

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020 – 2021

N :/

TITRE

**Études clinique, paraclinique et génétique des
myopathies distales au Service de Neurologie du
CHU Point G : A propos d'un cas**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 30/12/2021 devant la Faculté de
Médecine et d'odontostomatologie par :

M. KOTIOUMBE MAHAMADOU

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'État)

JURY

Président : Professeur Idrissa Ahmadou CISSE

Membre : Professeur Bréhima DIAKITE

Co-directeur : Docteur Guida LANDOURE

Directeur : Professeur Cheick Oumar GUINTO

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A Allah le Tout Puissant, le Clément et le Très Miséricordieux pour m'avoir prêté longue vie, m'avoir donné la chance et le courage d'arriver à ce niveau.

« Qui a enseigné par la plume [le calame], a enseigné à l'homme ce qu'il ne savait pas... »

(Coran, Chapitre 96 : L'ADHERENCE, verset 4 et 5)

Puisse Allah l'Omniscient :

Éclairer mon chemin de sa lumière divine ;

Donner à mes yeux la lumière pour voir ceux qui ont besoin de soins ;

Donner à mon cœur la compassion et la compréhension ;

Donner à mes mains l'habileté et la tendresse ;

Donner à mes oreilles la patience d'écouter ;

Donner à mes lèvres les mots qui réconfortent ;

Donner à mon esprit le désir de partage ;

Me donner le courage d'accomplir ce travail ardu et faire que j'apporte un peu de joie dans la vie de ceux qui souffrent. Amine !

A son Prophète MOHAMED (paix et salut soit sur lui)

« Apprend du berceau jusqu'à la tombe » telle était une de tes paroles qui nous a donné le goût de l'apprentissage. Nous te témoignons notre respect et notre gratitude pour ce que tu as fait pour l'humanité.

A mes sœurs : Fadimata KOTIOUMBE (**in memoriam**) et Djeneba KOTIOUMBE (**in memoriam**) dite « Inassinssin ». Vous êtes parti si jeune. Reposez en paix !

A mon grand : Ichiaka KOTIOUMBE (**in memoriam**), mon défenseur contre toutes les agressions physiques tu parti sitôt, me laissant finalement sa défense. Reposez en paix !

A mes grands-parents : Abdoulaye KOTIOUMBE (**in memoriam**) et Djeneba KARAGODJO (**in memoriam**), vos contes du soir et les repas de secours me manquent tellement. Reposez en paix !

A mon Père Daouda KOTIOUMBE

« Bèssè » Tu as préféré, toi qui n'as pas été à l'école française, nous inscrire à l'école et aller seul au champ sous la pluie, le soleil et le vent, pour que nous ayons ce « privilège », celui d'être « instruit » et de « connaître ses droits » disait-tu. Ce travail est sans nul doute le fruit de tous les sacrifices que tu as consentis. Tu as inculqué en nous le travail bien, la persévérance, l'honnêteté, la justice et la patience. Père, grâce au Tout Puissant et à ta

détermination nous voilà au terme de ce travail. Puisse Allah nous (tes enfants) permettre d'être à la hauteur de ce tu as toujours souhaité pour nous. Sois assuré de notre profonde reconnaissance et notre profond amour. Qu'Allah te bénisse et te garde longtemps parmi nous dans la santé, le bonheur et la foi, pour récolter les fruits de l'arbre que tu as planté.

A ma mère : Kadidia GANA

Femme de foyer et de champ, source intarissable de patience, de tendresse et de tolérance. Les mots me manquent pour exprimer ce que je ressens au fond du cœur. Ce travail est le fruit de tes multiples prières et sacrifices. Puisse Allah te garder encore plus longtemps en bonne santé parmi nous afin que tu te reposes à l'ombre de l'arbre que tu as tant protégé des intempéries. Amine !

Au milieu de ce récit, qu'il me soit permis de prendre seulement une trentaine de seconde pour te dédier ce poème intitulé « *une maman* » :

*Des milliers d'étoiles dans le ciel
Des milliers d'oiseaux dans les arbres,
Des milliers de fleurs dans les jardins,
Des milliers d'abeilles sur les fleurs,
Des milliers de coquillages sur la plage,
Des milliers de poissons dans la mer,
Et seulement, seulement « une maman ».*

A ma seconde mère : Fatoumata Warmé

Je ne saurai traduire sur du papier tout ce que tu représentes pour moi et pour la famille. Puisse Dieu te préserver et t'accorder santé et bonheur. Ce travail est le fruit de ton soutien.

A mes frères et sœurs : Hawa dite « Oumban », **Abdoulaye Mouaarouf**, **Bintou** dite « Laya », **Hafssatou**, **Nourou**, **Younoussa**, **Rokia**, **Mariama**, **souleymane**.

La fraternité n'a pas de prix dit-on. J'espère qu'elle restera toujours un lien sacré entre nous. Trouvez tous ici l'expression de mon fraternel amour. Ce travail est le vôtre.

A mon épouse Aïssata GANA, mon âme sœur, tu as su m'entourer de joie et d'amour. Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Puisse Allah maintenir notre entente et nous accorder longue vie dans la santé et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma grande mère : Hawa GANA, merci d'avoir bravé vents et marées en défendant mes intérêts pendant que j'étais encore petit, fragile et turbulent. Qu'Allah te garde à coté de nous pendant très longtemps dans la santé.

A mes tantes paternelles et maternelles : Vous avez toujours fait preuve de bonne volonté et d'une grande affection dont un neveu peut vouloir. Vos soutiens et conseils n'ont jamais fait défaut. Trouvez ici l'expression de mes meilleurs souvenirs et de ma reconnaissance à vos égards.

A mes tontons paternels et maternels : Boubacar « Djé », Adama « Bessegaraa », Nouhoum GANA, Hamidou GANA, Aly GANA, Souleymane GANA. Pour ne citer que ce ceux. Vos conseils, prières et bénédictions m'ont toujours accompagné tout au long de mon évolution. Qu'Allah vous garde encore très longtemps auprès de nous, vos enfants et que vous puissiez profiter du fruit de nos efforts qui sont en réalité les vôtres. Trouvez dans ce modeste travail la récompense de vos nombreux sacrifices. Merci pour vos multiples encouragements.

A mes cousins, cousines, neveux, nièces

Vous êtes nombreux (Dieu merci), je passerai certainement beaucoup de temps à vous citer un à un, je n'oublierai personne, recevez toute ma reconnaissance et gratitude. Je vous porte tous dans mon cœur, longue et heureuse vie à tous dans la santé.

A mes grands frères : Seydou Kotioumbe, Hamidou Kotioumbé, Djibril Kotioumbé, Yaya Kouetioumbé, Bourama Sorry Kotioumbé, Mouadjou Kotioumbé, pour ne citer que ceux-ci. Merci d'avoir toujours été présent, de vos encouragements et soutiens inconditionnels, j'en aurai encore besoin pour la suite.

A M. Allaye Diallo, enseignant à la retraite, Ancien directeur du premier cycle de l'école Manthini Niaré de Djenné. Cher enseignant recevez ici ma profonde gratitude et reconnaissance. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans votre engagement pour notre éducation.

A Tante Soungoura TANGARA : vous m'avez accueilli à Bamako, hébergé et nourri. Les expressions me trahissent et ne peuvent exprimer mon attachement et ma gratitude pour vous. Qu'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, mon respect et ma vive reconnaissance.

A tous ceux qui sont malades dans le monde entier, en Afrique et au Mali en général et ceux souffrant de maladies neurodégénératives en particulier.

REMERCIEMENTS

A mon grand frère Yaya Kouetioumbé et ses femmes : Aminata Arama et Bintou Kotioumbé, merci pour vos soutiens multiformes au cours de mon séjour à Sévaré et après.

A mon grand frère Bourama Sorry Kotioumbé : tu es l'exemple de ce qu'on appelle un grand frère bienveillant toujours là pour les tiens, merci pour l'amour, le soutien moral et financier.

A ma famille d'accueil à Bamako : Famille TANGARA à lafiabougou : Soungoura Tangara, Hawa Diakité dite Gafou, Djibril, Adjaratou Dembele, Sega Dicko, Hawa Bengaly vous m'avez accueilli à Bamako, hébergé et nourri.

Au grain à la lafiabougou : Modibo Koné, Famoussa Samaké, Tonton DJOSS, Bourama Sylla, Bouramani, Nouhoum Coulibaly, Abdoulaye Sangaré « Abdou », Boubacar Diarrassouba, Demba kassogué, Maciré, Balla Maiga « le policier », Balla Bagayogo, Djibi, N'Fally pour ne citer que ceci, merci de m'avoir appris le sens de partage et de la fraternité des frères venus de différents horizons.

A mes amis de l'école fondamentale Manthini Niaré de Djenné : Dr Alpha Sonfo, Boubacar Coulibaly, Diomansi Sissoko, Fatoumata Yattabaré, Ibrahim Sissako, Mariam Alkaly Touré, Mariam Troufo, Mariam Diabaté, Aissata Daou dite « Lobo », Konimba Konaté, Sekou Kane, Boubou Kane (*in memoriam*), Aminata Sow, Tata Coulibaly, Hassanatou Diarra, Hassanatou, Fanta Thiocary, Fanta Allaye Thiocary, Tata Thiocary, Djidi Bocoum, Thiedo Bocoum, Aissata Thiocary, Allaye Aba Bocoum, Allaye Thiocary, Kola Sylla, Kola Bocoum, Allaye Bouaré, Halidou Abdoul Karim Maiga, Amadou Coulibaly, Check Fanta Mady Coulibaly, Fatoumata Traoré dit Wabi, Aminata Plea, Yah Plea, Nana Bouaré pour ne citer que ceux-ci.

A mes amis : Harouna Garango, Abdramane Fongoro, Mahamadou Tolofoudjé et Adama Garango. Merci pour les soutiens multiformes, nos causeries des nuits me manquent énormément.

A mes amis du lycée Hammadoun Dicko de sevaré : Dr Brahim Dégoga, Dr Abdoul Gani Dicko, Bengaly Doumbia, Sama Keita dit « président de la capitale », Baba Koné, Bouniaminou Bossou Haidara dit B² Babourou Traore, Niassan Thera, Hawa Diallo, Hawa Kamissoko, Bolo Mancinanké, Hawa Idrissa Maiga, Hassanatou Idrissa Maiga, Fadimata Walett, Mariam Niangaly, Balakissa Guindo, Maouloud Ag, Responsable Poudjougou, Abdoulaye Tangara, Seydou Coulibaly.

A mes amis du campus : Nouveau bloc des garçons de la chambre A2 : Brahima Dégoga, Karim Diarra, Karim Sogodogo, Semé Cissé, Moussa Samaké : on a été comme des frères de lait partageant tout, même les « coefficients ». Malheureusement certains d'entre n'ont pas pu rester à cause du système. Qu'Allah réalise tous vos rêves, vous comble de sa grâce. J'ai passé avec vous les meilleurs moments de ma vie estudiantine.

Au collectif essentiel : Michael Tchajue, Brice Bernard, Arnaud, Franck Fontaine, vous avez une dette envers moi pour m'avoir encadré gratuitement à affronter le Numerus Clausus. Ce travail est le fruit de nos efforts communs.

A l'équipe de Garde au Centre référence de la commune IV : Dr Sidibé Mamadou, Dr Fatoumata Diagouraga, Dr Jean Marie Koné, Dr Mané Konaté dit « Professeur », Dr Nana Konaté, Dr Lassana Koulibaly, Dr Abdoulaye Diakité « DIAK », Dr Moussa Sissoko, Dr Diarra Aboubacar Sidi, Dr Malick Traoré, Dr Diarra Ibrahim, Dr Hamala Traoré, Interne Bocar Sinayogo, Mahamadou Konaté, Souleymane Sissoko, Lamine Sylla, Abdoukarim Ballo

Aux infirmières du Centre référence de la commune IV : Awa Traoré, Youma Diarra, Kadi Coulibaly, Awa Soumounou. Toutes mes connaissances vont à votre endroit pour m'avoir appris les soins infirmiers.

A tout le personnel du District Sanitaire de Djenné : Qu'il me soit permis d'en citer certains, à commencer par Dr Aly Tembely, actuellement médecin chef à Bankass, Dr Sidy Sangaré, Dr Mamadou Sissoko, Dr Aly Bamadio, Dr Sidy Konaté, Dr Youssouf Djiguiba, Dr Dielika Coulibaly, Dr Hamadoun Traoré, Dr Bourama Dembélé, Dr Komé, le major Boubacar Dombia, Ibrahim Cissoko, Camara, Diabaté, Coumba Diallo, la sage-femme maitresse Kadiafouné Touré, Djenéba Koné, Fatoumata Sissoko, Djeidani Sawadogo, Zeidani Touré, Salimata Konda, Fanta Koureichy, Fanta Bocoum : merci beaucoup pour vos conseils , soutiens moraux et financiers mais aussi la confiance et considération à mon endroit.

A toute l'équipe de Neurogénétique

A tous mes encadreurs au service de Neurologie et du laboratoire Neurogénétique du CHU Point G : Pr. Guinto Cheick Oumar, Pr. Mahamadou Traore, Dr Guida Landouré, Dr Oumar Samassékou, Dr. Mamadou Karambé, Dr. Adama Sissoko, Dr. Thomas Coulibaly, Dr. Toumany Coulibaly, Dr. Lassana Cissé, Dr. Salimata Diarra, Dr. Zéinab Koné, Dr. Samba Ogomaly Djimdé, Dr. Mahamadou Sacko, Dr. Ousmane Dicko, Dr. Hamidou Bagayoko, Dr. Abdoulaye Yalcouyé, Dr. Abdoulaye Tamega, Dr. Abdoulaye Bocoum, Dr Emile Dembele, Dr. Alassane Maïga Dit Baneye, Dr Kané Fousseyni, Dr Aba Cissé, Dr Traoré Oumou, Dr Cheick Abdel Kader Cissé, Dr. Cheick Oumar Sidibé, Salia Bamba

Au Professeur GUINTO Cheick Oumar : Notre éminent maître, plus que des leçons de neurologie et de médecine générale, ce sont des leçons de la vie que vous nous avez prodiguées. Merci pour votre façon exceptionnelle de transmettre le savoir, qu'Allah vous accorde une très longue vie dans la santé afin que d'autre étudiant comme moi puisse d'avantage bénéficier vos savoirs immenses.

A Dr LANDOURE Guida : Merci Cher maître de m'avoir accepté parmi vos élèves, de m'avoir offert l'opportunité de découvrir l'immense domaine qu'est la Neurogénétique.

A Dr YALCOUYE Abdoulaye : En plus d'être un encadreur, vous avez été un grand frère pour moi, sans votre aide précieuse, ce travail n'aurait certainement pas vu le jour. Merci de votre disponibilité sans faille qui n'a jamais fait défaut, vos conseils, encouragements et vos mots dissipant mes maux et stress. Vous êtes un modèle que tout un jeune frère que je suis, dois suivre les pas. Je vous souhaite plein succès dans tout ce que vous entreprendriez !!!

Aux Dr Bocoum Abdoulaye et Dr MAIGA Alassane Baneye : Vos apports combien précieux à la réalisation de ce travail.

A Aïssata TOURE dite « JUME » : Depuis la deuxième année médecine où nous nous connaissions pour la première fois au staff de notre responsable de classe Modibo Keita dit « Vanero », jusqu'en Neurologie, en passant par APS/IFMSA où tu étais Directrice de SCORA, j'ai appris beaucoup de chose à tes côtés. Nous nous sommes entre-aidés dans l'intérêt des patients en posant souvent des diagnostics qu'on n'imaginait pas être capable et surmonté beaucoup de difficulté ensemble. Je te souhaite plein succès dans ta carrière !

A mon aîné et collègue Doctorant Moussa Aly SANGARÉ : Merci de d'avoir fait découvrir les astuces de l'informatique facilitant la rédaction de ce travail. Merci également de m'avoir partagé le « *HOMELESS* » gène accélérant la réalisation de ce travail. Nous sommes les seuls à comprendre ce terme ! Qu'Allah t'assiste.

A mon cadet et ami **Soumaila GUINDO « Professeur »**, merci d'avoir résolu tous ces problèmes techniques de mon ordinateur au cours de cette période cruciale de ma vie de faisant fonction d'interne.

A Mariama Touré « Ma cheffe ». Que de bons souvenirs des préparatifs des examens de fin d'année y compris ceux de la « thérapeutique »! Merci pour tous.

A Mr Salia Bamba : Tu m'as encadré dans l'aspect bio-informatique de ce travail malgré toute la patience et le temps que cela demande. Soit en remercié.

A Dr Alex Joël : Merci pour votre disponibilité bien qu'on ne se soit jamais rencontré.

A tous mes aînés médecins en spécialisation de Neurologie (DES). En plus des leçons de la neurologie, à côté de vous, j'ai appris celles de la vie, soignant souvent certains de mes comportements. Merci pour les conseils et critiques qui n'étaient prodigués que dans les seuls buts de m'améliorer. Qu'Allah vous assiste dans vos différentes carrières. Amine !

À mes collègues doctorants au service de Neurologie : Moussa Ziguimé, Moussa Ali Sangaré, Aissata Touré, Ibrahim Guindo, Aly Souleymanou, Linda Fotsa, Samuel Ephrata et Sounkalo Koné. Merci pour cette convivialité dont vous avez fait preuve. Chacun m'en a apporté à sa façon. Bonne chance à vous pour le reste à venir

A mes aînés de l'association TOMO : Dr George Togo, Dr Jean Paul Somboro, Dr Mohamed Tolofoudjé, Dr Amadou Somboro, Dr Dieudonné Somboro, Dr André Aboubacar Pascal Somboro : vos soutiens n'ont pas fait défaut. Je vous souhaite plein succès dans vos différentes carrières.

A tous mes cadets et externes : qu'il me soit permis de citer certains : Koleba DOUMBIA, Abdoulaye Sanogo, Souleymane Traoré, Dolo, Celia Talla, Joel, Lea Dongué, Doucoure, Trésor Metoudou. Avec vous j'ai beaucoup appris et j'espère que le peu que vous avez reçu de moi vous servira un jour. Merci pour toute la confiance que vous avez placée en moi et, qu'Allah vous montre le jour où vous serez aussi internes et plus tard médecins.

A Action Djenné Santé Plus (ADS+)

A la Jeunesse "Guinna" Dogon FMOS/FAPH

A l'AERMOS : Association des étudiants des étudiants ressortissants de Mopti et sympathisants

A tous les membres l'Amicale de la Promotion de la Santé au Mali APS/IFMSA

A La 11eme promotion du Numerus Clausus en Médecine « feu Pr Gangaly Diallo »

A tout le staff de Modibo Keita dit « Vanero »

A tous les membres de la commission d'organisation de la sortie de la 11eme promotion du numerus clausus de la médecine.

Au bureau de la coordination des thésards du CHU Point G.

A tout le personnel du Service de Neurologie CHU Point G.

A tous mes enseignants du 1er cycle, 2e cycle de l'école fondamentale Manthini Niaré de Djenne, du lycée Hamadoun Dicko de Sévaré et de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie.

A la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) : Plus qu'une faculté d'étude médicale, tu as été pour nous une école de formation pour la vie. Nous ferons partout ta fierté. Remerciements infinis.

A mon pays natal, le MALI : Tu m'as vu naître, grandir, et tu m'as permis de faire mes premiers pas vers l'acquisition d'une institution. Tu m'as donné un savoir socio-humanitaire. Profonde gratitude.

A l'Afrique toute entière : Que la recherche scientifique et le développement soient la priorité de tes fils. Que ce modeste travail contribue à l'amélioration de l'état de santé de ta population.

Et A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail à travers le monde et qui malheureusement n'ont pu être citer ici. Merci infiniment !

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et Président du Jury : Professeur Idrissa Ahmadou CISSE

- Maître de conférences de l'Université en Rhumatologie à la FMOS ;
- Chef du Service de Rhumatologie au CHU du Point G ;
- Diplômé en Médecine Tropicale et Parasitaire ;
- Diplômé en endoscopie Digestive et Maladies Systémiques ;
- Membre International de la Société Française de Rhumatologie (SFR) ;
- Membre l'African League of Associations for Rheumatology (AFLAR);
- Vice-Président de la Société Ouest-Africaine de Gériatrie et de Gérologie (SOAGG) ;
- Secrétaire général du réseau Ouest-Africain des Myopathies (ROAMY) ;
- Président de la Société Malienne de Rhumatologie (SMRh) ;
- Membre de la Société Burkinabè de Rhumatologie (SBR) ;
- Membre fondateur de la Société Africaine de Rhumatologie (SARh) ;
- Ancien Directeur Général du CHU du Point G ;
- Ancien Secrétaire Principal de la FMPOS puis FMOS

Cher maître, Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de présider ce jury. Nous avons découvert en vous un homme de grande droiture et plein d'humanisme. Votre rigueur dans la démarche scientifique et votre modestie font de vous un maître de référence. Cher maître, veuillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maitre et Membre du jury : Professeur Bréhima DIAKITE

- Spécialiste en génétique et Pathologie moléculaire (MD, PhD) ;
- Maitre de conférences en Génétique et Pathologie moléculaire à la FMOS ;
- DU en Conseil génétique et Diagnostic des maladies génétiques ;
- Membre du comité scientifique d'organisation Africaine pour la recherche et la formation du cancer (AORTIC) ;
- Lauréat de *Harvard, Boston University and University of New Mexico* (HBNU);
- Lauréat 2019 *Catalyser Project of Northwestern University* de la recherche génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali.

Cher Maitre, nous avons été impressionnés par votre simplicité, votre abord facile et la spontanéité par laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines et scientifiques nous ont émerveillés.

Veillez recevoir ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maitre et Co-directeur de Thèse : Docteur Guida LANDOURE

- Spécialiste en Neuro-génétique (MD, PhD) ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G;
- Maitre-assistant à la FMOS ;
- Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques Héritaires au Mali ;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine ;
- Membre de la Société Malienne de Neurologie ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine ;
- Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine ;
- Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa;
- Membre du Réseau International des Maladies Rares ;

Cher Maitre, nous avons été impressionnés par votre abord facile, votre disponibilité. Votre passion pour la recherche, pour la neurologie et tout simplement pour la neuro-génétique font de vous un chercheur modèle. Votre modestie, votre générosité, votre esprit d'équipe, votre attachement à la recherche scientifique et la transmission de vos connaissances ont construit autour de vous l'estime et l'admiration de tous. Vous êtes l'un des rare médecins qu'on rencontre après 18 heures à l'hôpital. Merci pour la confiance que vous avez placée en nous en nous acceptant dans l'équipe de neuro-génétique.

