les essais, en sachant pertinemment que nul ne peut juger de l'efficacité potentielle du produit dans ces pathologies très chroniques, sur une période aussi courte.

ii. Approche nutritionnelle

Des expériences menées sur des souris *COL6A1*^{-/-} ont montré qu'un régime pauvre en protéines permettait de restaurer les fonctions mitochondriales, de prévenir les altérations du réticulum endoplasmique et l'accumulation d'inclusions paracrystallines toxiques pour la cellule menant à l'apoptose. Fort de cette observation, une étude pilote a été menée chez 7 patients adultes (6 patients Bethlem et 1 patient UCMD) chez lesquels un régime pauvre en protéines a été prescrit pendant 12 mois. Les auteurs ont démontré dans les biopsies musculaires et les leucocytes circulants de ces patients, que les marqueurs d'autophagie étaient nettement augmentés, permettant une détoxification plus efficace de la cellule, et de meilleures capacités oxydatives de la mitochondrie. Les patients ont perdu en moyenne 9% de leurs poids (4.17 ± 2.01 kg) pendant cette étude. Cette perte de poids s'est traduite par une amélioration de certains paramètres fonctionnels comme le temps pour monter les 4 marches alors que la distance de marche pendant 6 minutes ou le temps de marche sur 10 mètres étaient stables. Douze mois après ce régime pauvre en protéines, les auteurs observent en moyenne un gain de 1L8 de la capacité vitale, ce gain n'étant toutefois pas statistiquement significatif.

On peut s'interroger sur l'autophagie comme marqueur spécifique d'amélioration des fonctions motrices et respiratoires des patients. En effet, il a été montré que la perte de poids chez les sujets sains, en surpoids, mais aussi chez les patients ayant une maladie neuromusculaire, est bénéfique tant sur l'endurance que sur les fonctions respiratoires.

La spermidine, un agent naturel dénué de toxicité, est sécrétée par de nombreuses cellules de notre organisme. Elle est contenue dans de nombreux aliments dont les germes de blé, le riz noir, les noix, le soja, les champignons, le thé vert... La spermidine est un inducteur d'autophagie, un mécanisme essentiel permettant le recyclage et la clairance des organites et des protéines cellulaires endommagées.

Un traitement à la spermidine a aussi montré un effet bénéfique en augmentant l'autophagie dans les souris *Col6a1*^{-/-}, permettant d'améliorer la trophicité des cellules

musculaires en réduisant les altérations histologiques telles que l'accumulation de vacuoles autophagiques, la déstructuration des mitochondries etc.

iii. Approches spécifiques des mutations non-sens

Les mutations non-sens entraînent l'introduction de codons stop prématurés (PTC pour premature termination codon) et la dégradation de l'ARN messenger muté par le mécanisme du nonsense-mediated decay (NMD). Depuis la fin des années 1970, les antibiotiques de la famille des aminoglycosides (telle la gentamicine) ont généré beaucoup d'intérêt en raison de leur capacité à induire la translecture, c'est-à-dire qu'ils permettent d'intégrer un acide aminé à la place du PTC, ce qui entraîne la synthèse d'une protéine de taille normale. À cause de la toxicité de ces molécules à long terme, de nombreuses recherches visent à développer des molécules moins toxiques, comme le PTC124 ou Ataluren® (Laboratoire Translarna).

L'efficacité de ce genre d'approches dépend d'au moins 2 facteurs : 1) la susceptibilité des transcrits porteurs de mutations à être dégradés par le NMD et 2) la nature et la position du PTC.

Des études japonaises dans des fibroblastes de patients UCMD avec un PTC dans le gène COL6A2 ont montré des résultats encourageants même s'ils sont partiels. Les auteurs ont inhibé la protéine SMG1, impliquée dans le NMD, par des composés qui empêchent son activité kinase (avec la caféine ou la wortmannine) et ont observé une stabilisation des transcrits mutés et la synthèse d'une protéine tronquée, mais capable de restaurer partiellement les défauts de la matrice extracellulaire. Ils ont par la suite réalisé la même expérience avec des ARN interférents dirigés contre SMG1 et d'autres protéines impliquées dans le NMD.

13. Annexes

a. Prise en charge en ergothérapie

Exemples d'aides techniques pour les activités de la vie quotidienne

-*Pour les repas* : Il est possible de proposer des adaptations de couverts avec des manches légers pour compenser la perte motrice, des manches adaptés ergonomiques pour compenser la préhension et le flexum de coude éventuel, des bracelets métacarpiens pour venir stabiliser la cuillère. Si un déficit proximal important existe, des supports de bras mécaniques ou électriques peuvent être installés pour faciliter le geste. Des aides aux repas robotisés peuvent aussi venir compenser un déficit sévère et permettre au patient d'être autonome pour cette activité.

-*Pour l'hydratation* : nous proposons des verres adaptés légers avec anses spécifiques ou une paille lorsque la préhension ne permet pas la prise du verre.

-*Pour la toilette* : l'utilisation de brosse à long manche ou l'adaptation des robinetteries avec un bras de levier plus grand ou encore le choix des contenants (savons, gels douche, dentifrice...) peuvent être préconisés pour compenser la perte de force et/ou de préhension.