Cher maître, veuillez croire, en notre profonde gratitude.

A notre Maitre et Directeur de Thèse : Professeur GUINTO Cheick Oumar

- Professeur titulaire de Neurologie à la FMOS ;
- Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;
- Coordinateur du DES de Neurologie ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Chef du Service de Neurologie au CHU du Point G;
- Président de la Société Malienne de Neurologie ;
- Membre fondateur de la Société Malienne de Neurosciences ;
- Membre du Consortium Human Heredity and Health in Africa;

Cher Maitre, nous avons été fascinés par votre rigueur scientifique, vos qualités humaine et pédagogique qui font de vous un enseignant modèle. Merci de nous avoir acceptés parmi vos élèves, plus qu'un maître vous avez su être un père. Vous êtes un modèle de maître que tout élève aspire avoir. Merci pour la confiance que vous avez placée en nous en nous acceptant dans le service de Neurologie et particulièrement dans l'équipe de neuro-génétique.

Recevez ici cher maître nos sincères remerciements et notre profonde admiration.

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAV : Virus adéno-associé

AD : autosomique dominante

ADN : Acide désoxyribonucléique

AR : autosomique récessive

BLAST: Basic local alignment search tool

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMP-Neu5ac : Cytidine monophosphate

CMT: Charcot-Marie-Tooth

CPK: Creatine phosphokinase

CRP : Protéine C réactive

DES : Diplôme d'Etudes spécialisées

EDTA : Ethylene Diamine acetic acid

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Electromyogramme

ENMG : Electroneuromyogramme

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

GNE: Uridine Diphosphate-N-acetylglycosamine-2-epimérase/N-acetylmannosamine-kinase

gnomAD: Genome Aggregation Database

H3africa: Human Heredity and Health in Africa

IGV : Integrative Genomics Viewer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ManNac : N-acetylmannosamine

MMF : myopathie myofibrillaire

NCBI : National Center for Biotechnology Information

Neu5Ac : Acide 5-N-acétylneuraminique ou acide sialique

NFS: Numeration Formule Sanguine

NIH: National Institute of Health

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

PCR: Polymerase Chain Reaction

RBC: Red Blood Cell

ROT: Reflexes osteotendineux

SMNI: *Survivor motor neuron1*

TBE: Ethidium bromide

TDM: Tomodensitométrie

VIP: Very Important Person

VS : Vitesse de sédimentation

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	V
HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY	X
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XIV
LISTE DES FIGURES	XVIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XIX
1. INTRODUCTION.....	1
2. OBJECTIFS.....	3
2.1. OBJECTIF GENERAL	3
2.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	3
3. GENERALITES	4
3.1. DEFINITION	4
3.2.1. ÉPIDEMIOLOGIE	4
3.2.2. DIAGNOSTIQUE.....	5
3.2.3. THERAPEUTIQUE.....	5
3.2.4. PRONOSTIC	5
3.3. RAPPELS	5
3.3.1. HISTORIQUE.....	5
3.3.2. RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES.....	7
3.3.3. GENETIQUE.....	13
3.4. PHYSIOPATHOLOGIE	18
3.5. CLASSIFICATION.....	19
3.6. DIAGNOSTIC POSITIF.....	23
3.6.1. TYPE DE DESCRIPTION	23
3.6.2. INTERROGATOIRE	23
3.6.3. EXAMEN PHYSIQUE	23
3.6.4. EXAMENS PARACLINIQUES	23
3.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	27
3.8. FORMES CLINIQUES	28
3.8.1. MYOPATHIES DISTALES AUTOSOMIQUES DOMINANTES	28
3.8.2. MYOPATHIES DISTALES AUTOSOMIQUES RECESSIVES	32
3.9. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUES.....	34
3.9.1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	35
3.9.2. TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE.....	35
3.9.3. CONSEIL GENETIQUE	35
3.10. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES / ESSAIS EN COURS	36
3.10.1. THERAPIE GENIQUE.....	36
3.10.2. ESSAIS PHARMACOLOGIQUES DANS LA MYOPATHIE GNE	36
3.11. PRONOSTIC ET COMPLICATIONS	37

4. METHODOLOGIE	38
4.1. CADRE D'ETUDE	38
4.2. LIEU D'ETUDE	38
4.3. TYPE D'ETUDE ET PERIODE D'ETUDE.....	39
4.4. POPULATION D'ETUDE.....	39
4.4.1. CRITERES D'INCLUSION.....	39
4.4.2. CRITERES DE NON INCLUSION	39
4.5. PROCEDURE D'ENROLEMENT.....	39
4.6. EXAMEN CLINIQUE, PARACLINIQUE ET GENETIQUE	40
4.6.1. EXAMEN CLINIQUE, PARACLINIQUE	40
4.6.2. GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	40
4.7. VARIABLES	44
4.8. RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES.....	44
4.9. LIMITES DE L'ETUDE.....	44
4.10. CONSIDERATION ETHIQUE	44
4.11. CONFLIT D'INTERET.....	44
5.1. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES.....	45
5.2. OBSERVATION CLINIQUE	45
5.2.1. HISTOIRE DE LA MALADIE	45
5.2.2. EXAMEN PHYSIQUE.....	45
5.2.3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	46
5.2.3.1. ENMG.....	46
5.5. PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION	50
6. DISCUSSION ET COMMENTAIRES	51
6.1. ASPECTS CLINIQUES	51
6.2. GENETIQUE.....	52
ANNEXE 1	61
ANNEXE 2	64
ANNEXE 3	66

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Image de Dr William Richard Gowers.....	7
Figure 2 : Différents types de muscles.....	8
Figure 3 : Coupe anatomique du muscle.....	8
Figure 4 : Ultrastructure du muscle	9
Figure 5 : Mécanisme de la contraction et du relâchement musculaire.....	10
Figure 6 : Coupe microscopique montrant les complexes glycoprotéiques	12
Figure 7 : Schéma des protéines localisées dans le sarcomère	12
Figure 8 : Illustration de la transmission autosomique dominante.	14
Figure 9 : Transmission autosomique récessive.	15
Figure 10 : Transmission récessive liée à l’X	16
Figure 11 : Illustration de la transmission mitochondriale.	17
Figure 12 : Biosynthèse de l’acide sialique	19
Figure 13 : Illustration myographique d’un tracé riche en unité motrice	25
Figure 14 : IRM du muscle jambier antérieur.....	26
Figure 15 : Biopsie du muscle tibial antérieur	27
Figure 16 : Algorithme décisionnel diagnostique.....	34
Figure 17 : Pistes thérapeutiques de la myopathie GNE	36
Figure 18 : Arbre généalogique de la famille	45
Figure 19 : Examen neurographique de certains nerfs.....	46
Figure 20 : Tracé neurographique de certains nerfs.....	47
Figure 21 : Image de ‘Integrative Genomics Viewer’	48
Figure 22 : Chromatogramme du séquençage de l'exon 10 du gène <i>GNE</i>	49
Figure 23 : Alignement des orthologues de <i>GNE</i>	49
Figure 24 : Schéma simplifié d'extraction d'ADN	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des myopathies distales récessives.	20
Tableau II : Classification des myopathies distales dominantes.....	21
Tableau III : Corrélation histo-génétique formes autosomiques dominantes	33
Tableau IV : Corrélation histo-génétique des formes autosomiques récessives.....	34
Tableau V : Résultat de l'ENMG.....	47
Tableau VI : Caractéristiques du variant découvert sur le gène <i>GNE</i>	50

1. Introduction

Les myopathies héréditaires sont un groupe hétérogène d'affections musculaires génétiques et dégénératives rares qui atteignent le muscle, le plus souvent au niveau proximal. Le concept de myopathies distales est apparu en 1902 et sont définies comme un ensemble d'affection héréditaire hétérogène sur le plan clinique et génétique qui affectent les muscles des parties distales des membres [1]. Ce sont des maladies caractérisées sur le plan clinique par une faiblesse musculaire progressive débutant ou prédominant dans les parties distales des membres [2]. Il existe peu de données sur les aspects épidémiologiques dans le monde. Toutefois, la myopathie GNE est le sous type le plus fréquent avec une prévalence globale comprise entre 1 et 9/1000000 habitants [3]. La classification actuelle est principalement basée sur l'âge de début des symptômes, le mode transmission et l'anomalie génétique sous-jacente [4].

Le diagnostic de ces affections héréditaires est difficile et se fait sur la base des arguments cliniques et paracliniques, en particulier génétiques. Les signes cliniques des myopathies distales associent le déficit moteur, l'atrophie musculaire distale et une anomalie du réflexe idiomusculaire. D'autres variantes plus rares peuvent s'associer à des atteintes d'autres organes comme le cœur, le pharynx, et les cordes vocales [5-7].

Sur le plan paraclinique, le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) et l'électroneuromyographie (ENMG) peuvent apporter des arguments contributifs au diagnostic. En plus, l'examen histologique de la biopsie musculaire peut montrer un phénomène de fibrose associé à des vacuoles bordées dans la plupart des cas et une adipose plus tardive, de même que l'analyse immunohistochimique des différentes protéines permet d'identifier la protéine déficitaire. Le test génétique permettra de retrouver l'anomalie génétique en cause et confirmera le diagnostic définitif. Actuellement près d'une trentaine de gènes sont connus pour provoquer les myopathies distales et dont quatre pour les formes récessives pures incluant les *GNE*, *DYSF*, *ANO5*, et *ADSSL* [8, 9].

Malgré des avancées récentes dans les techniques de diagnostic moléculaire, les myopathies distales revêtent une grande variabilité clinique et paraclinique dont le rythme de progression n'est pas prédictible.

Aucun cas n'a été décrit en Afrique subsaharienne y compris au Mali à ce jour bien que quelques études sur les myopathies y aient été réalisées [10, 11].

Les taux élevés des mariages consanguins et de fécondité tels que rapportés au Mali augmentent le risque des maladies héréditaires notamment récessives dont les myopathies distales.

Nous avons donc entrepris cette étude dans le but de décrire le profil clinique et génétique des myopathies distales dans le Service de Neurologie du CHU Point G.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Étudier les aspects cliniques et génétiques des myopathies distales dans le Service de Neurologie du CHU Point G.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des myopathies distales dans le Service de Neurologie du CHU Point G.
- Décrire les signes cliniques des patients atteints de myopathie distale.
- Identifier les anomalies génétiques sous-jacentes.

3. Généralités

3.1. Définition

Les myopathies distales sont un ensemble hétérogène d'affections génétiques rares, caractérisées par un déficit moteur pur débutant ou prédominant en distal, associé à des anomalies histologiques musculaires et génétiques confirmant le processus pathologique [7].

3.2. Intérêt

3.2.1. Épidémiologie

Peu d'études ont été menées sur ces affections musculaires héréditaires rendant difficiles leur estimation. Cependant, certaines sources rapportent des données épidémiologiques de quelques-unes d'entre elle. Dans ce sens, la myopathie GNE (autrefois appelée myopathie distale à vacuoles bordées ou myopathie distale épargnant le quadriceps, myopathie à inclusion héréditaire puis myopathie de Nonaka) est la plus fréquente des myopathies distales avec une prévalence globale comprise entre 1 et 9/1.000.000 habitants [3, 12]. Toutefois, cette prévalence varie considérablement d'une région géographique à une autre avec des taux élevés rapportés dans différents pays comme au Japon (0.3/100000) où elle a été décrite par Nonaka pour la première fois, en Irlande du Nord (0.44/100000) et en Bulgarie (incidence 1/5000 naissances) [13, 14]. À ce jour, plus de 1 000 personnes atteintes de la myopathie de GNE et plus 255 variantes de GNE ont été rapportées dans le monde entier [3].

La myopathie de Welander, particulièrement fréquente en Finlande et en Suède avec une fréquence du gène *TIA1* évaluée à 1/4000 [15]. Son incidence dans ces deux pays est estimée à 1/10000 habitants [16]. La prévalence exacte des myopathies de Miyoshi est difficile d'évaluer dû au fait que le gène *DYSF* est aussi impliqué dans d'autres phénotypes tels que les myopathies des ceintures récessives. Néanmoins, certains auteurs l'estiment à 5/100000 habitants [6]. En 2000, chez des Juifs d'origine Libyenne, Argov Z et al rapportèrent une valeur autour de 1/1300 habitants [17]. Dans la population finlandaise, la dystrophie musculaire tibiale de Udd (TDM) est la plus fréquente des maladies musculaires avec une prévalence de 15/100000 habitants [18], soit environ 500 à 1000 personnes qui seraient affectées. Bien que la « mutation fondatrice » soit décrite en Finlande, quelques cas ont été rapportés dans d'autres pays tels que la France, la Belgique, la Suède et en Espagne [19]. Parlant de la myopathie distale de Laing, quelques cas ont été décrits en Italie, Espagne, Norvège et en Finlande. la prévalence serait supérieure à 1/1000000 habitants [20].

3.2.2. Diagnostique

Les myopathies distales ont un polymorphisme clinique dont l'âge de début, la rapidité d'évolution, le siège du déficit musculaire, la gravité des signes et les complications sont variables d'un patient à un autre et même au sein d'une même famille. Ce sont des maladies génétiques qui se transmettent selon le mode de transmission autosomique ou lié à X. Il n'existe pas de corrélation phénotype-génotype.

3.2.3. Thérapeutique

Des progrès ont été réalisés au cours de la dernière décennie dans les essais thérapeutiques et dans la gestion de ces affections héréditaires, mais à l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement curatif [21]. De ce fait, la seule thérapie actuelle qui existe vise à améliorer les symptômes et à traiter ou prévenir les complications [4, 22].

3.2.4. Pronostic

Le pronostic dépend du type de myopathie distale, mais globalement, à long terme le pronostic est plus ou moins réservé. Bien que l'évolution soit généralement lentement progressive, certains patients souffrent précocement de handicap grave et d'une mortalité précoce qui peut être due soit à une atteinte cardiaque ou respiratoire ou les deux à la fois [23, 24].

3.3. Rappels

3.3.1. Historique

Les premiers récits historiques des myopathies héréditaires apparurent en 1830 lorsque Sir Charles Bell écrivit un essai sur une maladie qui provoque une faiblesse progressive chez les garçons. Six ans plus tard, un autre scientifique fait état de deux frères qui ont développé une faiblesse généralisée, des lésions musculaires et le remplacement du tissu musculaire endommagé par de la graisse et du tissu conjonctif. A l'époque, on pensait que les symptômes étaient des signes de tuberculose.

Dans les années 1850, la description clinique des garçons qui perdaient la capacité de marcher et mouraient à un âge précoce, ont pris de l'importance dans les revues médicales. Dans la décennie suivante, le neurologue français Guillaume Duchenne a donné un compte rendu complet de 13 garçons atteints de la forme la plus courante et la plus grave de la maladie (qui porte aujourd'hui son nom - la dystrophie musculaire de Duchenne). Il est vite devenu évident que la maladie avait plus d'une forme et que ces maladies touchent des personnes des deux sexes et de tous âges.

Gowers en 1902 fut le premier à décrire la myopathie distale chez un garçon de 18 ans, dont les symptômes débutèrent initialement par des troubles de la marche, une incapacité à saisir des objets et à mouvoir le poignet à l'âge de 12 ans pendant que ces deux autres frères étaient indemnes [1]. Il retrouva une atrophie des muscles jambiers antérieurs plus accentuée à gauche. En fait, c'est la mère des garçons qui remarqua que les mollets de celui-ci étaient plus développés que ceux des deux autres frères.

Cinq décennies plus tard, Welander rapporta environ 249 cas des myopathies distales dans de familles Suédoises qui portera par la suite son nom, débutant par une atteinte distale des membres supérieurs mais de façon asymétrique avec extension secondaire sur les fléchisseurs de mains et de poignets, puis aux extenseurs des jambes [25].

Entre 1963 et 1975, quelques cas de myopathies distales ont été signalés dans la population Japonaise, mais il fallait attendre les travaux de Nonaka et ses collègues qui rapportèrent des cas dans la population en question, qu'ils nommèrent à l'époque comme « DMRV pour *distal myopathy with rimmed vacuoles* » une myopathie distale avec vacuoles bordées de transmission autosomique récessive [26]. Ils insistèrent à ce qu'on la distingue d'une autre myopathie distale, également décrite quelques années plutôt par un autre japonais, Kazuo Miyoshi, du fait de sa topographique particulière (atteinte des muscles jambiers antérieurs) [27]. Quelques années plus tard en 1984, Zohar Argov et son collègue dans le cadre d'une étude portant sur quatre familles juives d'origine perse, qu'ils décrivent en ce moment comme étant « *hereditary Inclusion Body Myopathy* » (h-IBM) soit en français myopathie à inclusions héréditaires épargnant le quadriceps, même à un stade avancé de la maladie [27, 28].

En 2001, le gène *GNE* codant pour l'enzyme impliquée dans la fabrication de l'acide sialique a été identifié comme étant responsable de la myopathie appelée dans le temps myopathie distale de Nonaka (DMRV) au Japon et la myopathie à inclusions héréditaire (h-IBM) en Israël [6]. Depuis 2013, les phénotypes observés dans ces deux pays (Israël et Japon) ont été regroupés sous une même entité clinique consensuellement appelée « myopathie GNE ». Depuis, bien d'autres travaux ont été faits et continuent toujours afin de comprendre davantage le processus physiopathologique.

En 1995, Laing et ses collaborateurs rapportèrent le cas d'une famille d'origine australienne présentant précocement un déficit moteur des muscles de la loge antéro-externe de la jambe, suivi 5 à 10 années plus tard par un déficit des fléchisseurs de la nuque et ensuite des fléchisseurs des doigts [29].

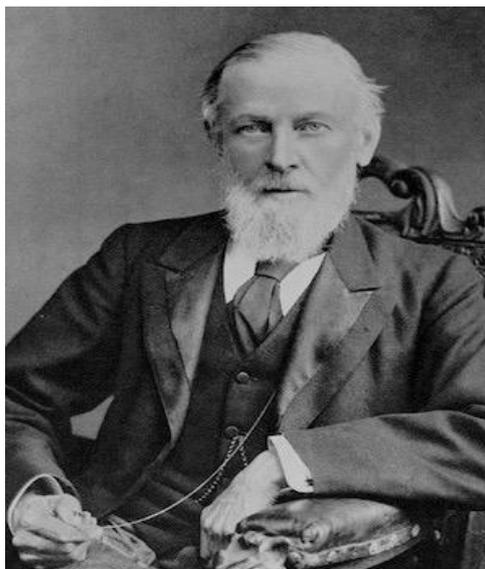


Figure 1 : Image de Dr William Richard Gowers [30].

3.3.2. Rappels anatomo-physiologiques

Le muscle est constitué de trois types de tissus : musculaire, conjonctif et nerveux. Le tissu musculaire comprend l'ensemble des protéines permettant la contraction du muscle. Il a des capacités contractiles et représente avec le tissu nerveux l'un des seuls tissus excitables. En fonction de leur rôle et localisation, on distingue trois types de muscles : muscle strié squelettique, cardiaque et lisse (Figure 2) [31].

Les muscles striés sont dits squelettiques si leur contraction permet de mouvoir des parties du corps. Au nombre avoisinant les 650, ils sont contrôlés par le système nerveux central, volontaire, reliant généralement les os entre eux et permettant ainsi le maintien de la posture, de la motricité, de la respiration et bien d'autres fonctions [32, 33]. Le muscle cardiaque est spécifique au cœur et est histologiquement proche du muscle squelettique. Cependant, il ne peut ni être contrôlé activement par la volonté ni obéir au système nerveux autonome entièrement, car possédant son propre système de conduction électrique, ce qui le rend en grande partie indépendant. Le muscle lisse, qui constitue le tissu musculaire viscéral tapis certains organes internes tels que les intestins, le côlon, les gros vaisseaux sanguins et permet des contractions longues et soutenues nécessaires aux fonctions végétatives : la musculature lisse assure par exemple les mouvements de l'intestin, des vaisseaux, ou de l'utérus. Ce muscle a la caractéristique d'être soumis à un contrôle involontaire exercé par le système nerveux végétatif.

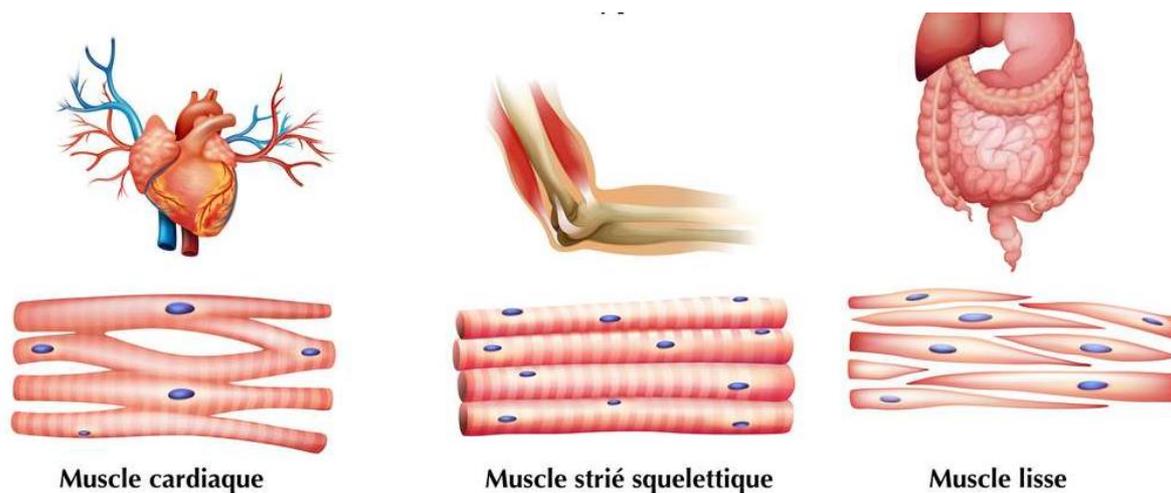


Figure 2 : Différents types de muscles [34].

- **Aspects macroscopiques**

Chaque muscle comprend : une partie centrale charnue, fuselée, faite de fibres musculaires alignées dans le même sens et regroupées en faisceaux (Figure 3). Un ou plusieurs tendons fibreux relient la partie charnue à un os à chacune de ses extrémités (à l'exception des muscles orbiculaires des lèvres et des muscles peauciers). Ces tendons peuvent être très courts ou très longs (muscles extenseurs ou fléchisseurs des doigts et des orteils par exemple). Seule la partie charnue est contractile et peut se développer sous l'action des contractions.

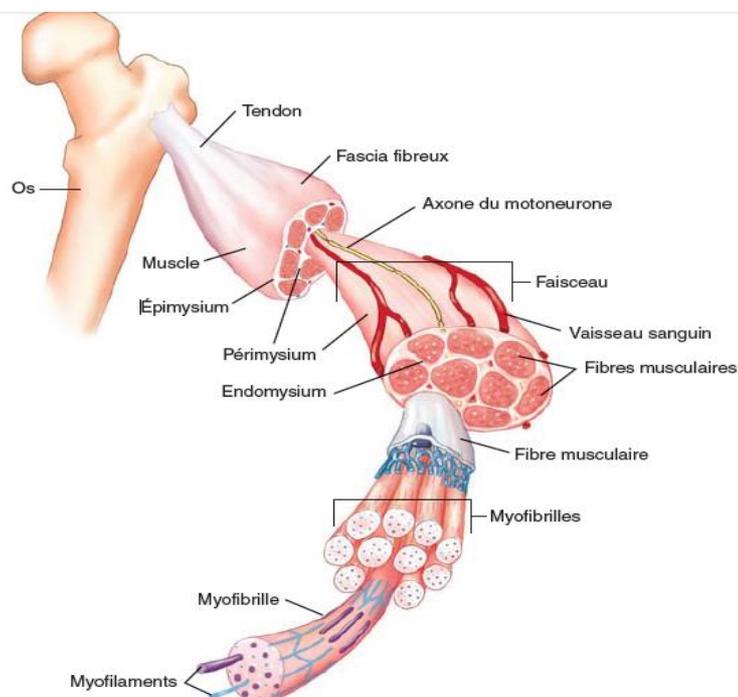


Figure 3 : Coupe anatomique du muscle [35].

Entouré et protégé par plusieurs couches de tissu conjonctif, le muscle strié squelettique est organisé en faisceaux (ou fascicules) comprenant chacun de vingt à quarante fibres circonscrites dans une enveloppe fibreuse externe (l'épimysium) et dont la cohésion est assurée par un tissu conjonctif spécifique (l'endomysium) [32]. Ces fibres musculaires se terminent à leurs extrémités par des filaments de collagène qui, regroupés, forment les tendons et assurent la fixation du muscle sur ses points d'insertion (Figure 3).

Les muscles squelettiques sont parcourus par un réseau de nerfs et de vaisseaux sanguins. En général, une artère et une ou deux veines accompagnent chaque nerf qui pénètre à l'intérieur d'un muscle squelettique. Elles permettent d'apporter au muscle l'oxygène nécessaire à la génération d'énergie et d'évacuer les résidus issus du travail musculaire.

- **Aspects microscopiques**

Vue au microscope, la base de l'organisation fonctionnelle des myofibrilles est le sarcomère dont la composition protéique des différentes régions est à l'origine de l'aspect strié du muscle[30]. Un sarcomère s'étend entre deux disques Z, nom donné aux complexes protéiques permettant l'ancrage des filaments fins d'actine entre lesquels s'intercalent les filaments épais de myosine [31].

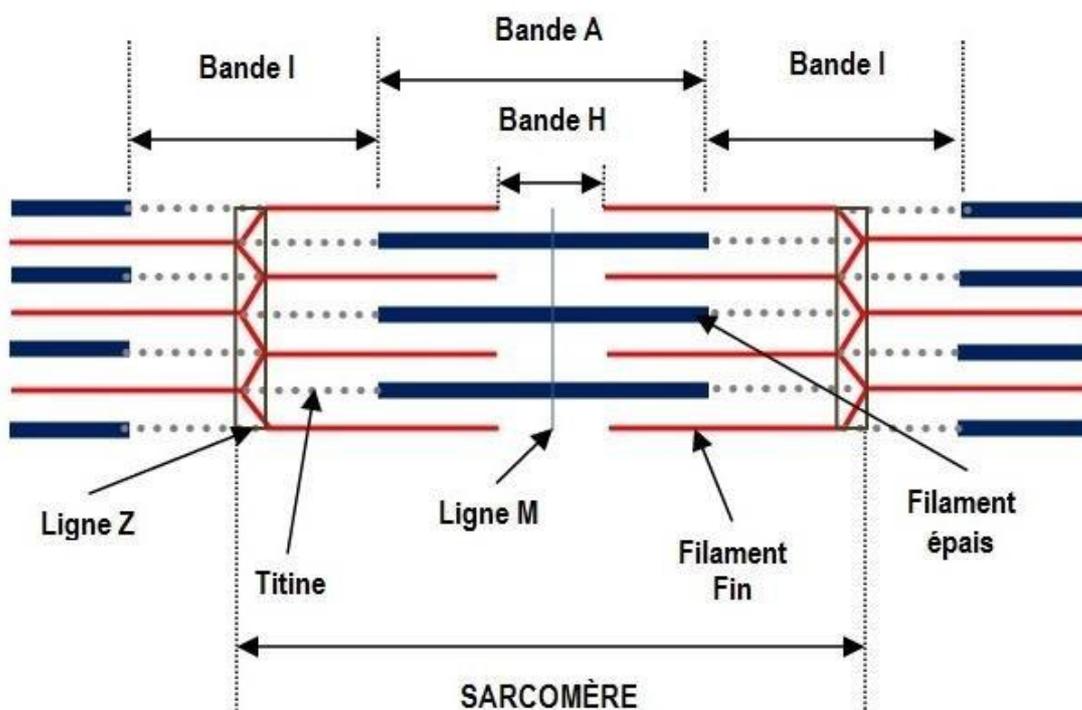


Figure 4 : Ultrastructure du muscle [36].

Les sarcomères des différentes myofibrilles sont situés au même niveau selon un axe longitudinal, ceci étant rendu possible par un ensemble de protéines de soutien reliant transversalement les filaments épais d'un même faisceau musculaire qui porte le nom de

bande M. Cet alignement des sarcomères est observable en microscopie électronique comme l'alternance de bandes claires (ou I pour isotropes) et sombres (ou A pour anisotropes), respectivement centrées autour des disque Z et bande M (Figure 4).

La contraction musculaire se fait par glissement des filaments d'actine entre les filaments de myosine, ce qui entraîne la disparition progressive de la bande I et H et la diminution de la distance entre les lignes Z.

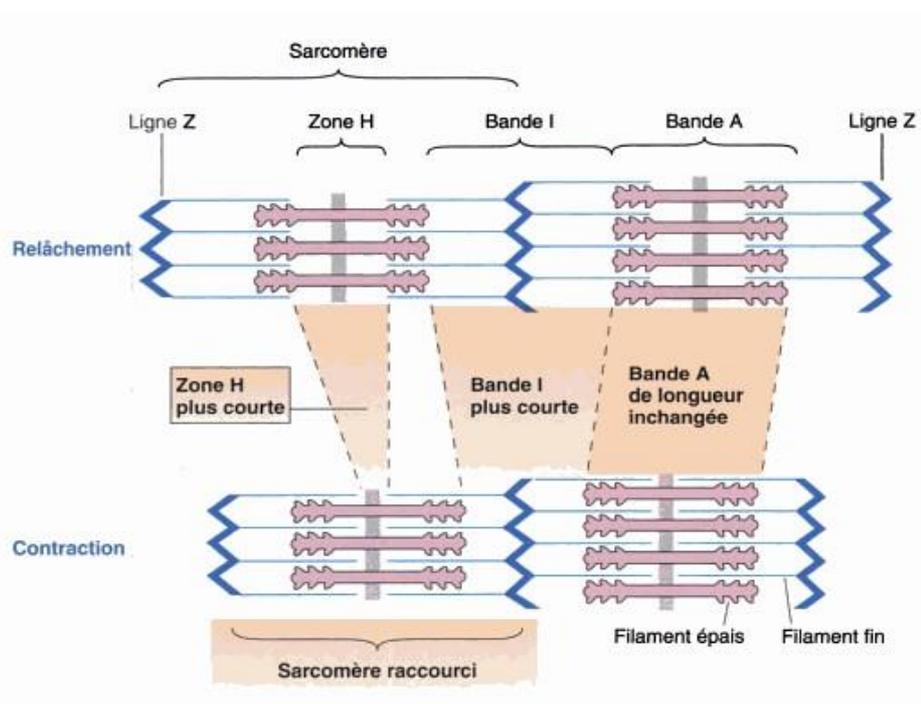


Figure 5 : Mécanisme de la contraction et du relâchement musculaire [31].

Les myofibrilles sont regroupées en fibres musculaires, formées par la fusion de milliers de cellules musculaires, et entourées d'une fine membrane renfermant les noyaux cellulaires et les structures énergétiques telles les mitochondries. C'est à ce niveau que les fibres nerveuses viennent stimuler la contraction du muscle.

Propriétés des muscles

- ✓ Contractilité : Capacité à se contracter sous l'effet d'une commande nerveuse, volontaire ou réflexe.
- ✓ Excitabilité : Propriété à réagir et à propager une stimulation électrique.
- ✓ Extensibilité : Capacité à s'étirer au-delà de sa longueur de repos.
- ✓ Élasticité : Propriété du tissu musculaire de reprendre sa forme initiale lorsque s'arrête la contraction.

La contraction des muscles squelettiques, variable selon leur richesse en fibres rapides ou lentes, est toujours plus puissante et rapide que celle des muscles lisses situés dans les viscères.

- **Au niveau cellulaire et moléculaire**

Le fonctionnement de la cellule musculaire revêt un mécanisme plus complexe qu'il n'y paraît, dans le sens où il fait intervenir des complexes glycoprotéiques diverses (Figure 6). Chacune de ces protéines joue un rôle essentiel dans le mécanisme de fonctionnement global de la cellule musculaire. Ces protéines sont réparties entre les différentes structures de la cellule musculaire, ainsi on retrouve différents complexes protéiques qui relient les myofibrilles au sarcolemme (membrane plasmique de la cellule musculaire) et à la matrice extracellulaire [37].

Au niveau du sarcolemme, sont localisées la dystrophine, les α -, β -, δ - et γ -sarcoglycanes, la dysferline et la cavéoline-3. La dystrophine est associée à des protéines (dystroglycanes, dystrobrevine, syntrophines) qui forment un complexe reliant à travers le sarcolemme, l'extérieur (matrice extracellulaire) et l'intérieur (cytosquelette) de la fibre musculaire.

A l'intérieur de la matrice extra-cellulaire, se trouvent la laminine $\alpha 2$ et le collagène VI.

Dans la myofibrille, se trouvent l'actine, la tropomyosine, la troponine (myofilament fin) et la myosine (myofilament épais).

Des protéines interviennent dans la stabilité du sarcomère : la téléthonine, la myotiline, la desmine, la titine et la nébuline. La cohésion des myofibrilles entre elles est maintenue par les filaments de desmine, qui assurent aussi le rôle de lien entre les myofibrilles au sarcolemme d'une part, et d'autre part à la membrane nucléaire externe. La fukutine, ainsi que d'autres protéines (FKRP, POMGNT1, POMT1, POMT2, LARGE) sont localisées au niveau de l'appareil de Golgi. La sélénoprotéine est localisée dans le réticulum endoplasmique. Au sein de la membrane nucléaire se trouvent l'émerine et les lamines A/C. Les lamines, ainsi que l'émerine permettant des interactions entre la chromatine et l'enveloppe nucléaire. Toutefois, les protéines défectueuses causant les myopathies distales sont le plus souvent localisées dans le sarcomère (Figure 7) [4].

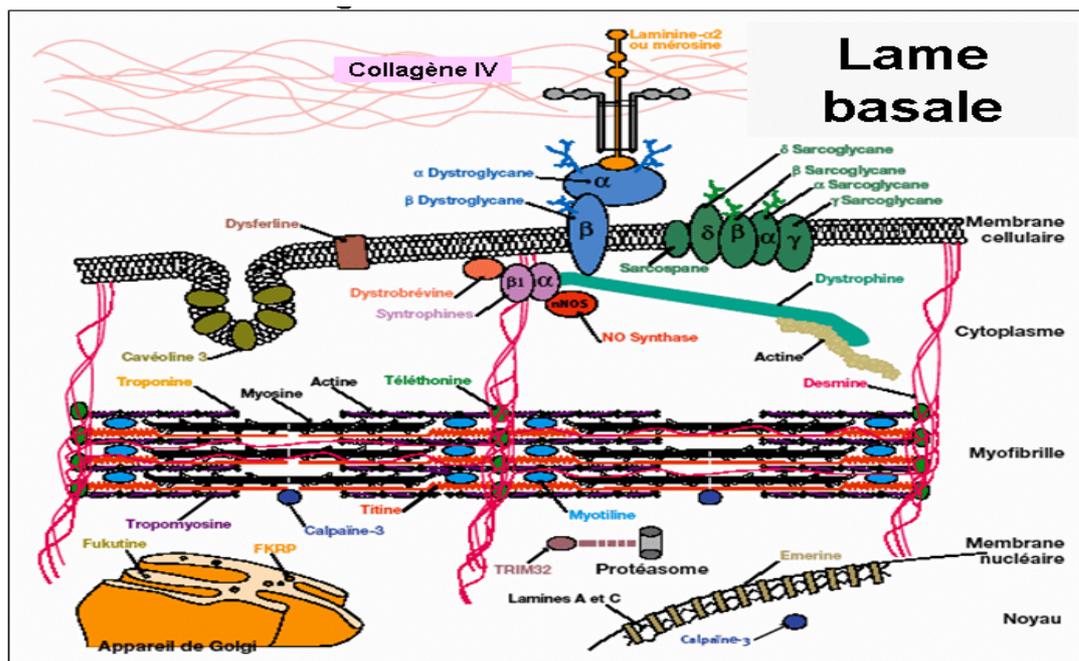


Figure 6 : Coupe microscopique montrant les complexes glycoprotéiques de la cellule musculaire et protéines intervenant dans la stabilité du sarcomère [37].

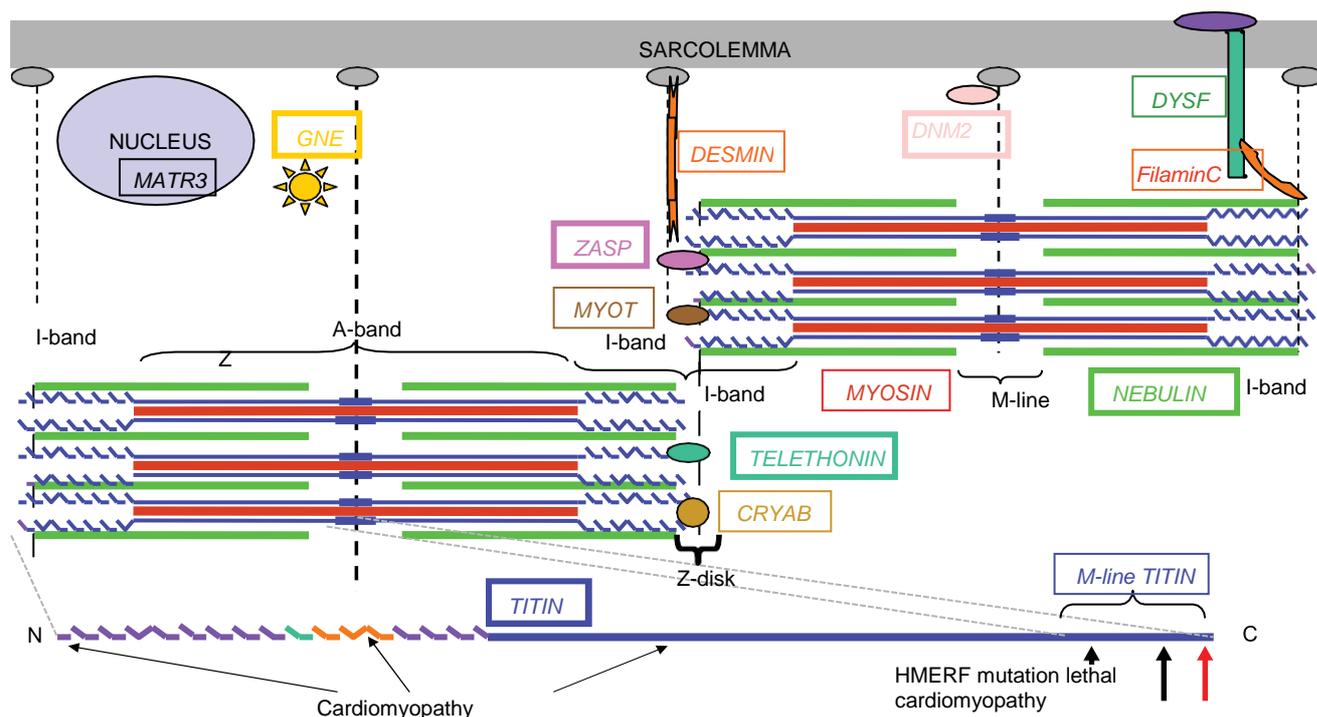


Figure 7 : Schéma des protéines localisées dans le sarcomère et impliquées dans les myopathies distales [4].

3.3.3. Génétique

3.3.3.1. Modes de transmission obéissant l'hérédité mendélienne

L'être humain normal possède 23 paires de chromosomes dont 22 paires d'autosomes (chromosomes non sexuels) et une paire de chromosomes sexuels (XX pour la femme et XY pour l'homme) [38]. Les principaux modes de transmission des maladies mendéliennes sont :

- **Transmission autosomique dominante**

Une maladie est dite de transmission autosomique dominante lorsqu'un sujet présente sur un des deux autosomes d'une même paire de chromosomes un gène anormal (ou muté), suffisant pour causer la maladie. L'autre gène situé sur l'autre chromosome de la même paire est normal. L'anomalie étant portée par un chromosome non sexuel, elle est donc indépendante du sexe. Tout sujet porteur d'un allèle muté a un risque de 50% (1/2) de le transmettre à ses enfants, quel que soit leur sexe [39]. Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît généralement verticale sur l'arbre généalogique (Figure 8). Les sujets atteints naissent toujours d'un parent porteur du même caractère (sauf mutation *de novo*). Les enfants nés de parents sains (tous deux homozygotes) sont indemnes. On n'observe particulièrement pas de consanguinité ou elle n'a pas d'effet sur la transmission de la maladie. Le caractère peut apparaître par mutation, puis se transmettre, ou si les tares sont sévères, être éliminé rapidement. En pratique, ce mode de transmission simplifié présente quelques « variantes » [40] :

- Un sujet peut être homozygote (les deux chromosomes atteints). Dans ce cas, la maladie est beaucoup plus grave, voire létale.
- Un sujet peut être porteur du gène anormal et ne pas être malade. On dit qu'il est porteur sain de l'allèle muté. Ceci se voit dans les maladies à pénétrance réduite. Il peut cependant transmettre le gène anormal à sa descendance. La pénétrance représente le pourcentage de sujets malades et porteurs de l'allèle muté sur l'ensemble des sujets malades et porteurs sains. Ainsi, 10 % de pénétrance pour une maladie autosomique dominante signifie que 10 % des sujets porteurs de l'allèle muté sont malades et 90 % sont des porteurs sains (donc, non malades). On parle alors de pénétrance incomplète.

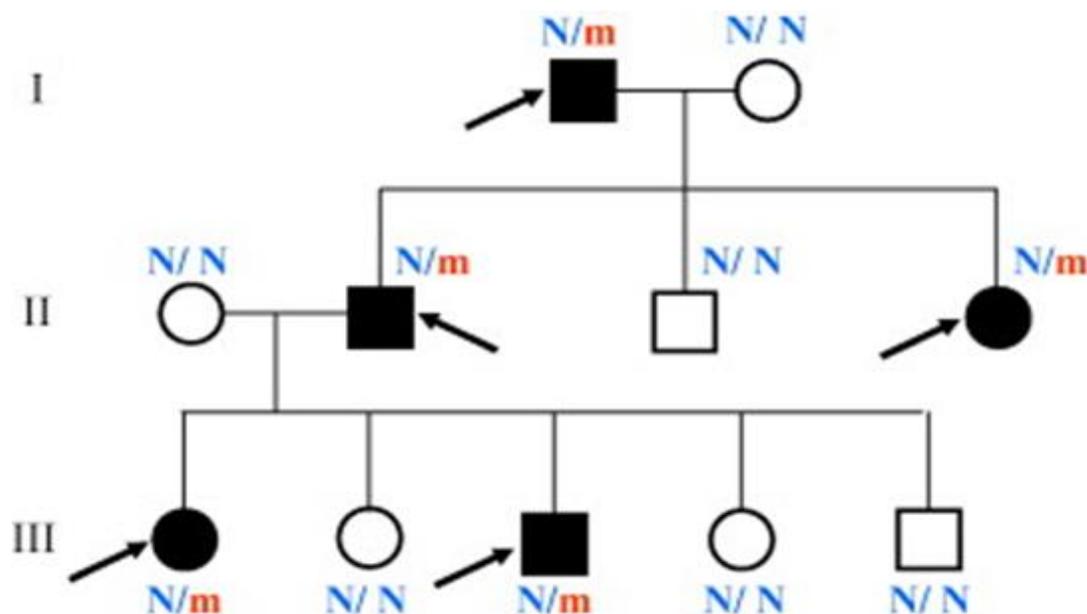


Figure 8 : Illustration de la transmission autosomique dominante [40].

N : allèle normal ; m : allèle muté.

Trois générations sont représentées (I, II et III). Chaque flèche indique un sujet malade, homme (■) ou femme (●). Dans cet exemple, un sujet est malade à chaque génération, indépendamment du sexe. Le sujet est hétérozygote pour le gène anormal (allèle m) et a une chance sur deux de transmettre l'anomalie après union avec un conjoint sain.

- **Transmission autosomique récessive**

Les gènes responsables des maladies transmises sur le mode autosomique récessif (AR) sont localisés sur les autosomes. L'allèle muté responsable de la maladie est récessif sur l'allèle sauvage. Donc un sujet porteur d'un seul chromosome malade (hétérozygote) est normal (Figure 9). Le sujet est dit homozygote pour l'allèle muté si la nature de la mutation est identique sur les deux chromosomes. Si la mutation est différente pour le gène muté sur chaque chromosome homologue, on parle d'hétérozygote composé. Les deux parents sont donc normaux puisqu'ils sont chacun porteur d'un seul gène muté (sur un des deux chromosomes homologues). Le risque pour un enfant d'être homozygote (donc malade) lorsque ses deux parents sont hétérozygotes pour une mutation est de 25% (une chance sur quatre). Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale. Les hétérozygotes sont habituellement sains et la maladie ne s'exprime que chez l'homozygote. Ce mode de transmission est favorisé par les unions consanguines chez les parents des sujets atteints.