-*Pour la préhension* : Une difficulté particulière des patients avec une hyperlaxité distale est l'aide à la manipulation, l'ouverture de portes, le graphisme et l'utilisation de crayons. L'augmentation de la surface de l'outil est une façon d'améliorer les performances manuelles et l'ergothérapeute est souvent sollicité.

Installation au lit :

En fonction des objectifs, il est possible de simplement mettre un élément de positionnement ou de multiplier les dispositifs :

-*Pour lutter contre l'équin du pied*, l'ergothérapeute recommande des bottes anti-équins par exemple. Le poids des couvertures peut aussi majorer l'équin des pieds, l'installation d'un arceau de lit peut-être alors aussi conseillé.

Bottes anti-équins :



Arceau de lit :



-Le *flexum de genou et les rétractions de hanche* peuvent nécessiter l'installation d'un coussin de positionnement type « semi fowler » par exemple. Le choix du lit médicalisé va aussi avoir son importance, différentes options peuvent être prescrites et ainsi participer plus ou moins au positionnement du patient. L'option relève jambe avec plicature peut ainsi augmenter le confort et limiter les attitudes vicieuses.

Coussin de positionnement type « semi fowler »



-Pour lutter contre les *flexums de coude*, des attelles d'immobilisation de coude en extension peuvent être mises en place ou confectionnées sur mesure si besoin.

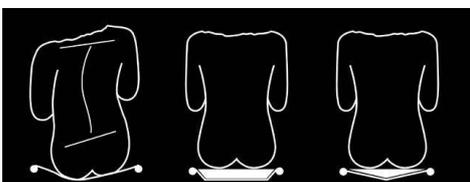
-La *rétraction des fléchisseurs du poignet et des doigts* nécessite aussi la confection d'attelle d'immobilisation de la main en position de fonction.

-Les *cervicales* nécessitent aussi un point de vigilance car elles sont souvent fragilisées, l'installation d'oreiller ergonomique peut être conseillée.

Installation au fauteuil roulant

- L'exemple du biseau anti-effet hamac :

La toile d'assise du fauteuil entraîne naturellement un effet hamac. En transformant la toile de siège en surface plane grâce à un biseau anti-effet hamac placé sous le coussin d'assise, cela rétablit l'équilibre du bassin.



- Mesures anthropométriques :

Largeur du fauteuil roulant = largeur du bassin plus 2 cm.



Profondeur du Fauteuil roulant = distance entre la partie postérieure du sacrum et le creux poplité moins 4 cm (largeur de deux doigts).



b. Associations et sites web utiles

- Filière Filnemus <http://www.filnemus.fr/>
- Association Française contre les Myopathies

AFM-Téléthon 1 rue de l'Internationale BP 59 91002 Evry cedex

Tél: +33 (0) 1 69 47 28 28

site web : <http://www.afm-telethon.fr>

c. Liste des rédacteurs

- Valérie Allamand, Sorbonne Université - Inserm UMRS974, Centre de Recherche en Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France
- Robert Carlier, service de radiologie, hôpital Raymond Poincaré, Garches
- Ana Ferreiro, Centre des références des maladies neuromusculaires, GH Pitié Salpêtrière, Paris

- Marcela Gargiulo, Centre des références des maladies neuromusculaires, GH Pitié Salpêtrière, Paris
- Laure Gatin, service de chirurgie orthopédique, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches
- Corinne Métay, Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique, UF Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, GH Pitié-Salpêtrière, Paris
- Lotfi Miladi, service de chirurgie orthopédique et traumatologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Romain Bosc, service de chirurgien plastique, Hôpital Henri Mondor, Paris
- Hélène Prigent, service de pneumologie, hôpital Raymond Poincaré, Garches
- Susana Quijano Roy, service de pédiatrie, unité maladies neuromusculaires, hôpital Raymond Poincaré, Garches
- Norma Romero, Centre des références des maladies neuromusculaires, GH Pitié Salpêtrière, Paris
- Philippe Thoumie, service de neuro-rééducation, fondation Rothschild, Paris
- Félicie Massot, ergothérapie, service de neuro-rééducation, fondation Rothschild, Paris
- Elodie Schaerer, service de génétique médicale, GH Pitié Salpêtrière, Paris
- Tanya Stojkovic, Centre des références des maladies neuromusculaires, GH Pitié Salpêtrière, Paris
- Nur Villar Quiles, Centre des références des maladies neuromusculaires, GH Pitié Salpêtrière, Paris

d. Comité de relecture

- Arnaud Isapof, service de neuropédiatrie, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
- Christine Barnerias, service de neurologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

- Guilhem Sole, service de neurologie – maladies neuromusculaires, CHU Bordeaux
- Armelle Magot, service de neurologie – maladies neuromusculaires, CHU Nantes
- Aleksandra Nadaj-Pakleza, centre de référence des maladies neuromusculaires, CHRU Strasbourg
- François Boyer, service de rééducation, CHU Reims
- Vincent Tiffreau, service de rééducation, CHRU Lille
- Armelle Finet, service de pneumologie, hôpital de la Timone, Marseille
- Marjolaine Georges, service de pneumologie, CHU Dijon
- Alexandre Moerman, médecine générale et Service de génétique, CHU Lille
- Maryse Cosson, ergothérapie, service de neurorééducation, Hospices Civils de Lyon, Hôpital P. Wertheimer