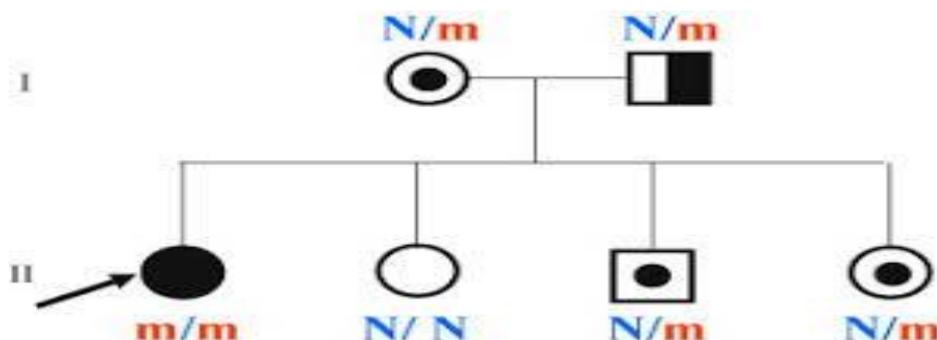


Figure 9 : Transmission autosomique récessive [40].

N : allèle normal ; m : allèle muté.

Les parents sont hétérozygotes pour une mutation sur un gène situé dans un autosome. Ils ont chacun transmis le gène muté à leur fille (flèche). Si la mutation issue du père et de la mère est identique, la fille est homozygote pour la mutation. Si la mutation sur le gène anormal est différente pour chaque parent, la fille est hétérozygote composé. Une fille et un garçon (indiqué par le point noir) sont porteurs de la mutation à l'état hétérozygote. Ils ne sont pas malades mais peuvent transmettre le gène muté à leur descendance. L'autre fille (cercle blanc) ne porte aucune mutation. Elle a hérité des deux allèles normaux de chacun des parents. Bien évidemment, elle n'est pas malade et ne transmettra pas d'allèle anormal pour ce gène.

- **Transmission liée à l'X récessif**

Dans ce cas de figure, les gènes défectueux sont localisés sur le chromosome sexuel X et se transmettent le plus souvent sur le mode récessif, mais certaines sont transmises sur le mode dominant. Les hommes sont XY (porteur d'un chromosome X et d'un chromosome Y) et les femmes XX (porteuses de deux chromosomes X). La maladie ne se manifeste que chez les sujets de sexe masculin (XY) puisque ne possédant qu'une seule copie du gène (hémizyotes). Un garçon porteur d'une mutation sur le chromosome X est donc malade. Il transmet à toutes ses filles le gène muté et aucun de ses garçons ne sera porteur de l'anomalie. Un sujet de sexe féminin hétérozygote pour le gène muté a 25% (1/4) de risque d'avoir : de garçon atteint, de fille hétérozygote (dite aussi conductrice), de garçon sain et de fille saine en cas d'union avec un conjoint sain (Figure 10).

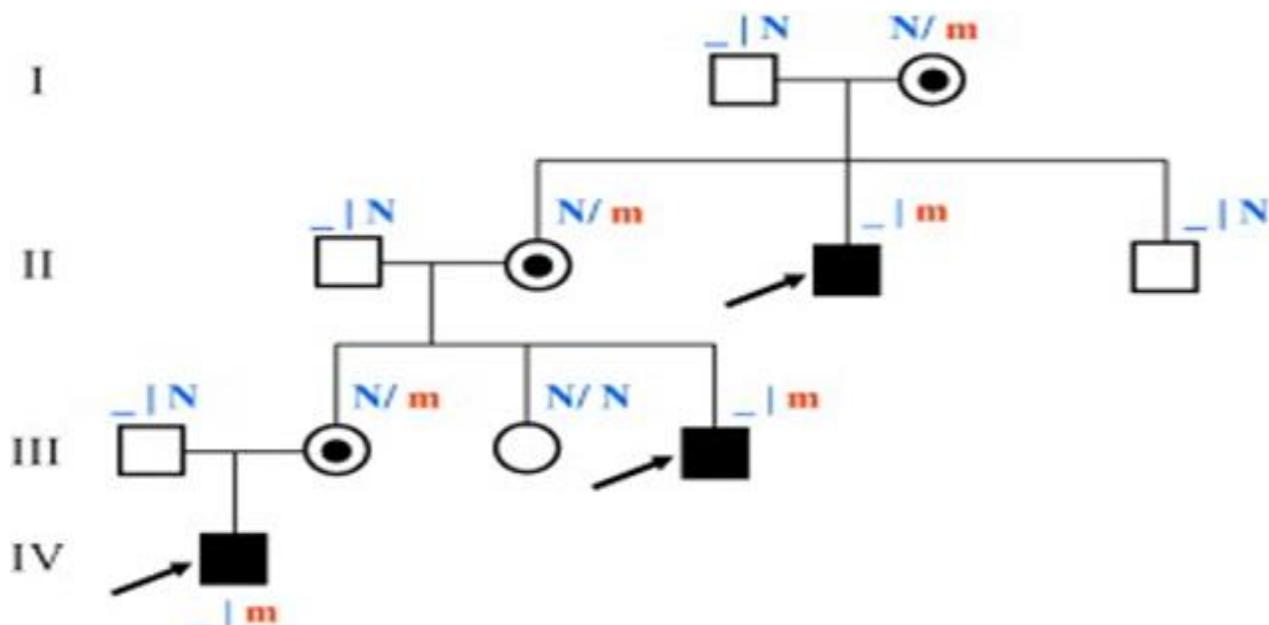


Figure 10 : Transmission récessive liée à l’X [40].

Tous les garçons ayant hérité la mutation sont atteints (carrés noirs et flèche). Les filles sont conductrices (cercle avec point noir). Leur probabilité d’avoir un garçon atteint avec un conjoint normal est une chance sur 4. L’homme possède un seul chromosome X, l’autre chromosome étant le chromosome Y.

3.3.3.2. Transmission mitochondriale

A côté de l’hérédité chromosomique de l’ADN nucléaire, il existe aussi une hérédité mitochondriale (**ou maternelle**). En fait, le génome de la cellule est constitué de deux types de génomes. Le principal génome est celui contenu dans le noyau de la cellule et que nous appelons communément le génome humain. L’autre génome de la cellule est indépendant de celui du noyau et est contenu dans une organelle cellulaire appelée mitochondrie [41]. Lors de la fécondation, le spermatozoïde n’apporte en effet que son matériel génétique nucléaire, ses propres mitochondries étant restées dans le flagelle reste dehors. Le contenu du cytoplasme de la cellule œuf est donc celui de l’ovule. C’est pourquoi toutes les mitochondries d’un individu lui viennent de sa mère. La transmission des maladies dues à un gène mitochondrial obéit donc à un schéma particulier (Figure 11).

Caractéristiques

- ✓ Les maladies d’origine mitochondriale touchent les hommes et les femmes de façon comparable.
- ✓ Une personne malade a sa mère malade.
- ✓ Les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants, quel que soit leur sexe.
- ✓ Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.

- ✓ La maladie peut présenter des formes modérées ou graves.
- ✓ Les sujets atteints d'une forme grave n'ont que des enfants atteints d'une forme grave.
- ✓ Les sujets atteints d'une forme modérée peuvent avoir des enfants non atteints, atteints d'une forme modérée ou atteints d'une forme grave.

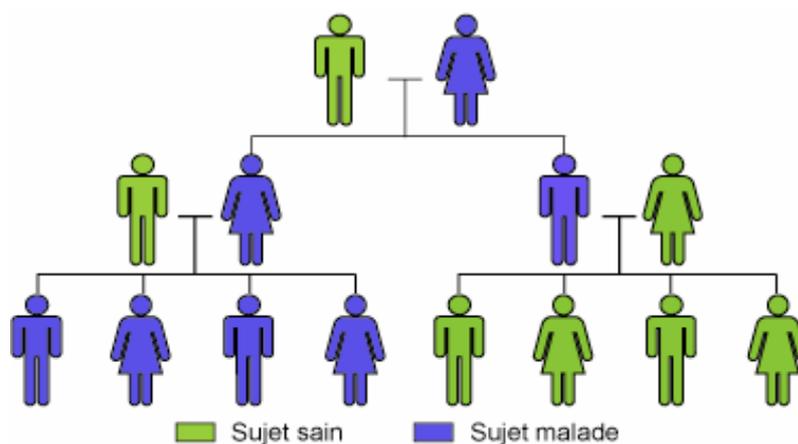


Figure 11 : Illustration de la transmission mitochondriale [42].

3.3.3.3. Mutations

Comme toute maladie mendélienne, les myopathies sont aussi associées à la théorie monogénique qui fait correspondre un gène-une maladie [40].

Considéré à l'origine comme une séquence d'ADN, il est aujourd'hui admis qu'un gène est constitué de séquences génomiques codant un ensemble cohérent de produits fonctionnels. Les gènes codant une ou quelques protéines représentent une partie du génome. Des anomalies appelées mutations peuvent affecter des gènes ou des zones régulant leur expression. Les mutations correspondent à une altération de l'ADN entraînant une modification du génotype et une altération du fonctionnement normal du gène ou de son expression. Sommairement, on distingue plusieurs types de mutations dans les maladies mendéliennes [40]:

- les mutations ponctuelles : une base (A, C, G ou, T) est remplacée par une autre base
- une modification (de petite taille) du gène : délétion (perte de quelques bases) ou insertion (ajout de quelques bases) ;
- un réarrangement du gène : il s'agit alors de grandes délétions (un exon, une partie ou la totalité du gène) d'une insertion (tout ou partie du gène), d'une translocation (une partie du gène est retrouvée sur un autre chromosome à proximité d'un autre gène, d'une inversion (changement d'orientation d'un gène dans le génome).

On parle aussi de modification structurale du gène. Une modification du nombre de copies du gène : la majorité des gènes sont présents en un seul exemplaire dans le génome. Il peut arriver qu'un gène soit anormalement présent en plusieurs exemplaires. Outre une anomalie chromosomique acquise, une maladie peut être génétique ou acquise par néo-mutation soit par modification secondaire de novo du génome. Il peut s'agir d'une mutation ponctuelle, une insertion, une délétion ou une variation du nombre de copies (par exemple l'influence de l'environnement comme les excitants).

3.4. Physiopathologie

Le processus physiopathologique varie d'une myopathie distale à une autre, il nous sied de décrire le plus connu. Le mécanisme moléculaire exact de la faiblesse musculaire ou de la progression lente de la myopathie GNE n'est toujours pas clair. Toutefois elle serait due à des anomalies dans le gène *GNE*. Identifié en 2001 par une équipe israélienne [43], le gène *GNE* est localisé sur le chromosome 9 et code une protéine ayant une double fonction enzymatique : l'une de type épimérase, l'autre de type kinase, d'où son nom particulièrement complexe : uridine diphosphate-N-acétylglucosamine-2-épimérase/N-acétylmannosamine kinase (ou GNE en abrégé) [44-47]. La protéine contient, dans sa version longue récemment revue et corrigée, 753 acides aminés [48, 49]. Elle intervient dans le métabolisme de l'acide sialique, un composé essentiel qui peut être d'origine exogène (apporté par l'alimentation) ou synthétisé par l'organisme lui-même dans le cadre d'une cascade de réactions enzymatiques endogènes [50]. L'acide sialique, ou acide 5-N-acétylneuraminique (Neu5Ac), est un monosaccharide déposé, de manière active, à la surface de glycoprotéines ou de glycolipides. Ce processus appelé sialylation se produit dans le réticulum endoplasmique [51]. La production d'acide sialique a lieu quant à elle dans le cytosol, sous le contrôle de plusieurs enzymes. Le substrat initial est le N-acétylglucosamine et dérivé du glucose. Sous l'action de l'épimérase de la GNE, celui-ci est transformé en N-acétylmannosamine (ManNAC) puis, par la kinase de cette même enzyme, en acide sialique (Neu5Ac). Pour être actif et entrer dans le processus de sialylation, l'acide sialique doit ensuite être couplé à un résidu cytidine monophosphate (CMP-Neu5Ac) sous l'influence d'une synthétase située dans le noyau cellulaire. Le taux de CMP-Neu5Ac exerce un rétrocontrôle sur l'activité du site épimérase de la *GNE* (Figure 12).

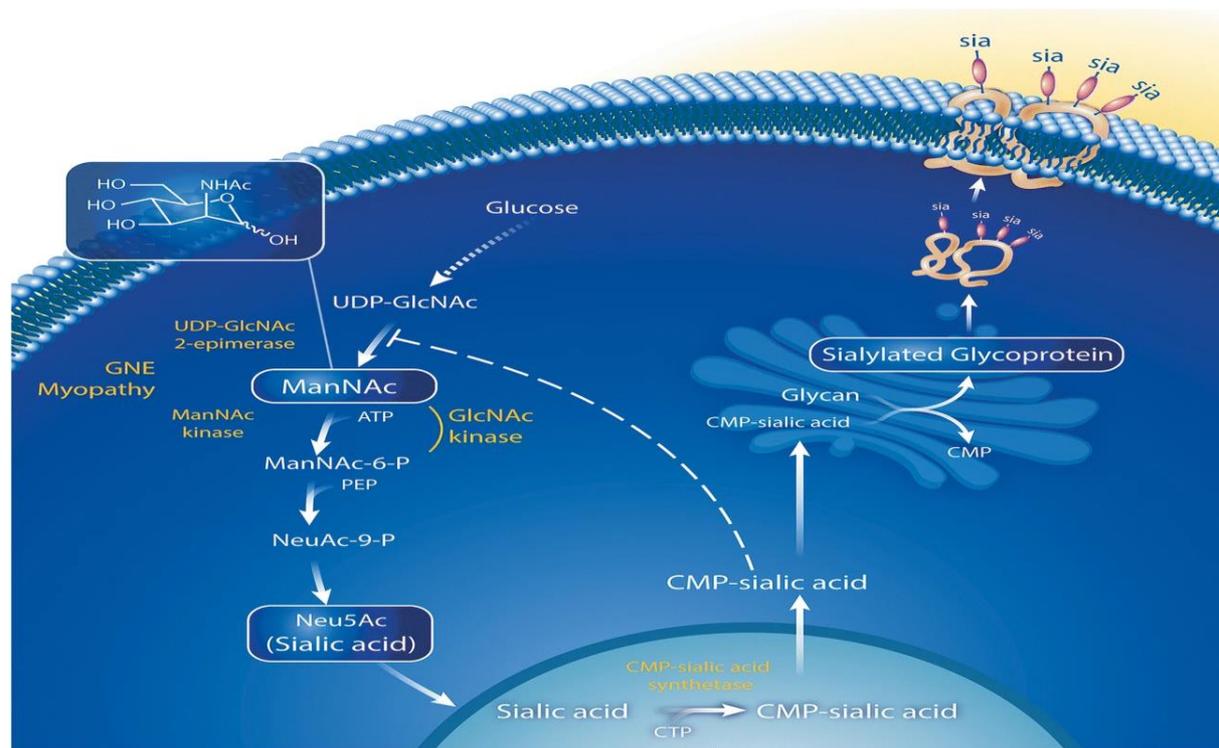


Figure 12 : Biosynthèse de l'acide sialique [3].

La protéine *GNE* est exprimée dans tous les tissus mais plus particulièrement dans le foie et les muscles. Pour autant, l'activité enzymatique est variable, y compris d'un muscle à l'autre. En cas de mutation du gène *GNE*, le taux d'acide sialique est diminué, de 30 à 60 % selon les muscles. Le lien entre cette hyposialylation et le phénotype observé, quasiment exclusivement musculaire, reste obscur. La protéine *GNE* aurait possiblement d'autres fonctions au sein de l'organisme. La preuve indirecte de l'implication d'une hyposialylation dans la survenue de la maladie a été apportée par les effets, à certains égards spectaculaires, de la supplémentation en acide sialique chez l'animal.

3.5. Classification

Les myopathies distales sont un groupe de maladies rares, dont les critères de classification étaient initialement basés sur : l'âge de début des symptômes, la distribution de la faiblesse musculaire, l'évolution, le pronostic, et les anomalies histologiques à la biopsie musculaire [52]. Les progrès de la génétique moléculaire ont permis d'identifier différents gènes et mutations dans de nombreux phénotypes cliniques. Cela a conduit à des modifications et des extensions de la classification clinique existante [53]. La classification actuelle est basée sur les principaux critères suivants [8]: l'âge de début, le mode transmission et l'anomalie moléculaire sous-jacente (Tableau I et II).

Tableau I : Classification des myopathies distales récessives [8, 54, 55].

Nom de la myopathie	Mode de transmission	Gène	Locus	Protéine	Rôle de la protéine
A début précoce					
Myopathie distale avec déficit en nébuline	AR/AD	<i>NEB</i>	2q21.2-2q22	Nébuline	Stabilisation de la structure du sarcomère
Myopathie distale avec déficit en téléthonine	AR	<i>TCAP</i>	17q12	Téléthonine	Stabilisation de la structure du sarcomère
Débutant chez le jeune adulte					
Myopathie de Miyoshi	AR	<i>DYSF</i>	2p13.1	Dysferline	Réparation membranaire et transport cellulaire
Anoctaminopathie	AR	<i>ANO5</i>	11p14.3	Anoctamine 5	Réparation membranaire
Myopathie GNE	AR	<i>GNE</i>	9p13	GNE	Synthèse de l'acide sialique
Myopathie distale liée à ADSSL1	AR	<i>ADSS</i> <i>L1</i>	14q32	ADSSL1	Enzyme spécifique du muscle
Débutant à l'âge adulte					
Myopathie distale liée à RYR1	AR/AD	<i>RYR1</i>	19q13.2	Récepteur de la ryanodine 1	Impliqué dans le relargage du calcium

AD : autosomique dominante, AR : autosomique récessive

Tableau II : Classification des myopathies distales dominantes [54-56].

Nom de la myopathie	Mode de transmission	Gène	Locus	Protéine	Rôle de la protéine
À début précoce					
Myopathie de Laing	AD	<i>MYH7</i>	14q11	Chaîne lourde de la myosine	Exprimée dans les fibres musculaires
Myopathie distale prédominant sur la loge antérieure	AD	<i>KLHL9</i>	9p22	KLHL9	Impliquée dans la dégradation des protéines liées à l'ubiquitine
Myopathie distale liée à ACTA1	AD	<i>ACTA1</i>	1q42.13	Alpha-actine squelettique	Protéine ubiquitaire
Débutant chez le jeune adulte					
Desminopathie	AD	<i>DESM</i>	2q35	Desmine	Assemblage des myofibrilles
Myopathie distale avec déficit en cavéoline 3	AD	<i>CAV3</i>	3q25	Cavéoline 3	Implication dans la maturation des fibres musculaires
Filaminopathie ABD	AD	<i>FLNC</i>	7q35	Filamine C	Assemblage des myofibrilles
Myopathie distale liée à HSPB1	AD	<i>HSPB1</i>	12q24.23	Heat-shock 27-kD protein 1	Protéine chaperone
Myopathie distale liée à LDB3	AD	<i>LDB3</i>	10q23.2	Lim domain binding 3	Interaction avec l'alpha actinine 2
Myopathie distale liée à la dynamine 2	AD	<i>DNM2</i>	19p13.2	Dynamine 2	Protéine cytoplasmique impliquée dans le transport neuronal
Myopathie distale liée à COL12A1	AD	<i>COL12A1</i>	?	Collagène XII	Protéine de la membrane basale
A début tardif					
Myopathie distale de Welander	AD	<i>TIA1</i>	2p13	TIA1	Régule l'épissage et la traduction par une interaction directe avec l'ARNm

Myopathie distale de type Udd	AD	<i>TTN</i>	2p31	Titine	Impliquée dans développement et structure du sarcomère
Myotilinopathies	AD	<i>MYOT</i>	5q31	Myotiline	Implication assemblage des myofibrilles
ZASPopathies	AD	<i>ZASP</i>	10q23.2	ZASP	Implication assemblage des myofibrilles
Myopathie distale de type myofibrillaire	AD	<i>DNAJB6</i>	7q36	DNAJB6	Protéine chaperone
Myopathie distale +faiblesse des cordes vocales et du pharynx	AD	<i>MATR3</i>	5q31	Matrine 3	Impliquée dans la réplication de l'ADN et transcription en ARN
Myopathie+ maladie de Paget +démence fronto-temporale	AD	<i>VCP</i>	9p13	VCP	Dégradation des protéines
Alpha-B cristallinopathie	AD	<i>CRYAB</i>	11q22	Alpha-B cristalline	Rôle dans l'assemblages des myofibrilles
Myopathie distale liée à SQSTM1	AD	<i>SQSTM1</i>	5q35	Sequestosome1	Régulation de la signalisation du facteur nucléaire kappa-B
Myopathie distale liée à HSPB8	AD	<i>HSPB8</i>	12q24.23	HSPB8	Impliquée dans la dégradation des protéines anormales

AD : autosomique dominante, AR : autosomique récessive

3.6. Diagnostic positif

3.6.1. Type de description : Myopathie *GNE*

Le diagnostic de cette myopathie distale se pose en s'appuyant sur les données de l'interrogatoire, et de l'examen physique minutieux mais aussi sur les tests génétiques qui deviennent de plus en plus incontournables, objectivant les anomalies génétiques sous-jacentes. Cette dernière est la plus fréquente des myopathies distales d'où notre choix comme type de description [3].

3.6.2. Interrogatoire

Les symptômes débutent généralement entre 20-40 ans par une faiblesse musculaire des membres inférieurs associée à un trouble de la marche à type de steppage [12]. Toutefois, dans certains cas la maladie peut débuter à l'adolescence. Les symptômes sont décrits comme des trébuchements ou un changement dans la démarche.

La notion de consanguinité ou de cas similaire est parfois retrouvée dans la famille dont l'arbre généalogique établira le plus souvent le mode de transmission (horizontal).

3.6.3. Examen physique

-Déficit moteur bilatéral et symétrique à prédominance distale au membres inférieurs, steppage bilatéral.

-Amyotrophie des muscles de loge antéro-externe de la jambe, la loge postérieure est secondairement atteinte.

-Abolition des réflexes idiomusculaires sur les parties amyotrophiées.

Certains patients, à un stade très avancé, peuvent présenter un déficit proximal aux membres inférieurs épargnant le quadriceps et des muscles intrinsèques de la main. La majorité des patients perdent la marche après 10 à 15 d'évolution.

3.6.4. Examens paracliniques

3.6.4.1. Dosage des enzymes musculaires

Il s'agit de la CPK, qui peut être normale ou élevée (4 fois la normale). Une légère élévation des transaminases est observée chez certains en particulier ceux qui ont une CPK élevée. La créatinine diminue avec le temps en raison de la fonte musculaire, par conséquent la cystatine C doit être dosée pour évaluer la fonction rénale au lieu de la première [3].

3.6.4.2. Autres examens biologiques

Le dosage sanguin ou urinaire de l'acide sialique a aussi une valeur d'orientation, mais est inconstamment diminué.

3.6.4.3. Electroneuromyographie

Par l'étude des conductions nerveuses sensibles et motrices et par l'électromyographie, il permet de confirmer l'atteinte du système en question, son origine myogène ou neurogène. Parfois d'interprétation difficile, comprend classiquement deux parties :

- **Étude de la conduction nerveuse**

Elle consiste à stimuler un nerf moteur ou sensitif à l'aide d'une électrode de stimulation appliquée sur la peau en regard du trajet nerveux et à enregistrer par des électrodes de surface à distance l'activité électrique transmise par le nerf.

Elle permet de mesurer l'amplitude des potentiels moteurs et sensitifs, les vitesses de conduction, la latence distale motrice et des ondes F.

- **EMG à détection**

Il permet d'enregistrer les activités électriques musculaires à l'aide d'une aiguille fine insérée dans la profondeur du muscle. L'enregistrement est pratiqué au repos et lors d'une contraction musculaire volontaire maximale.

Au repos, il n'y a normalement pas d'activité des fibres musculaires. Lors de la contraction musculaire volontaire, l'aiguille enregistre des potentiels d'unité motrice (PUM) qui correspondent chacun à l'activité électrique produite par l'ensemble des fibres musculaires d'une unité motrice. Normalement, le recrutement spatial et le recrutement temporel des différentes unités motrices se font de manière parallèle : au fur et à mesure que l'effort devient plus intense un nombre croissant d'unités motrices sont mises en jeu (recrutement spatial) et leur fréquence de décharge augmente (recrutement temporel).

Lorsque la contraction volontaire est peu intense, seules quelques unités sont recrutées avec une fréquence faible : on parle alors de tracé simple. Lors d'une contraction volontaire de moyenne intensité, il existe un recrutement spatial et temporel modéré : on parle de tracé intermédiaire. Pendant une contraction volontaire maximale, on assiste à une augmentation du recrutement spatial et temporel se traduisant par un tracé riche interférentiel.

- **Atteinte myogène**

L'existence de fibres musculaires pathologiques ou dégénérées au sein des unités motrices peut se traduire sur l'EMG de détection par :

- une altération de la morphologie des potentiels d'unité motrice : réduction d'amplitude et de durée des PUM (par diminution du nombre de fibres musculaires dépolarisées au sein de chaque unité motrice) ;

- un recrutement spatial et temporel excessif compte tenu de l'effort réalisé : tracé riche interférentiel pour une activité mécanique faible. En d'autres termes, le tracé est trop riche pour l'effort demandé mais d'amplitude globale diminuée. On parle de potentiels brefs, riche et microvoltés. Le bruit généré est comparé à celui de la pluie qui tombe sur les vitres.

Certaines pathologies musculaires s'accompagnent en outre d'une activité électrique anormale au repos ; c'est le cas des myotonies (salves myotoniques) et des myosites (potentiels de fibrillation liés à l'atteinte inflammatoire des fibres musculaires). En revanche, il n'existe aucune anomalie de la conduction nerveuse : les amplitudes des réponses motrices et sensitives et les vitesses de conduction sont normales.

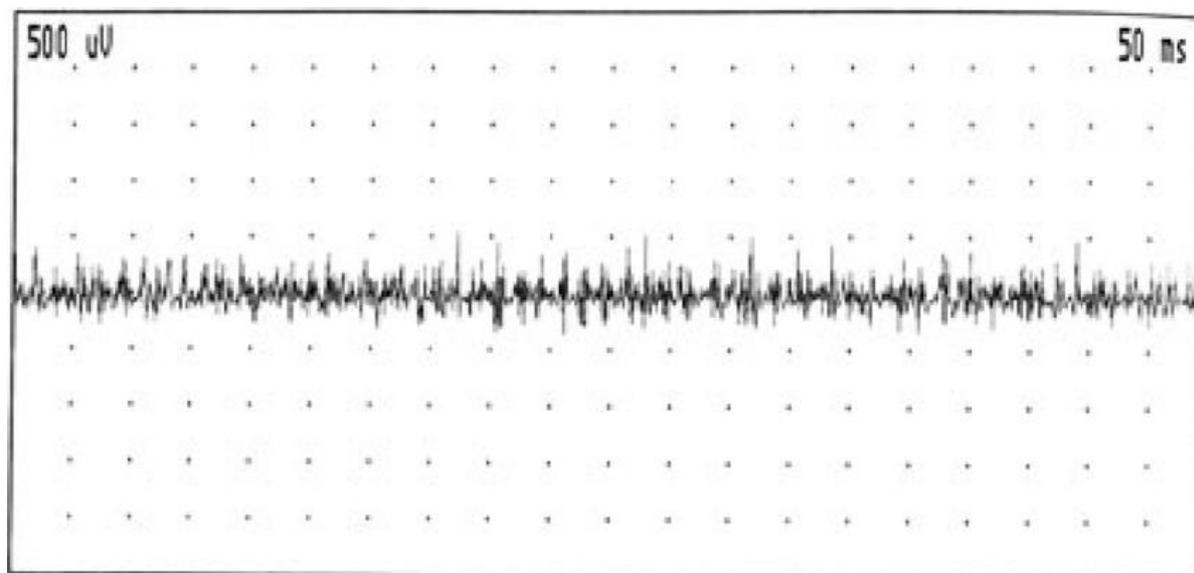


Figure 13 : Illustration myographique d'un tracé riche en unité motrice, potentiels polyphasiques de durée brève et de faible amplitude [57].

3.6.4.4. Imagerie musculaire

Elle est aujourd'hui une aide précieuse au diagnostic de myopathie héréditaire notamment distale. Qu'elle soit l'image produite en tomodensitométrie (TDM) ou en imagerie par résonance magnétique (IRM), la sélectivité de l'atteinte musculaire apparaît au premier plan, au moins aux stades de début. L'IRM des muscles cibles, particulièrement tibial antérieur, muscles de la loge postérieure de cuisse, montre d'abord un rehaussement en séquence STIR-T2, puis un remplacement, au fil du temps par un tissu adipeux apparaissant en hypersignal [58]. L'imagerie musculaire dans une certaine mesure peut aider à identifier le muscle approprié pour la biopsie.

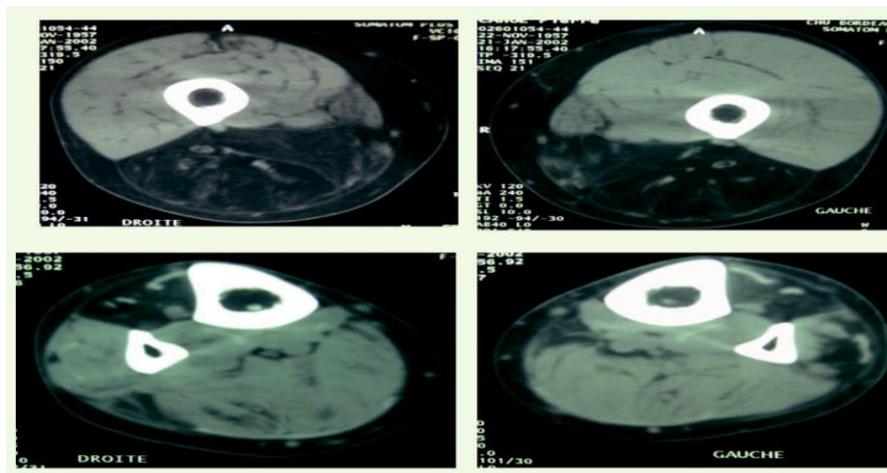


Figure 14 : IRM du muscle jambier antérieur [27].

3.6.4.5. Biopsie musculaire

Elle doit se faire sur un muscle atteint, de préférence le jambier antérieur, à défaut prélever le gastrocnémien, non exploré récemment par une aiguille à EMG. Les vacuoles bordées, l'accumulation protéique et l'inclusion filamenteuse sont trois lésions histologiques caractérisant la myopathie GNE. Les vacuoles bordées sont mieux visualisées en coloration trichrome modifié de Gomori, peuvent passer inaperçues en hématoxyline éosine [3]. Abusivement appelées « vacuoles » et donnant l'impression d'être vide en microscopie optique, elles sont en fait le reflet d'un processus autophagique avec accumulation observable dans d'autres phénomènes pathologiques que physiologique (vieillesse). Donc elles n'ont qu'une valeur diagnostique que dans un contexte clinique particulier de la myopathie de Nonaka, à savoir celui d'une myopathie distale avec respect du quadriceps. Les protéines accumulées sont pour l'essentiel ubiquitinées et traduisent un processus autophagique défectueux, comprennent entre autres l'alpha-synucléine, la protéine tau et la protéine β -amyloïde. A l'intérieur de ces vacuoles bordées, des inclusions de nature filamenteuse sont souvent observées. Par contre les phénomènes inflammatoires sont très exceptionnellement notés à la périphérie des fibres musculaires, de même que les phénomènes de nécrose dégénération (ces derniers pouvant, le cas échéant, faire discuter un processus dystrophique).

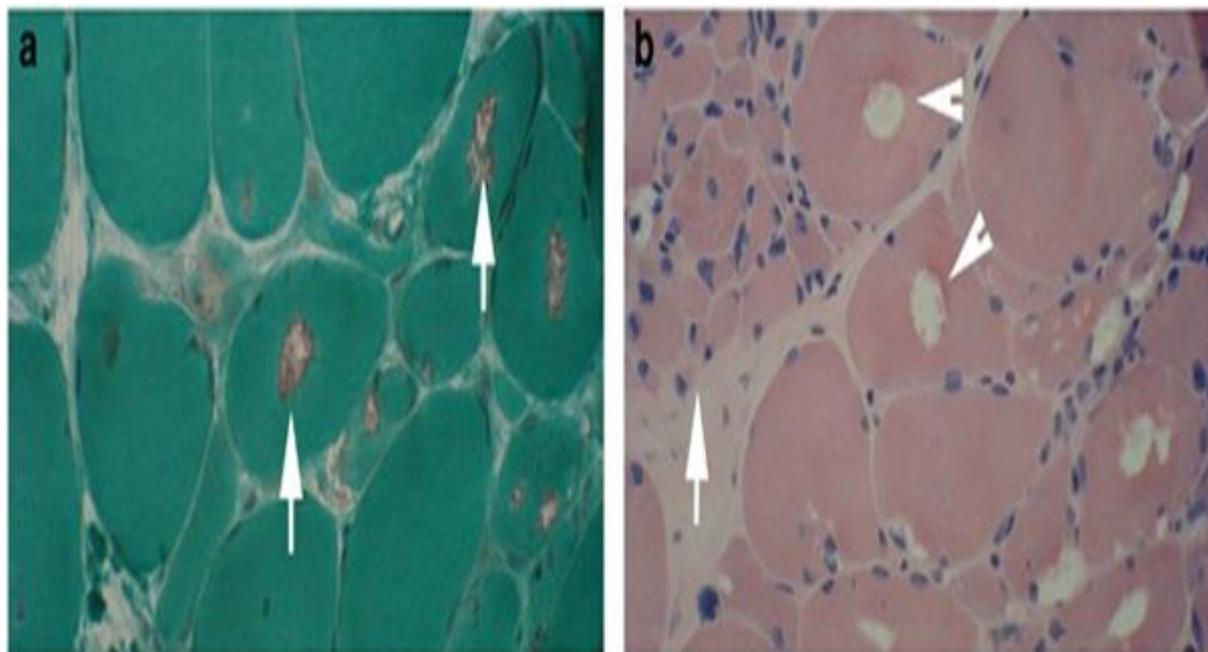


Figure 15 : Biopsie du muscle tibial antérieur [59].

Coloration au trichrome de Gomori en (A) et hémaloxiline-éosine en (B) illustrant les vacuoles bordées (flèches) à l'intérieur des fibres musculaires atrophiées.

3.6.4.6. Test génétique

La myopathie de *Nonaka*, maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, de diagnostic de certitude reposant sur le test génétique. Cet dernier permet de détecter d'éventuelles mutations sur le gène *GNE* porté par le locus 9q13 et comptant actuellement 13 exon [27]. Selon les données de gnomAD, on dénombre à ce jour environ 426 mutations différentes de ce gène [60]. Ces anomalies sont dans leur immense majorité des mutations faux-sens, homozygotes ou hétérozygotes composites [27]. Le Whole exome sequencing (WES) reste l'examen de référence pour mettre en évidence ces anomalies, nonobstant son coût élevé et son inaccessibilité dans notre contexte.

3.7. Diagnostic différentiel

Devant un déficit moteur distal, la démarche diagnostique consiste à identifier et à éliminer les affections neuromusculaires qui ne sont pas des myopathies pures. Ainsi devant ce type déficit moteur et une amyotrophie distale, il convient de discuter une neuropathie qu'elle soit héréditaire ou acquise, de type Charcot-Marie-Tooth, une neuropathie motrice héréditaire distale ou une amyotrophie monomélitique. L'étude des conduction nerveuses et l'EMG mettent en évidence des anomalies de conduction nerveuse et des tracés myogènes. Cependant, il faut souligner que l'EMG peut être trompeux dans certaines myopathies distales où des tracés neurogènes ou parfois mixtes (neurogène et myogène) sont souvent

enregistrés [24]. Dans le doute, la biopsie musculaire permet de redresser le diagnostic. En dehors des autres causes non musculaire de déficit musculaire distal, la myopathie GNE fait un diagnostic différentiel avec d'autres myopathies distales. Pour la myopathie de Miyoshi (déficit en dysferline) ou sa variante l'anoctaminopathie (déficit en anoctamine 5), la question se pose rarement, même si la transmission est la même (autosomique récessive), les taux de CPK sont nettement plus élevés et la topographie de l'atteinte beaucoup plus marquée, sauf exception, au niveau de la loge postérieure de jambe. Les lésions histologiques sont aussi beaucoup plus « dystrophiques » que dans la myopathie GNE. Les autres myopathies distales à CPK normales ou peu élevées sont à considérer si le cas se présente : il s'agit principalement des formes récessives de titinopathies, ou plus rarement des myopathies transmises selon un mode autosomique dominant (myopathie de Udd, myopathies myofibrillaires). Mais la confirmation de la myopathie GNE reste génétique.

3.8. Formes cliniques

3.8.1. Myopathies distales autosomiques dominantes

3.8.1.1. Myopathie de Welander

Décrite par Lisa Welander en 1951, cette myopathie se caractérise par un déficit moteur distal débutant entre la cinquième et la sixième décennie, intéressant les mains notamment les extenseurs des doigts et du poignet, suivi par un déficit des muscles intrinsèques de la main et de l'éminence thénar. Progressivement, le déficit peut s'étendre aux fléchisseurs des doigts et du poignet. L'évolution, lente par atteinte des muscles de la loge antéro-externes de la jambe, est responsable du steppage. Les CPK sont normales ou modérément augmentées (2 à 3 fois la normale). L'ENMG révèle à un stade avancé de la maladie, un tracé à la fois myogène et neurogène [61]. Cependant, au tout début des symptômes on retrouve un tracé purement myogène. La biopsie musculaire révèle des vacuoles bordées, une inégalité de taille des fibres et des inclusions tubulo-filamenteuses de 15 à 18 nm à la microscopie électronique. L'imagerie musculaire montre aux membres inférieurs une involution grasseuse des muscles de la loge postérieure de la jambe (soléaire et gastrocnémien) associée à une atteinte de la loge antérieure de la jambe. Ce type de myopathie est principalement localisée dans la zone géographique autour de la mer Baltique (Suède et Finlande) [16]. Identifié en 2013, le gène causal, *TIA1* est situé sur le locus 2p13 [24]. Tous les patients présentent une mutation faux-sens p. Glu384Lys suggérant un effet fondateur ancestral. Le gène *TIA1* code la protéine *RNA binding protein T cell intracellular antigen 1 (TIA1)* qui de par sa propriété de liaison avec l'acide ribonucléique (ARN) messenger et de régulation de l'épissage et de la traduction, a un

rôle sur les voies métaboliques de réponse au stress en particulier sur l'épissage de l'exon 7 du gène de survie du motoneurone (*SMN2*), impliqué dans la survie des neurones moteurs [16]. La mutation p.Glu384Lys de *TIA1* a pour effet une augmentation des niveaux du *SMN2* contenant l'exon 7 épissé dans le muscle squelettique ainsi que des marqueurs de stress [62].

3.8.1.2. Myopathie distale de type Udd

La myopathie tibiale a été décrite pour la première fois par Udd au début des années 1990 dans des familles d'origine Finlandaise [19]. La maladie commence généralement après 35 ans par un déficit moteur distal et intéresse des muscles extenseurs des chevilles et plus spécifiquement au début le tibial antérieur. Le déficit moteur est symétrique et progresse très lentement, intéressant alors les autres muscles de la loge antéro externe, puis les muscles de la loge postérieure des jambes. Plus tardivement, le déficit moteur apparaît aux membres supérieurs, particulièrement sur les fléchisseurs de poignet et sur les muscles intrinsèques des mains. Les patients restent très longtemps valides, bien que l'utilisation d'une canne soit parfois nécessaire. On retrouve souvent une atteinte cardiaque et/ou respiratoire [19]. Le phénotype clinique peut parfois mimer celui des formes spinales ou des formes axonales de la neuropathie de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Cependant, par opposition au CMT, la myopathie tibiale de type Udd ne touche jamais au début le muscle pédiex (5). Ainsi, cet élément sémiologique peut parfois d'emblée orienter le diagnostic. Les CPK sont modérément élevées (deux ou trois fois la normale). Au début de la maladie, l'EMG montre un aspect myogène dans les muscles distaux des membres inférieurs. L'IRM est essentielle, car elle met en évidence une atteinte sélective du muscle tibial antérieur au début de la maladie, qui a tendance à s'étendre sur les autres muscles de la loge antérieure de la jambe au fil du temps. La biopsie musculaire effectuée sur un muscle tibial antérieur modérément atteint montre des vacuoles bordées de centralisations nucléaires, des fibres en nécroses et une inégalité des tailles de fibres musculaires [18]. L'anomalie génétique causale se situe sur le locus 2p13 dans le gène de la titine (*TTN*) [63].

3.8.1.3. Myopathie distale de Laing (MYH7)

Rapportée pour la première fois en 1995 par l'équipe de Nigel Laing en Australie, cette myopathie est liée à une mutation du gène *MYH7* localisé sur le chromosome 14q11-13, qui code pour la chaîne lourde de la myosine [64]. Les mutations de ce gène sont également associées aux cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées et aux myopathies à corps hyalin. La majeure partie des mutations à l'origine de cette maladie est située dans la partie terminale du gène *MYH7* dans les exons 32 34 35 et 36 [65].

D'autres familles d'Europe et des États-Unis ayant un phénotype similaire lié au chromosome 14 ont été ensuite décrites. Les néo-mutations sont fréquentes et l'histoire familiale peut donc manquer. Cliniquement, elle se caractérise par un déficit moteur distal précoce intéressant le muscle tibial antérieur, les extenseurs des orteils (signe du "gros orteil tombant") [66] et les muscles fléchisseurs du cou, débutant entre 4 à 25 ans. La progression se fait lentement vers l'atteinte des muscles extenseurs des doigts. L'atteinte proximale (scapulaire et pelvienne) survient habituellement après 40 ans. Les patients restent ambulatoires jusqu'à l'âge avancé. Les CPK peuvent être augmentées (1 à 3 fois la normale). L'ENMG révèle un aspect myogène dans les muscles distaux mais aussi des aspects mixtes à la fois neurogène et myogène ont été rapportés [24]. L'imagerie musculaire confirme la sélectivité de l'atteinte aux muscles de la loge antéro-externe de la jambe.

La biopsie musculaire montre une inégalité de taille de fibres musculaires, des centralisations nucléaires, des atrophies de fibres de type 1 par rapport aux fibres de type 2, considérées initialement comme des disproportions congénitales. Quelques vacuoles bordées et des nécroses associées à une régénération des fibres musculaires sont parfois observées. L'immunomarquage des fibres musculaires avec l'anticorps dirigé contre les formes lentes et rapides des myosines montre une expression concomitante de ces deux formes de myosine au sein des fibres de type 1, pathognomonique de ce type de myopathie distale [67].

3.8.1.4. Myopathies myofibrillaires

Les myopathies myofibrillaires (MMF) constituent un ensemble d'affections, dont le concept date de 1996, caractérisées par des anomalies histologiques communes : une désorganisation des myofibrilles autour de la strie Z, et une accumulation sarcoplasmique anormale de protéines [68]. De mécanisme causal incomplètement connu, fait intervenir à des degrés divers l'agrégation anormale de protéines mutées et un défaut d'élimination des protéines anormales. Au cours des quinze dernières années, six gènes ont été décrits : *DES*, *CRYAB*, *ZASP*, *MYOT*, *FLNC* et *BAG3* [69]. Toutefois d'autres gènes restent à décrire, car certaines familles testées pour l'ensemble de gènes connus demeurent à ce jour sans diagnostic moléculaire. De transmission autosomique dominante, elles ont un phénotype clinique assez homogène : associant un début souvent tardif après 40 ans, un déficit initial touchant plus volontiers les membres inférieurs de topographie variable (soit distal, soit proximal, soit proximo-distal) [70, 71]. Quelques particularités cliniques permettent d'orienter vers la protéine en cause : la présence d'une cardiomyopathie est plus fréquemment associée à la desmine, mais peut se voir dans toutes les MMF ; une dysphonie laryngée associée à une neuropathie est plutôt évocatrice de myotilinopathie, une cataracte orientera vers une $\alpha\beta$

cristalline ; une neuropathie peut se rencontrer dans toutes les MMF à l'exception des desminopathies ; elle est particulièrement fréquente dans les myotilinopathies. Il existe une sélectivité de l'atteinte musculaire sur l'imagerie qui guidera l'analyse moléculaire de ces myopathies [70]. Les CPK sont normales à modérément augmentées, elles peuvent être augmentées jusqu'à 15 fois la normale pour les mutations *BAG3* [68]. L'ENMG peut dévoiler une réduction des vitesses de conduction nerveuse, et volontiers des tracés mixtes neurogènes et myogènes ; des décharges myotoniques sont aussi décrites [68].

3.8.1.5. Myopathie distale avec atteinte pharyngée et des cordes vocales

Cette myopathie rare, individualisée en 1998 [5], n'a été décrite que dans deux familles au sein desquelles une transmission autosomique dominante a été identifiée : l'une originaire des États-Unis, l'autre de la Bulgarie [24]. Elle est due à une mutation du gène *MATR3* codant pour une protéine de la matrice nucléaire. Son locus est situé sur le chromosome 5q31 [72]. Elle débute vers l'âge de 35 ans, caractérisée par un déficit moteur distal apparaissant soit sur les muscles extenseurs des orteils soit sur les tibiaux antérieurs ou même les extenseurs des doigts. L'évolution se fait par l'atteinte des muscles proximaux des ceintures pelviennes et scapulaires. Dans la plupart des cas s'y associe une atteinte des cordes vocales et des troubles de la déglutition. Cependant, aucune atteinte cardiaque ou respiratoire n'a été rapportée. Les CPK sont normales à modérément augmentées. L'ENMG montre un tracé myogène sans altération de la conduction nerveuse. La biopsie musculaire met en évidence des vacuoles bordées et une inégalité de taille de fibres et excès de noyaux centralisés.

3.8.1.6. Myopathie liée à l'X : myopathie myofibrillaire associée au gène *FHL1*

Exprimée sur les muscles cardiaque et squelettique [73], la protéine FHL1 (four and half domain 1) serait impliquée dans la formation, l'assemblage et la détection de stress biomécanique du sarcomère [74]. Les mutations de ce gène peuvent entraîner divers phénotypes : myopathies à corps réducteurs (*reducing body myopathy*), myopathie avec hypertrophie musculaire et raideur du rachis (*spine rigid*), myopathie d'Emery Dreifuss (cette forme peut contenir une atteinte distale) [75]. La forme distale de cette myopathie débute généralement entre 20 et 60 ans par un déficit moteur distal au membre inférieur et un déficit proximal au membre supérieur par un décollement de l'omoplate. Les atteintes cardiaques et respiratoires ne sont pas rares. Certains patients peuvent présenter une raideur du rachis. Le taux de CPK varie entre 1,5 à 10 fois la normale. L'EMG est habituellement myogène. La biopsie musculaire relève des inclusions hyalines prédominantes des fibres de type 1, positive pour la desmine.

3.8.2. Myopathies distales autosomiques récessives

3.8.2.1. Dysferlinopathie distale (Myopathie de Miyoshi)

La forme distale des dysferlinopathies a été décrite cliniquement pour la première en 1978 par le Japonais Miyoshi chez quatre patients issus de deux familles présentant une myopathie distale [76]. Débutant généralement entre 15 et 25 ans, elle affecte initialement de façon caractéristique le compartiment postérieur des muscles jambiers, atteinte à l'origine de difficultés pour des activités qui requièrent la force d'impulsion du triceps sural (saut, course) et qui se traduit à l'examen par une perturbation de la marche sur la pointe des pieds. Parallèlement, s'installe une amyotrophie des mollets atteignant les muscles jumeaux internes. La loge antéro-externe et les muscles intrinsèques du pied sont initialement préservés. L'évolution se fait vers un déficit proximal des membres inférieurs, avec une atteinte essentiellement des muscles ischio-jambiers, quadriceps et fessiers [77]. Il a été avancé qu'il n'y a pas d'anomalie cardiaque cliniquement significative dans cette forme, nonobstant, les récentes études prouvent le contraire [78, 79]. L'atteinte respiratoire est ordinairement tardive et modérée. Les CPK sont souvent très élevées (10 à 150 fois la normale). L'EMG décrit des tracés myogènes avec une importante activité de fibrillation. La biopsie musculaire révèle des lésions de type dystrophique et volontiers d'importants infiltrats inflammatoires, qui peuvent conduire à poser à tort le diagnostic de polymyosite [80]. L'analyse en immunohistochimie et western blot permet de mettre en évidence le déficit en dysferline (NB : le western blot met aussi en évidence, dans la moitié des cas, un déficit dit "secondaire" en calpaïne). La dysferline est une protéine du muscle squelettique impliquée notamment dans la réparation de la membrane plasmique, dont le déficit est aussi responsable d'un phénotype de myopathie des ceintures (LGMD 2B) ; les deux phénotypes peuvent coexister au sein d'une même famille. Son locus est situé sur le chromosome 2p13 [76].

3.8.2.2. Myopathie liée à la Nébuline

La myopathie à bâtonnets ou myopathie à némaline appartient au groupe des myopathies congénitales à inclusions protéiques. Le gène de la nébuline est l'un des gènes responsables de cette affection, dont le mode autosomique récessif était uniquement décrit, mais très récemment, une étude a rapporté une transmission autosomique dominante dans une famille Finlandaise [81]. Le début de cette affection est précoce, apparait avant la deuxième décennie et caractérisée par l'absence d'atteinte faciale et de trouble de la déglutition, un déficit moteur prédominant aux membres inférieurs notamment sur la loge antéro-externe et une hypotonie

débutant dans les premiers mois de la vie chez les enfants ; toutefois il existe des formes à début tardif. A un stade avancé, le déficit intéresse les extenseurs des orteils, des doigts et les fléchisseurs de la nuque. Néanmoins une atteinte proximale (ceinture scapulaire ou pelvienne) est possible vers la cinquième décennie. Les CPK sont modérément élevées, l'imagerie musculaire révèle des infiltrations graisseuses des muscles de la loge antérieure de la jambe, des gastrocnémiens et des préservations relatives du muscle tibial postérieur, même à un stade tardif de la maladie. Dans certains cas la biopsie musculaire peut ne pas être concluante ; la confirmation diagnostic reste génétique. Nonobstant, associée à des signes cliniques, elle permet d'orienter le test génétique (Tableau III et IV).

Tableau III : Corrélation histo-génétique formes autosomiques dominantes des myopathies distales [82].

Myopathie	Imagerie	Biopsie musculaire	Gène	Protéine
Formes AD de début tardif				
Myopathie de Welander	Mixte	VB	<i>TIA1</i>	TIA1
Dystrophie musculaire tibiale	Log ant	VB	<i>TTN</i>	Titine
Myotilinopathies distales	Log post	MMF	<i>MYOT</i>	Myotiline
ZASPopathy	Loge post	MMF	<i>LDB3</i>	ZASP
Myopathie distale à MATRINE 3	Mixte	VB	<i>MATR3</i>	Matrine
Myopathie distale liée à VCP	Log ant	VB	<i>VCP</i>	VCP
Alpha B crytallinopathie	-	MMF	<i>CRYAB</i>	aBcrystallin
Forme AD de début adulte				
Desminopathie	Loge ant	MMF	<i>DES</i>	Desmine
ABD-filamentopathie	Loge post	Non spécifique	<i>FLNC</i>	Filamine C
Forme à début précoce				
Myopathie de Laing	Loge ant	Hypotrophie fb1	<i>MYH7</i>	Myosine beta
Myopathie KLHL9	-	Non spécifique	<i>KLHL9</i>	KLHL9

Log ant : loge antérieure de jambe ; log post : loge postérieure de jambe ; VB : vacuole bordée ; AR : autosomique récessif ; MMF : myopathie myofibrillaire ; fb : fibre, KLHL9 : Kelch-like homologue 9 ; AD : autosomique dominant

Tableau IV : Corrélation histo-génétique des formes autosomiques récessives des myopathies distales [82].

Myopathie	Imagerie	Biopsie musculaire	Gène	Protéine
Forme AR/AD de début précoce				
Myopathie distale à nébuline	Loge ant		<i>NEB</i>	Nébuline
Forme AR de début adulte				
Myopathie de Miyoshi	Loge post	Dystrophique, déficit en dysferline	<i>DYSF</i>	Dysferline
Anoctaminopathie	Loge post	Dystrophique, dysferline normale	<i>ANO5</i>	Anoctamine 5
Myopathie GNE	Loge ant	VB	<i>GNE</i>	GNE

Log ant : loge antérieure de jambe ; log post : loge postérieure de jambe ; dystrophie : lésions de dystrophie musculaire ; VB : vacuoles bordées ; AR : autosomique récessif.

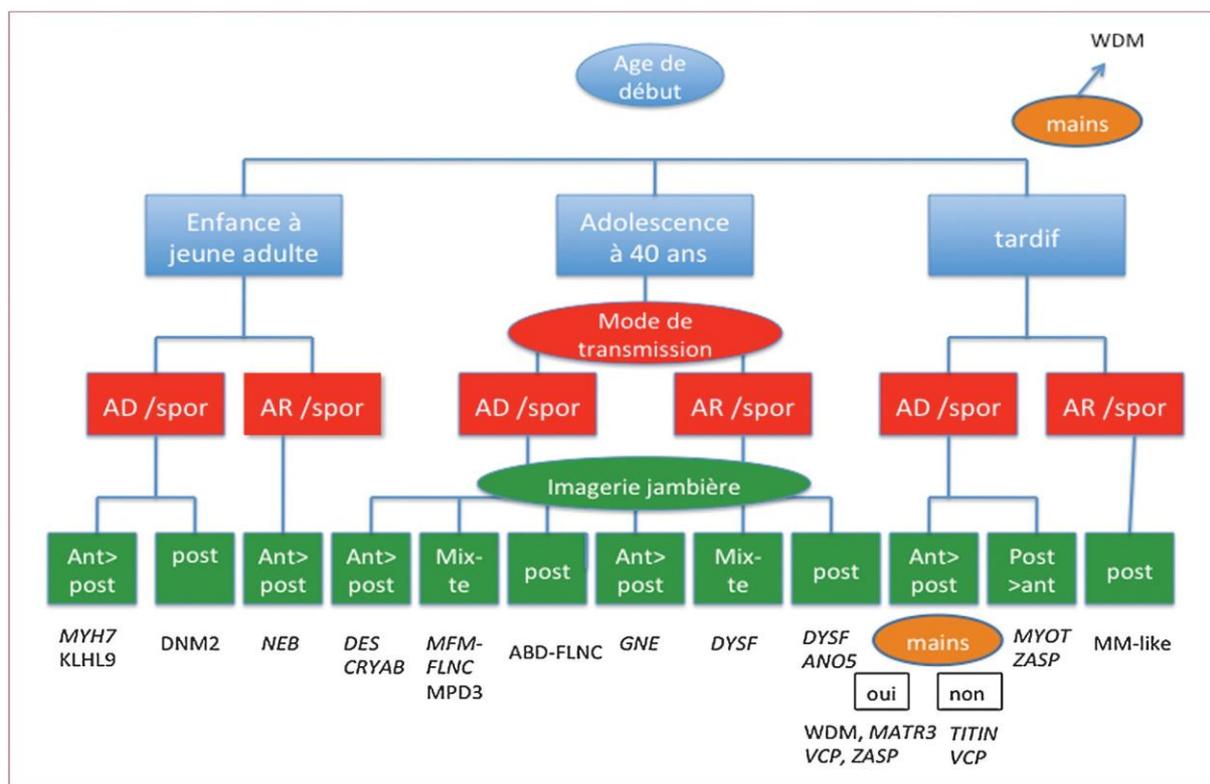


Figure 16 : Algorithme décisionnel diagnostique [82].

3.9. Prise en charge thérapeutique

A l'heure actuelle il n'existe aucun traitement curatif contre ces affections musculaires héréditaires [12], mais certains essais cliniques en cours, sont dans des stades avancés avec des résultats préliminaires encourageants [83]. La prise en charge actuelle consiste à améliorer la qualité de vie des patients, éviter les complications à travers des soins préventifs et/ou des traitements symptomatiques par une équipe pluridisciplinaire [84].

3.9.1. Traitement symptomatique

L'évaluation et la prise en charge symptomatique sont souvent assurées par une équipe multidisciplinaire comprenant des kinésithérapeutes, physiothérapeutes, ergothérapeutes, neurologues, cardiologues pour traiter ou prévenir les complications, y compris l'utilisation d'appareils d'aide à la marche comme les orthèses cheville-pied, canne, déambulateur, ou encore fauteuil électrique [21]. Des appareils adaptés pour soutenir la motricité fine et les activités de la vie quotidienne sont nécessaires à un stade ultime de la maladie. Pour lutter contre l'apparition des déformations articulaires liées à la perte de la force musculaire, une prise en charge orthopédique personnalisée comprenant kinésithérapie et appareillage (port d'attelles rigides ou de releveur élastique pour corriger le steppage) est essentielle. Les évaluations recommandées comprennent essentiellement un échocardiogramme de base et des tests de la fonction pulmonaire chez les personnes non ambulateurs, avec une prise en charge par des pneumologues si cela est cliniquement indiqué. Au moins un suivi annuel sera proposé dans le but d'évaluer la progression des symptômes et si possible prendre en charge les complications. Il est fortement recommandé de limiter la prescription de médicaments ou de drogues ayant un potentiel de myotoxicité (par exemple la colchicine et les statines) chez les patients atteints de myopathies, mais aussi éviter de faire des activités répétitives qui pourraient provoquer des douleurs musculaires [3].

3.9.2. Traitement pharmacologique

3.9.3. Conseil génétique

Fait par un généticien spécialiste, consiste à fournir aux personnes affectées et à leurs familles des informations sur la nature, le mode de transmission et les implications des troubles génétiques afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles en connaissance de cause. Pour cela, il est nécessaire de déterminer le statut de tous les parents (sain, porteur ou affecté). Si l'altération génétique découverte chez le cas index n'est pas portée par les parents, alors il s'agit d'une néo mutation et le reste de la famille est a priori indemne de la mutation. Dans les autres cas, il est important de dépister les autres enfants atteints ainsi que les porteurs avec leur accord et dans le respect des lois de bioéthique afin d'évaluer les risques potentiels pour leur progéniture et de proposer les options de reproduction. Enfin proposer une conservation d'ADN, en vue d'une éventuelle utilisation future, car il est possible que les connaissances sur certains gènes, et leur phénotype s'agrandissent dans l'avenir[3].

3.10. Perspectives thérapeutiques / Essais en cours

Des essais cliniques, consistant à évaluer les effets, la tolérance et l'efficacité de nombreuses molécules dans le traitement des myopathies distales (un candidat-médicament, un dispositif médical) sont en cours [83].

3.10.1. Thérapie génique

Aujourd'hui c'est une approche thérapeutique complètement nouvelle, visant à remplacer un gène défectueux par un gène thérapeutique transporté à l'aide d'un vecteur. Dans ce sens, un essai clinique en phase II est en cours, vise à introduire à l'aide d'un virus adéno-associé (AAV), le gène de la dysferline dans les cellules musculaires [54].

3.10.2. Essais pharmacologiques dans la myopathie GNE

Dans la myopathie de Nonaka, pour pallier l'absence en enzyme *GNE* nécessaire à la synthèse de l'acide sialique, des pistes thérapeutiques sont à l'étude pour faire remonter les taux d'acide sialique en agissant sur l'une des étapes de sa synthèse (administration de ManNac, d'acide sialique à libération prolongée [3, 85].

- **ManNac :**

C'est une approche thérapeutique visant à utiliser un précurseur de l'acide sialique pour tenter de forcer la machinerie enzymatique [83, 85]. Un traitement par le ManNac a rétabli une production d'acide sialique normale dans le rein et les muscles de souris modèles de myopathie *GNE* [86].

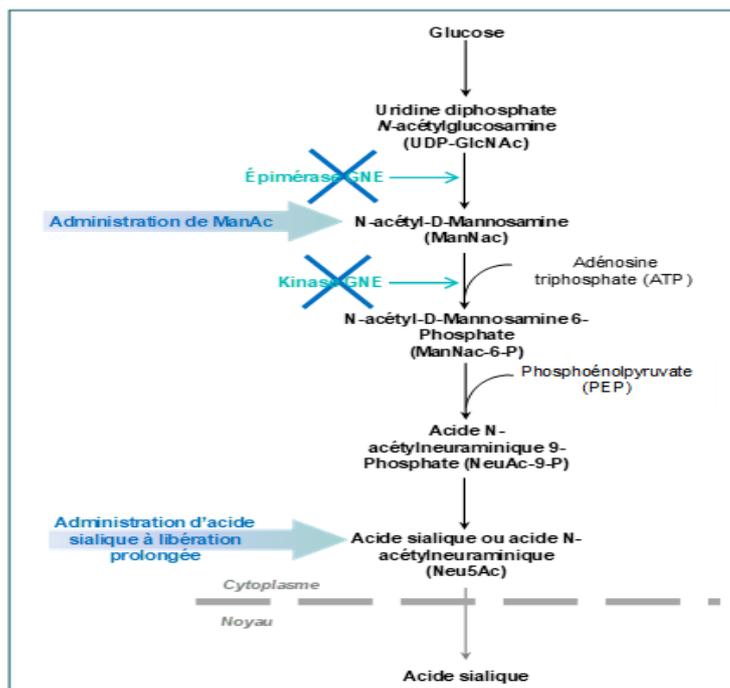


Figure 17 : Pistes thérapeutiques de la myopathie GNE [37].

3.11. Pronostic et complications

Si la plupart des myopathies distales sont d'évolution lente, voire très lente (myopathie de Welander), certaines formes peuvent s'aggraver plus rapidement (desminopathie, dysferlinopathie) du fait de l'atteinte cardiaque ou de l'atteinte respiratoire. Nonobstant quelques complications qui sont, en plus, citées plus haut : la rétraction tendineuse due à l'amyotrophie, et les retentissements psychologiques (dépression) du patient à long terme. L'espérance de vie de ces patients est comparable à celle de la population générale [21].

4. Méthodologie

4.1. Cadre d'étude

Nous avons décidé de mener cette étude pour décrire les différents aspects cliniques, paracliniques et génétiques chez les patients atteints des myopathies distales dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Point G, Bamako, Mali. Ce travail est inclus dans un protocole élargi de recherche sur les maladies neurologiques héréditaires au Mali, financée par les fonds U01HG007044 administré par "National Human Genome Research Institute" comme entité de "National Institutes of Health (NIH) Common Fund" aux U.S.A, une initiative du consortium Human Heredity and Health in Africa (H3Africa).

4.2. Lieu d'étude

Cette étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Point G dirigé par un Professeur titulaire de neurologie (Chef de service). Le personnel est composé de trois Maîtres-Assistants, quatre médecins spécialistes, huit étudiants en spécialisation (Diplômes d'études spécialisées), huit faisant fonction d'interne en année de thèse, deux majors surveillants (Unité A et B), quinze infirmiers dont huit fonctionnaires de l'État, six appuis sans statut et un contractuel et dix techniciens de surface. Le service dispose de deux salles de consultation et de salles examens électro-neurophysiologiques (EEG et ENMG), ainsi que deux unités d'hospitalisations au rez-de-chaussée réparties comme suit :

Unités d'hospitalisations : composées de deux unités (A et B) constituées de 20 salles avec 37 lits d'hospitalisation

Unité A : (18 lits, 10 salles dont 2 VIP : [Very Important Person], une salle de 1^{ère} catégorie, 6 salles de 2^{ème} catégorie et 1 salle de 3^{ème} catégorie toutes opérationnelles) avec un bureau pour le major, une salle d'archivage et une salle des infirmiers. Dans l'unité A, on dénombre trois médecins spécialistes, quatre étudiants en spécialisation (DES), quatre thésards, huit infirmiers et six techniciens de surface.

Unité B : 19 lits, 10 salles dont deux VIP, une salle de 1^{ère} catégorie, 5 salles de 2^{ème} catégorie et deux salles de 3^{ème} catégorie) avec un bureau pour le major, une salle des infirmiers et une salle des techniciens de surface. Pour l'unité B, on compte quatre neurologues, quatre étudiants en spécialisation (DES), quatre thésards, et quatre techniciens de surface.

A l'étage se trouvent le bureau et le secrétariat du chef de service, sept bureaux pour les médecins neurologues, une salle des internes thésards, une salle des étudiants en DES, une

salle des techniciens de surface, une salle de formation, une salle de réunion, une salle de staff, un laboratoire de biologie moléculaire et une salle informatique.

4.3. Type d'étude et période d'étude

Il s'agit d'une étude de recherche, descriptive qui s'est déroulée sur une période allant du 1^{er} avril 2014 au 30 octobre 2021, soit 7 ans.

4.4. Population d'étude

Il s'agit de patients ayant consulté au Service de Neurologie du CHU Point G ou vus à domicile, enrôlés dans le protocole de H3Africa Mali « **U01HG007044** » et répondant aux critères ci-dessous :

4.4.1. Critères d'inclusion

Tout patient, de tout âge présentant des signes cliniques et/ou paracliniques évocateurs de myopathie distale, avec ou sans notion de cas similaire dans la famille et ayant consenti verbalement et par écrit à participer à l'étude.

4.4.2. Critères de non inclusion

Il s'agit de tout patient cliniquement éligible mais non consentant et/ou ceux présentant une myopathie distale d'autres causes.

4.5. Procédure d'enrôlement

L'enrôlement s'est déroulé conformément au protocole de recherche numéro U01HG007044 sur les maladies neurologiques héréditaires déjà en cours et approuvé par le comité d'éthique de la FMOS du Mali sous le numéro : N°2020/129/CE/FMOS/FAPH. Les familles ont été enrôlées après un consentement libre et global puis individuel et un assentiment pour les patients mineurs ou inaptes. Le tout s'est déroulé dans des locaux du Service de Neurologie non accessibles au public pendant l'entretien dans le but de garder les échanges confidentiels.

Après présentation des membres de l'équipe de recherche composée d'une assistante sociale, des internes en neurologie, de neurologues et d'un neurogénéticien, le consentement a été demandé après une explication minutieuse et détaillée du but, des risques, des inconvénients et des avantages potentiels de l'étude dans la langue compréhensible par le participant. Un accent particulier a été mis sur le caractère libre et volontaire de la participation.

Une permission de prise d'images à des fins d'enseignement et de publication scientifique a été demandée systématiquement aux patients ou à leurs représentants. Deux exemplaires (un pour le participant et un pour les archives de l'étude) de la fiche de consentement de l'étude

de recherche ont été signés par le participant ou son représentant, l'investigateur et un témoin.

Les patients ont été recrutés au cours des consultations de routine à l'hôpital ou à domicile ou référés par d'autres collègues exerçant dans d'autres structures. Un numéro d'anonymat unique de l'étude a été attribué à chaque participant et les familles ont été numérotées par ordre d'enrôlement. Aussi, les parents proches affectés ou non, ont été enrôlés pour tester la ségrégation d'éventuelles mutations et servant comme contrôle dans cette étude voire d'autres études futures après consentement.

4.6. Examen clinique, paraclinique et génétique

4.6.1. Examen clinique, paraclinique

Avant l'examen physique, l'histoire familiale était recueillie et un arbre généalogique (pedigree) a été élaboré pour chaque famille sur une feuille A4.

Les patients avaient bénéficié d'un examen clinique réalisé par une équipe pluridisciplinaire comprenant des neurologues des CHU Point G, Gabriel Touré et Hôpital Mère-Enfant Luxembourg et un neurogénéticien.

Un bilan complémentaire biologique (CPK, lactates déshydrogénases, transaminases, myoglobine, hormones thyroïdiennes, NFS, VS, CRP, créatininémie, uricémie) et électro-neuro-myographique (ENMG) ont été proposés pour confirmer l'atteinte musculaire ou nerveuse d'une part et d'autre part éliminer les autres causes. L'ENMG est un examen qui consiste à explorer le fonctionnement des nerfs et des muscles à travers les paramètres des conceptions nerveuses motrice et sensitive et la détection à l'aiguille au repos et à l'effort. En plus, des consultations spécialisées (Cardiologie, pneumologie et Chirurgicale orthopédique entre autres) selon l'orientation clinique et les plaintes des patients ont été demandées pour raffiner le tableau clinique. Un traitement symptomatique a été instauré au besoin. Une réévaluation tous les 6 mois, a été proposée pour suivre l'évolution.

4.6.2. Génétique et biologie moléculaire

- **Extraction d'ADN**

Un prélèvement sanguin de 10 ml correspondant à deux cuillérées à soupe a été effectué dans un tube EDTA pour extraire l'ADN dans le but de faire des analyses génétiques. Les parents proches, affectés ou non, étaient aussi prélevés comme témoins. L'extraction d'ADN a été effectuée en utilisant le Puregene Blood DNA Kit C (QIAGEN, Valencia, CA, USA) qui se compose de :

- RBC cell lysis solution

- Cell lysis solution
- Protein precipitation solution
- DNA hydration solution

Les autres réactifs ne venant pas avec le kit sont :

- Isopropranol pur
- Ethanol à 70% qui a été préparé dans notre laboratoire en utilisant l'éthanol pur et de l'eau de grade moléculaire.

Nous avons procédé à l'extraction de l'ADN selon le protocole en annexe 1.

- **Détection de mutation**

- ✓ Séquençage de panel de gènes

Le test génétique contenant 50 gènes et mtDNA impliqués dans les CMT a été utilisé dans un premier temps. Ce test utilise la technologie Next-Generation Sequencing (NGS). Les services du Laboratoire Medical Neurogenetics (Atlanta, GA) ont été sollicités et leur test CMT NextGen DNA Sequencing

- ✓ Séquençage de l'exome

Il se fait en différentes étapes :

- Hybridation de l'ADN
- Ligature à l'adaptateur
- PCR puis capture sur plaque ou liquide
- Séquençage et analyse

Dans les cas où le précédent test était négatif, un séquençage de tous les exons a été fait dans le laboratoire de NIH Intramural Sequencing Center (Bethesda, MD 20892) ou dans un laboratoire privé (Omega, Emory University, Atlanta, GA). Pour cela, les ADN d'un trio ou d'un quartet (les deux parents, au moins un patient et un frère ou sœur non atteint), si disponibles étaient enrichis en utilisant la technique d'enrichissement ciblé SureSelect Exome (Version 1.0; Agilent Technologies, Santa Clara, CA) et séquencé dans un Genome Analyzer IIx (Illumina, San Diego, CA). En moyenne, 91,3 à 98% des régions avaient une couverture supérieure ou égale 10X. L'alignement de séquence et l'appel des variants étaient faits contre le génome de référence humain (UCSC hg19) en utilisant Genome Analysis Toolkit (Broad Institute, Cambridge, MA). Les variantes de séquence étaient filtrées contre la base de données dbSNP de NCBI (Build 135). Après séquençage, l'analyse des données a été faite dans notre laboratoire en utilisant le logiciel Varsifter et la fonction Varsifter.command. Les variantes ont été arrangées selon leur fréquence et celles avec une fréquence 0.00000 ont été

sélectionnées et vérifiées à leur tour dans la base des données gnomAD et ExAc Browser (Broad Institute, Texas, USA), NCBI et Ensembl.

✓ Séquençage Sanger

Les variantes inexistantes dans les bases de données sus citées ou avec des fréquences très faibles ont été retenues pour une confirmation par le séquençage Sanger et puis analyse de ségrégation dans la famille. Cette méthode de séquençage est basée sur la synthèse enzymatique de l'ADN en présence de nucléotides modifiés radiomarqués qui vont arrêter l'élongation (méthode par synthèse). Pour ce faire, des amorces (forward : CATGCCAAAGCTCTGCTAAA et reverse : GAAAAGGGGGAAACTTCTGG) couvrant le nucleotide muté à la position codante 1838 ont été désignées par notre équipe et commandées avec la compagnie Integrated DNA Technologies *Inc.* (IDT DNA, Coralville, IA, USA). Ces amorces ont été utilisées pour amplifier l'exon10. La PCR utilisant un volume total de 25 µl contenant 50 ng d'ADN génomique, 10 pmol de chaque amorce et de la polymérase FastStart Master Mix (Roche, USA) a été effectuée selon le protocole suivant : cinq minutes à 95°C pour la première étape, suivie de 35 cycles de 95°C pendant 30 secondes et de 53,5 pendant 30 secondes à une minute, suivie d'une étape finale d'extension de 10 minutes à 72°C. Toutes les réactions ont été effectuées dans un thermocycleur T100 de BioRad (Hercules, CA, USA).

Les fragments d'ADN ont été séparés par électrophorèse sur 1% de gel d'agarose contenant 10% de SYBR® Safe DNA Gel Stain S33102 (Thermofisher, MA, USA). Les gels ont été coulés dans une cassette RunOne de EmbiTec contenant une solution tampon TAE (Tris Acetate-EDTA) 1X à une tension constante de 75V pendant 20 à 30 minutes. L'électrophorèse sur gel d'agarose est une méthode utilisée en biochimie et en biologie moléculaire pour séparer l'ADN, l'ARN ou des protéines en fonction de leur poids moléculaire. Les molécules chargées contenues dans les échantillons pénètrent alors le gel à travers des capillaires. Les molécules chargées négativement migrent vers l'électrode positive. Le gel est éclairé sous ultraviolet afin d'observer les bandes d'ADN fluorescentes. L'estimation de la taille des fragments est faite grâce à la comparaison avec l'échelle de marqueur de taille moléculaire (DNA-ladder) utilisée simultanément dans un autre puits lors de la migration pour permettre l'identification de fragments d'ADN corrects. Le gel est généralement pris en photo avec un appareil photo numérique ChemiDoc XRS+ Gel Imaging System (Biorad, Hercules, CA, USA). Bien que la couleur de l'ADN fluorescent soit rouge-orangée, les photographies sont imprimées en noir et blanc. Dans cette étude, la taille de l'amplicon était 386 pb. Pour la PCR de séquençage, deux réactions comportant l'une

l'amorce avant et l'autre l'amorce inverse ont été envoyées à la compagnie GENEWIZ (Frederick, MD USA). Le séquençage direct de l'ADN génomique à partir des amorces directe et inversée a été effectué en utilisant le séquenceur ABI genetic analyzer 3500XL utilisant le BigDye® Terminator.

Le logiciel ChromaPro a été utilisé pour visualiser les chromatogrammes et l'outil BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) de NCBI (National Center for Bio-technology Information) pour détecter les variants. Ce dernier un outil de recherche bio-informatique permettant de comparer la séquence d'ADN amplifiée du patient avec celle de la séquence de référence de la base de données (Database) [website: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi].

Lorsqu'une variante de séquence n'est pas retrouvée dans les bases de données SNPs (dbSNP, ClinVar, Ensembl, gnomAD, 1000genomes), la ségrégation est vérifiée dans la famille et la conservation de l'acide aminé muté ou du nucléotide parmi toutes les espèces disponibles est vérifiée par alignement à l'aide du logiciel MultAlin. Aussi, des outils de prédiction de pathogénicité des variants (CADD, SIFT, PolyPhen2) étaient utilisés *in silico* afin de déterminer la nature délétère des variants putatifs.

4.7. Variables

Elles étaient :

Sociodémographiques : âge, sexe, ethnie, résidence, statut matrimonial.

Cliniques : motif de consultation, âge d'apparition des symptômes, consanguinité, cas familial similaire, mode de transmission, signes cliniques.

Paracliniques : électromyogramme (EMG), taux de créatine phosphokinase (CPK), échographie cardiaque, ECG, gène, variante.

4.8. Recueil et analyse des données

Le recueil des données a été fait sur le dossier médical. Le pedigree a été dessiné sur support Power Point 2016, la rédaction du texte sur Office Word 2016. La fréquence a été calculée en se basant sur le nombre total de famille inclus dans le protocole de recherche. Les références bibliographiques ont été générées par le logiciel EndNote20. La fiche d'enquête globale de l'étude générale (annexe 3) a été utilisée pour recueillir toutes les informations possibles des patients au cours de la consultation.

4.9. Limites de l'étude

L'inaccessibilité de certaines zones géographiques en ce moment dans notre pays ou à d'autres membres des familles ont limité non seulement notre pouvoir d'enrôlement mais aussi la réalisation d'explorations paracliniques. Faute de plateaux techniques adéquats, les biopsies musculaires de nos patients n'ont pu être réalisées, limitant les explorations paracliniques. Par ailleurs, la non réalisation de façon systématique d'explorations respiratoires a été également une limite pour cette étude. La non disponibilité géographique du patient index pour la réalisation de certains examens paracliniques essentiels tel que les CPK et la reprise de l'ENMG qui initialement avait rencontré un problème technique.

4.10. Considération éthique

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique de la FMOS sous le numéro N°2020/129/CE/FMOS/FAPH. Les patients et familles ont été enrôlés après un consentement libre et éclairé précédé par une phase d'information générale. Le caractère volontaire de leur participation et la possibilité de leur libre retrait sans répercussion négative sur la qualité de leur traitement ont été soulignés. Les données et échantillons ont été codés et mis sous scellé. La confidentialité a été renforcée même au sein de l'équipe de recherche en limitant l'accès aux données des patients afin d'éviter une stigmatisation des familles.

4.11. Conflit d'intérêt

Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt lié à cette étude.

5. Résultats

5.1. Aspects épidémiologiques

Sur les 391 familles enrôlées dans le protocole de recherche pour des maladies neurologiques héréditaires, durant notre période d'étude, nous avons enrôlé 72 familles de myopathies héréditaires avec 99 personnes affectées (homme : 68 et femme : 31), soit une fréquence globale de 18,41 %. Parmi eux un phénotype de myopathie distale a été retrouvé dans une famille, ce qui représente une fréquence de 0.25 %.

5.2. Observation clinique

5.2.1. Histoire de la maladie

Il s'agit d'un patient, 19 ans, sexe masculin, Berbère, Malien, issu d'un mariage consanguin qui nous a été référé pour trouble de la marche. Le début remonterait à l'âge de 18 ans marqué par un steppage au membre inférieur gauche. Environ 6-7 mois plus tard, le même steppage est apparu au membre inférieur droit. Hormis la notion de consanguinité parentale, d'accident injection intramusculaire et d'antécédent de lombalgie chez son père, l'interrogatoire n'a retrouvé aucun antécédent médico-chirurgical, ni de cas similaire dans la famille.

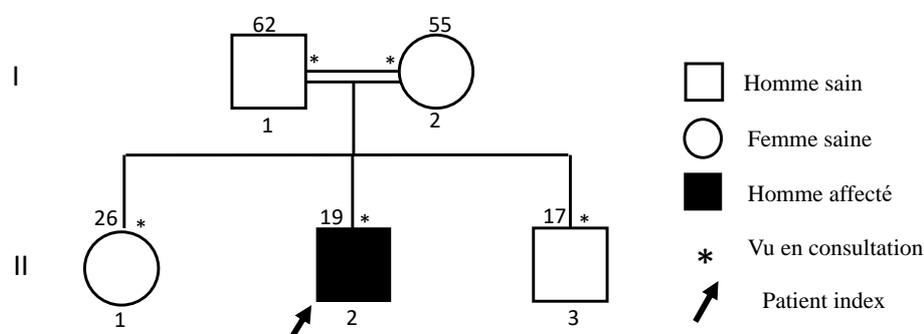


Figure 18 : Arbre généalogique de la famille montrant une transmission autosomique récessive.

5.2.2. Examen physique

Il avait un bon état général, des conjonctives normo-colorées. Il était conscient et bien orienté dans le temps et dans l'espace. La pression artérielle était 100/80 mm Hg aux deux bras et le Poids à 49 kgs.

L'examen neurologique notait un déficit moteur reparté aux membres supérieurs et inférieurs et coté comme suit : 3/5 aux poignets, 4/5 aux coudes, 5/5 aux épaules, 2/5 à la cheville droite et 1/5 à la cheville gauche, 4/5 aux genoux et 5/5 à la hanche. Les réflexes ostéotendineux

(ROT) diminués aux quatres membres et les réflexes cutanés plantaires en flexion bilatérale. Il était noté une amyotrophie aux membres inférieurs plus marqué sur les muscles jambiers antérieurs et des troubles de la sensibilité superficielle à type d'hypoesthésie en gant et en chaussette mais la sensibilité profonde était conservée. A la marche existait un steppage bilatéral et celle en filambule (tandem) était impossible. Il ne présentait pas d'atteinte des paires crâniennes ni des fonctions cognitives. Au total le patient présentait un syndrome neurogène périphérique d'aggravation progressive. L'hypothèse diagnostique de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) a été évoquée et le bilan en rapport, principalement l'ENMG, fut donné.

5.2.3. Examens complémentaires

5.2.3.1. ENMG

Aux membres supérieurs, les nerfs stimulés étaient : les deux ulnaires et les deux médians, par conséquent les vitesses de conceptions motrices et sensitives étaient normales. Aux membres inférieurs, on notait une baisse des amplitudes motrices alors que les vitesses de conceptions étaient normales. De plus, la stimulation sensitive d'un seul nerf (musculo-cutané gauche) a pu être recueilli imputable à un problème technique. L'examen a été suspendu en raison de l'inconfort du patient. Il a été perdu de vue (parti dans un autre pays).

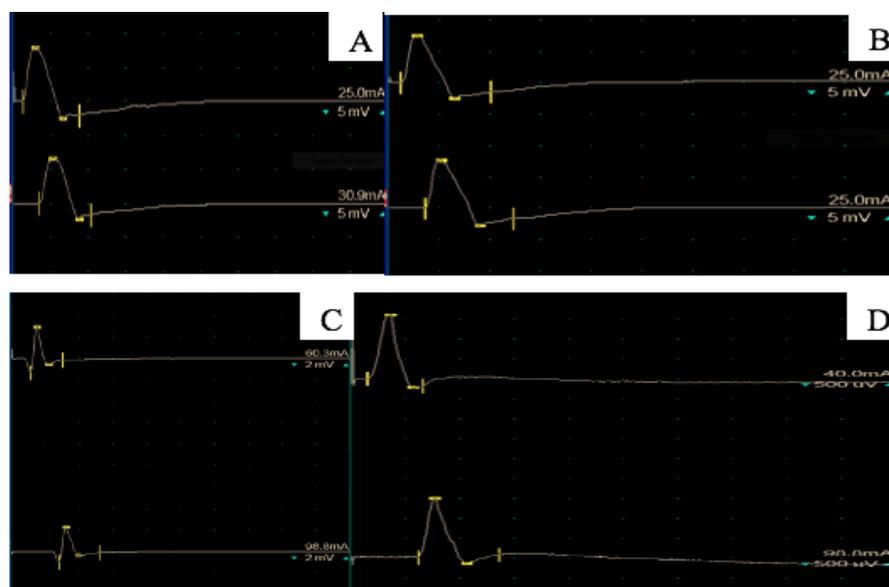


Figure 19 : Examen neurographique de certains nerfs.

Paramètres des conceptions nerveuses motrices normaux des nerfs ulnaire droit (A) et médian gauche (B) aux membres supérieurs et une baisse des amplitudes motrices des nerfs SPE gauche (C) et SPI droit (D) aux membres inférieurs.

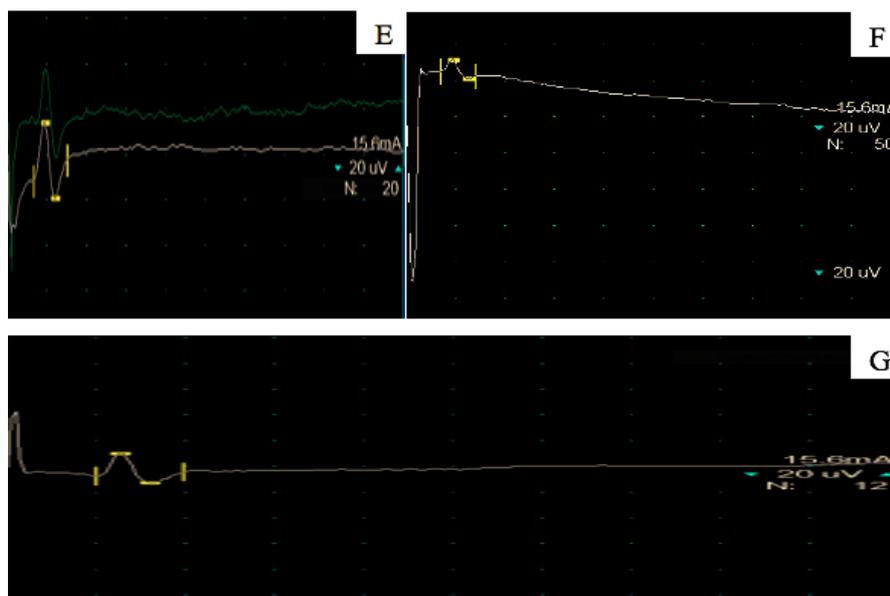


Figure 20 : Tracé neurographique de certains nerfs.

Conductions nerveuses sensibles normales des nerfs médian droit (E), ulnaire gauche (F), et du nerf musculocutané au membre inférieur gauche (G).

Tableau V : ENMG montrait une diminution des amplitudes motrices des nerfs SPI et SPE aux membres inférieurs

Patient index	Conduction nerveuse motrice			Conduction nerveuse sensitive		
	Nerf	Latence (ms)	Amplitude (mv)	Vitesse (m/s)	Latence(ms)	Amplitude (mv)
Ulnaire D	7,7	12,8	58	NR	NR	NR
Ulnaire G	6,7	9,1	65	1,4	0,011	86
Médian D	NR	NR	NR	1,3	0,034	69
Médian G	2,3	10,1	54	NR	NR	NR
SPI D	4,2	3,6	51	PR	PR	PR
SPI G	3,0	1,8	44	PR	PR	PR
SPE D	3,3	1,7	57	PR	PR	PR
SPE G	4,7	0,8	53	PR	PR	PR
Musculocutané G	NR	NR	NR	2,0	0,023	55

ms : milisecond, mv : millivolt, m/s: mètre par seconde Droite G: gauche, NR: non réalisé, PR: pas de réponse, SPE : sciatique poplité externe, SPI : sciatique poplité interne.

En définitive, L'ENMG réalisé a mis en évidence une atteinte neurogène sensitivomotrice. Le test à l'aiguille n'a pas été fait à cause d'un problème technique.

5.2.3.2. Aspects génétiques

Les signes clinique et électrique évoquent la CMT. Cependant, le test génétique pour le panel de gènes (50 gènes et mtDNA) impliqués dans cette neuropathie héréditaire était négatif. En revanche, le WES a identifié une mutation faux-sens dans le gène *GNE*. Cette anomalie génétique est **une substitution du nucléotide Adénine en Guanine à la position codante 1838 (*c.1838A>G*) sur l'exon 10 du gène *GNE* localisé sur le bras court (p) du chromosome 9**. Elle a entraîné un **changement d'acide aminés Glycine en acide glutamique à la position protéinique 613 (*p.Gly613Glu*)**. Le variant a été confirmé par le séquençage Sanger (Figure 22) et n'a pas été retrouvé dans les bases de données de gnomAD, mais était prédit délétère selon les algorithmes CADD (score : 29, normal < 15), PolyPhen2 et SIFT. Le résidu Gly613 est conservé dans plusieurs espèces allant des mammifères au poisson (Figure 23). Le gène *GNE* est connu responsable de la myopathie de Nonaka d'où la dénomination « myopathie *GNE* ».

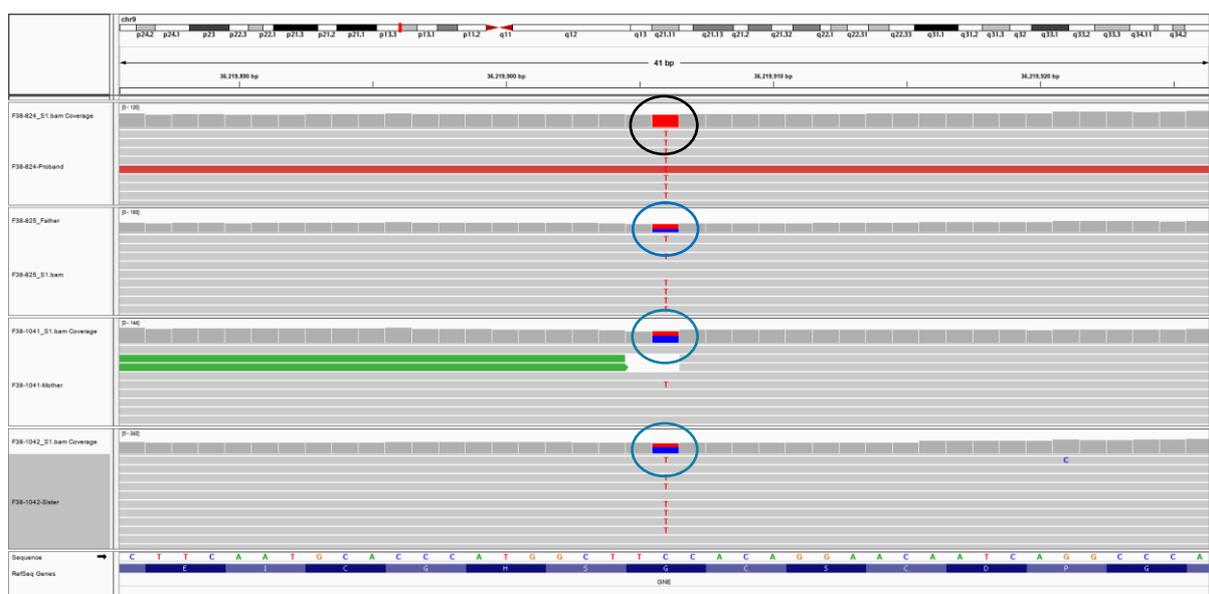


Figure 21 : Image d'IGV montrant une mutation homozygote (cercle noir indiquant deux barres rouges) chez le patient index et hétérozygote (cercles bleus indiquant deux barres, une rouge et une bleue) chez ses parents et sa sœur.

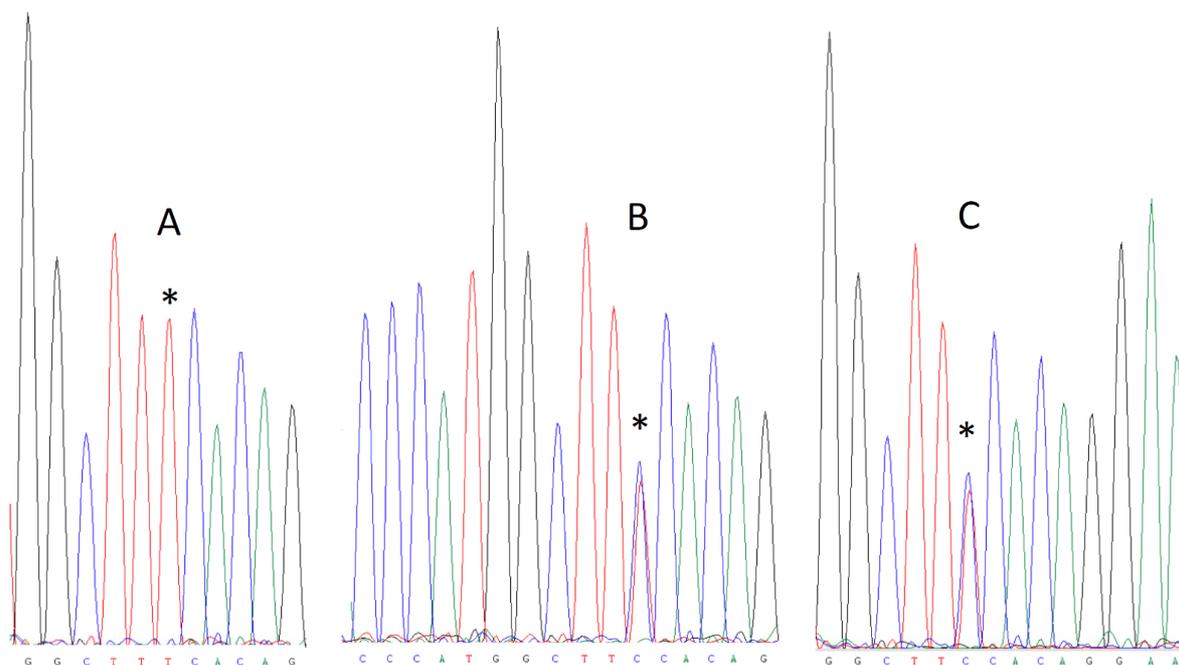


Figure 22 : Chromatogramme du séquençage de l'exon 10 du gène GNE.

Remarquons sur le brin reverse (3'-5'), le changement du nucléotide T à la place de C (étoile) à l'état homozygote (A) et hétérozygote chez son père et sa mère respectivement en (B) et (C).

	1	*	49
<i>Homo sapiens</i>	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNAKAQSIL
Patient	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNAKAQSIL
<i>Mus musculus</i>	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNVKAQSIL
<i>Rattus norvegicus</i>	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNVKAQSIL
<i>Danio rerio</i>	LALQREAKRLHDEDLLLV	EGMTLNNKEQVNAIHLINA	ARLGNLSKAETVL
<i>Gallus gallus</i>	IALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSMKNEEVVSAAHLIQA	AKLGNAKAESIL
<i>Xenopus tropicalis</i>	IALQREAKKLHDEDMLL	VEGMSVKNDESVSAVHLIQA	AKLFGNTKASNIL
<i>Macaca mulatta</i>	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNAKAQSIL
<i>Cricetulus griseus</i>	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNVKAQNIL
<i>Bos taurus</i>	MALQREAKKLHDEDQLL	VEGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNAKAQSIL
<i>Pan troglodytes</i>	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNAKAQSIL
<i>Canis lupus familiaris</i>	MALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVPKDEAVSAVHLIQA	AKLGNVKAQSIL
<i>Sus scrofa</i>	MALQREAKKLHDEDQLL	VEGMSVPKDEAVGALHLIQA	AKLGNAKAQSIL
<i>Larimichthys crocea</i>	MALQKEAKRLYDEDLN	VEGMDMKLTPVTAGHLINA	ARLGNLSKADAVL
<i>Chelonia mydas</i>	IALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVKTEETISAVHLIQA	AKLGNAKAESIL
<i>Mauremys reeveii</i>	IALQREAKKLHDEDLLLV	EGMSVKTEETISAVHLIQA	AKLGNAKADSIL

Figure 23 : Alignement des orthologues de GNE chez 15 espèces allant de l'homme aux poissons.

Les acides aminés conservés sont en rouges et l'étoile désigne le résidu muté (en vert) de la variante retrouvée chez le patient conservé dans toutes les espèces ici représentées.

Tableau VI : Caractéristiques du variant découvert sur le gène *GNE*

Type de Mutation	Gène, Exon	Locus, Sens	Allèle		Substitution		CADD score	Outils de prédiction des variantes		gnomAD
			Réf	Alt	Nucléotide	Protéine		PolyPhen	SIFT	
Homozygote	<i>GNE</i> , 10	9p13.3 (5'-3')	A	G	<i>c.1838A>G</i>	<i>p.Gly613Glu</i>	29	Probaly Damaging	Deleterious	Absent

Réf : référence ; Alt : altéré

5.5. Prise en charge et Evolution

Aucun traitement symptomatique n'a été instauré initialement chez le patient puisque venu pour trouble de la marche. Par la suite, le patient est parti dans un autre pays. Après l'obtention des résultats, aucun membre de la famille ne répondait à nos appels téléphoniques. Par conséquent, il n'a bénéficié d'aucun suivi pour évaluer l'évolution clinique et/ou paraclinique encore moins d'être informé de son diagnostic rétetu.

6. Discussion et commentaires

6.1. Aspects cliniques

Ce travail a eu lieu dans le Service de Neurologie du CHU Point G, et le volet génétique dans le Laboratoire de Neurosciences à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMPOS), Bamako, (Mali), et dans le laboratoire partenaire du National Institutes of Health aux U.S.A (Maryland, Bethesda). C'est une étude de recherche, descriptive allant du 1^{er} avril 2014 au 30 Octobre 2021 portant sur l'évaluation clinique et génétique des myopathies distales. Le présent travail a permis de décrire le cas d'un patient issu d'un mariage consanguin présentant des signes d'une myopathie distale et chez qui une nouvelle mutation a été identifiée dans le gène *GNE*.

Elle est la toute première rapportant un cas de myopathie distale liée à la mutation du gène *GNE* dans notre pays, mais également la première connue en Afrique Sub-saharienne décrite par des auteurs africains. Elle confirme aussi la rareté de cette entité parmi les maladies musculaires comme rapportées ailleurs [12, 48].

Le patient a présenté en plus des signes moteurs des signes sensitifs à l'examen clinique et paraclinique, pouvant faire évoquer d'autres affections notamment une neuropathie périphérique acquise ou génétique. Cependant, la négativité du test de panel de gènes de CMT et le résultat du séquençage de l'exome nous ont permis de retenir le diagnostic de la myopathie *GNE*.

Généralement, les premiers signes de ce type de myopathie apparaissent à la troisième décennie, même si des débuts plus précoces (à l'adolescence) ont pu être rapportés [48, 87, 88] avec un déficit moteur progressif bilatéral des releveurs du pied, parfois unilatéral au début [27], comme ce fut le cas de notre patient. L'extension vers les muscles de la loge postérieure n'est pas exceptionnelle et généralement rapide, puis la ceinture pelvienne épargnant relativement le quadriceps [28]. Bien que rare, l'atteinte des membres supérieurs débute initialement aux muscles abducteurs de l'épaule avant ceux de la main et du poignet [3]. L'évolution du processus dégénératif à un stade avancé est marquée par une atteinte proximo-distale associant un steppage et un dandinement caractéristiques [27]. L'ENMG d'interprétation est souvent difficile avec des tracés volontiers "neurogènes" ou mixtes [6, 7]. En effet, l'ENMG rapporté, bien qu'incomplet, prêtait confusion avec une atteinte neurogène périphérique, d'où le test de panel de gènes de CMT en premier. Les CPK peuvent être normales ou élevées ne dépassant généralement pas 3 à 4 fois la valeur normale.

Malheureusement, notre patient n'a pas bénéficié de cet examen puisque perdu de vue avant la fin des évaluations.

Ce cas est comparable à la forme classique décrite initialement, excepté de l'apparition précoce des signes, rapportée aussi par d'auteurs : **Tomimitsu et al** en 2004 et **Huang et al** en 2020 [87, 88] respectivement au Japon et en Taiwan. Les troubles de la sensibilité superficielle qui, en plus du tracé neurogène retrouvé à l'ENMG, faisaient évoquer à priori une neuropathie héréditaire type CMT ou une association neuropathie et myopathie. Notre hypothèse diagnostique initiale est similaire à celle évoquée par **Huang et al** en 2020 [88] ayant, au départ suspecté une neuropathie motrice héréditaire chez une patiente de 36 ans avant de découvrir accidentellement sur ses données de WES une mutation du gène *GNE*. Néanmoins, **Nicolae et al** en 2020 [89] ont aussi décrit une neuropathie héréditaire motrice associée à une myopathie *GNE*.

6.2. Génétique

Due à une mutation bi allélique, de pénétrance quasi-complète [3], la myopathie *GNE* se transmet selon un mode autosomique récessif. La forme homozygote est la plus commune. Toutefois, la forme hétérozygote composée est de plus en plus rapportée [88, 90-92]. Le gène *GNE* code pour une enzyme bi fonctionnelle (UDP-N-acétylglucosamine 2-épimérase/N-acétylmannosamine kinase) avec des activités à la fois épimérase et kinase et a un rôle central dans la voie de biosynthèse de l'acide sialique. Actuellement, il possède 13 exons répartis sur les deux domaines (épimérase et kinase) [45]. A ce jour, environ 426 mutations du gène *GNE* sont décrites dans la base de données gnomAD, en majorité de faux-sens, homozygote ou hétérozygote [60]. Nous avons identifié une nouvelle mutation homozygote (*c.1838A>G, p.Gly613Glu*) dans l'exon 10 (domaine kinase) du gène *GNE* chez le patient index et hétérozygote chez les autres membres de sa famille (son père, sa mère et sa sœur).

A notre connaissance, cette mutation n'a pas été encore rapportée, donc probablement un nouveau variant. Par contre, plusieurs altérations de l'exon 10 ont été rapportées surtout au Japon par **Pogoryelova et al** en 2018 et en Chine par **Zhu et al** en 2018 [48, 92], faisant de cet exon un "hot-spot" de mutations de la myopathie *GNE*. Des études expérimentales futures pourraient déterminer le rôle de cette partie dans la fonction du gène et le mécanisme de la maladie.

7. Conclusion et perspectives

Les myopathies distales sont un groupe hétérogène autant clinique, génétique qu'histologique. Ce sont des affections neurologiques héréditaires qui atteignent principalement les muscles distaux et dont le traitement reste aujourd'hui essentiellement symptomatique. Bien qu'étant handicapantes, ces myopathies distales ne mettent pas en jeu le pronostic vital des patients et l'espérance de vie est proche de celle de la population générale.

Nous rapportons un cas rare de myopathie distale causée par une nouvelle mutation sur le gène *GNE* dans une famille malienne, confirmant la présence de ces affections dans la population africaine. Avec l'accès amélioré aux nouvelles techniques de séquençage, des études plus élargies permettront de découvrir bien d'autres variants ou gènes impliqués dans ces affections rares. Les prochaines étapes consisteront à mener des études fonctionnelles pour déterminer le mécanisme par lequel le gène *GNE* cause des atteintes myogènes et/ou neurogènes. Ceci constituait une piste de perspective thérapeutique.

8. Recommandations

Au terme de cette étude nous formulons les recommandations suivantes :

Au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

- Renforcer l'enseignement de la génétique/biologie moléculaire dans les structures de formation médicale.
- Assurer la formation continue des chercheurs, des médecins et des étudiants dans les domaines de la génétique et la biologie moléculaire.
- Equiper des laboratoires de recherche pour le diagnostic et la compréhension de ces maladies.

Au ministère de la santé et du développement social

- Mettre en place un programme de conseil génétique prénuptial pour les familles ayant des tares génétiques.
- Utiliser les médias pour véhiculer l'information sur l'étude de recherche sur les affections neurodégénératives à travers cette maladie et les risques pour les autres membres de la famille (sketchs et radios entre autres).
- Mettre en place un programme de prise en charge gratuite des myopathies héréditaires et spécifiquement les myopathies distales.

Aux personnels de santé :

- Référer tous les cas de trouble de la marche progressive avec ou sans histoire familiale à des structures spécialisées.
- Focaliser la sensibilisation à travers des conseils auprès de la population sur les conséquences et risques chez les populations cibles à haute tendance aux mariages endogamiques.
- Intégrer les tradi-praticiens dans la référence de tous les patients souffrant de troubles neurologiques et insister sur le caractère chronique de cette maladie.
- Organiser des séances d'enseignement post universitaire sur les myopathies héréditaires.

Aux populations :

- Consulter précocement pour tous les cas de trouble progressif de la marche.
- Réduire la stigmatisation des personnes vivant avec des maladies neuromusculaires ainsi que leurs familles tout en facilitant leur insertion sociale.
- S'organiser en association de patients ou de parents d'enfant atteint pour donner une meilleure visibilité à ces maladies.

References

- [1] R. Gowers, "Myopathy and a distal form," (in English), *British Medical Journal*, pp. 89-92, 1902.
- [2] X. Lv *et al.*, "Distal myopathy due to TCAP variants in four unrelated Chinese patients," *Neurogenetics*, vol. 22, no. 1, 2021, doi: 10.1007/s10048-020-00623-4.
- [3] N. M. Carrillo, M.C. ; Huizing, M., "GNE -Related Myopathy Summary Clinical characteristics Clinical Diagnosis," pp. 1-17, 2020.
- [4] B. Udd, "Distal Myopathies," no. 3, pp. 323-340, 2010. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861920300281?via%3Dihub>.
- [5] H. Feit *et al.*, "Vocal cord and pharyngeal weakness with autosomal dominant distal myopathy: Clinical description and gene localization to 5q31," *American Journal of Human Genetics*, vol. 63, no. 6, pp. 1732-1742, 1998, doi: 10.1086/302166.
- [6] I. Pénisson-Besnier, "Myopathies distales," (in Français), *Revue Neurologique*, vol. 160, no. 2, pp. 22-29, 2004, doi: 10.1016/s0035-3787(04)70893-0.
- [7] C. Moreau, "Les myopathies distales," *Revue de l'infirmiere*, vol. 39, no. 18, pp. 27-31, 1989.
- [8] M. Savarese *et al.*, "Panorama of the distal myopathies," *Acta Myologica*, vol. 39, no. 4, pp. 245-265, 2020, doi: 10.36185/2532-1900-028.
- [9] P. Mohassel *et al.*, "Dominant collagen XII mutations cause a distal myopathy," *Annals of Clinical and Translational Neurology*, vol. 6, no. 10, pp. 1980-1988, 2019, doi: 10.1002/acn3.50882.
- [10] A. B. Maiga, "Thèse de Med; Bamako(2018). Etudes clinique, paraclinique et génétique des dystrophinopathies dans le Service de Neurologie du CHU du Point G.Doctorat de médecine."
- [11] A. Joel, "Thèse de Méd; Bamako(2019).Aspects cliniques, paracliniques et génétiques des myopathies des ceintures récessives dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.Doctorat de médecine."
- [12] N. M. Carrillo, M.C. ; Huizing, M., "GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges," vol. 000, pp. 900-914, 2018.
- [13] T. G. Chamova, V ; Gospodinova, M ; Krause, S, "GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation," *Neuromuscular Disorders*, no. 25, pp. 713-718, 2015, doi: doi.org/10.1016/j.nmd.2015.07.004.
- [14] e. a. Oksana Pogoryelova, "Phenotypic stratification and genotype–phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: First report from the GNE myopathy Disease Monitoring Program, registry portion," *Neuromuscular Disorders*, 2017, doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.001.
- [15] N. D. Center. Welander distal myopathy [Online] Available: <https://neuromuscular.wustl.edu/musdist/distal.html#welander>
- [16] I. Carrascoso, C. Sánchez-jiménez, E. Sillion, J. Alcalde, and M. Izquierdo, "crossm A Heterologous Cell Model for Studying the Role of T-Cell Intracellular Antigen 1 in Welander Distal Myopathy," no. July, pp. 1-17, 2018.
- [17] M. S. Zohar Argov, Kineret Mazor, Dov Soffer, Esther Kahana, Iris Eisenberg, Stella Mitrani-Rosenbaum, Isabelle Richard, Jacques Beckmann, Sharon Keers, 7 Rumaisa Bashir, Kate Bushby and Hanna Rosenmann1, "Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews Clinical and genetic features," 2000.
- [18] B. Udd and P. Hackman, "Udd Distal Myopathy – Tibial Muscular Dystrophy Summary Genetic counseling Suggestive Findings," pp. 1-15, 2020.

- [19] A. Ferreiro and J. A. Urtizbera, "Pathologies musculaires liées à la titine - {Un} domaine en émergence," *Médecine/Sciences*, vol. 33, pp. 16-26, 2017. [Online]. Available: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2017/09/medsci201733s1p16/medsci201733s1p16.html>.
- [20] B. Udd, "Distal myopathies - New genetic entities expand diagnostic challenge," *Neuromuscular Disorders*, vol. 22, no. 1, pp. 5-12, 2012, doi: 10.1016/j.nmd.2011.10.003.
- [21] A. Lapelusa, M. Kentris, and M. V. Hospital, "Muscular Dystrophy," pp. 1-29, 2020.
- [22] E. Mercuri and F. Muntoni, "Muscular dystrophies," *The Lancet*, vol. 381, no. 9869, pp. 845-860, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61897-2.
- [23] J. Roggenbuck *et al.*, "A novel TTN deletion in a family with skeletal myopathy, facial weakness, and dilated cardiomyopathy," *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, vol. 7, no. 11, pp. 3-7, 2019, doi: 10.1002/mgg3.924.
- [24] T. R. Stojkovic, P. Béhin, A, "Myopathies distales ", vol. 2, 2014, ch. 17-175.
- [25] W. L., "Myopathia distalis tarda hereditaria," *Acta Med Scand*, vol. 141, pp. 1-124, 1951.
- [26] i. S. Nonaka, N.; Ishiura, S. ; Satoyoshi, E., "Familial distal myopathy with rimmed vacuole and Lamellar (myeloid) body formation," *Journal of the Neurological Sciences*, pp. 141-155, 1981.
- [27] J. A. Urtizbera and A. Béhin, "Myopathie GNE " *Medecine/Sciences*, vol. 31, pp. 20-27, 2015, doi: 10.1051/medsci/201531s306.
- [28] Z. Y. Argov, R., "'Rimmed vacuoles myopathy" sparing the quadriceps," *Journal of the Neurological Sciences*, Case report pp. 33-43, 1984.
- [29] N. G. L. Laing, B. A. ; Meredith, C. ; Wilton, S. D. ; Robbins, P. Honeyman, K. Dorosz, S. Kozman, H. Mastaglia, F. L; Kakulas, B. A., "Autosomal Dominant Distal Myopathy: Linkage to Chromosome 14," *Am. J. Hum. Genet.*, pp. 422-427, 1995.
- [30] N. D. Center. Distal weakness in myopathies [Online] Available: <https://neuromuscular.wustl.edu/musdist/distal.html>
- [31] N. ABED, "Physiologie et Physiopathologie de la Cellule Musculaire," ed, 2020.
- [32] Benchohra, "Physiologie de la jonction neuromusculaire," ed, 2015.
- [33] B. HIND, "Système musculaire." [Online]. Available: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato_dent09-systeme_musculaire.pdf.
- [34] "Différents types de muscles " <https://stileex.xyz/differents-types-muscles/> (accessed December 31st, 2021).
- [35] " Le muscle." [Online]. Available: <https://www.toutsurlasarcopenie.fr/muscle/>.
- [36] J.-A. Opplert, "Effets aigus des étirements statiques et dynamiques sur le système neuromusculaire," Doctorat PhD, Neurosciences, Université Bourgogne Franche-Comté, 2019.
- [37] A. F. M. Téléthon. Avancées dans les Myopathies distales [Online] Available: https://www.myobase.org/doc_num.php?explnum_id=23354
- [38] J. C. C. M. J. B. R. L. W. Lynn B. Jorde, Elsevier, Ed. *Génétique médicale*. p. 412.
- [39] D. Bonneau, Ed. *Hérédité monogénique*. 2011. [Online]. Available: http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_4/site/html/cours.pdf.
- [40] J. Lamoril, N. Ameziane, J. C. Deybach, P. Bouizegarène, and M. Bogard, "Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité," *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée*, vol. 23, no. 6, pp. 331-352, 2008, doi: 10.1016/j.immbio.2008.10.005.

- [41] D. P. Wolf, T. Hayama, and S. Mitalipov, "Mitochondrial genome inheritance and replacement in the human germline," *The EMBO Journal*, vol. 36, no. 15, pp. 2177-2181, 2017, doi: 10.15252/embj.201797606.
- [42] Orphaschool. Transmission des maladies génétiques [Online] Available: <https://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>
- [43] I. Eisenberg *et al.*, "The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy," *Nature Genetics*, vol. 29, no. 1, pp. 83-87, 2001, doi: 10.1038/ng718.
- [44] G. Nemunaitis *et al.*, "Hereditary inclusion body myopathy: Single patient response to intravenous dosing of GNE gene lipoplex," *Human Gene Therapy*, vol. 22, no. 11, pp. 1331-1341, 2011, doi: 10.1089/hum.2010.192.
- [45] T. Kayashima *et al.*, "Nonaka myopathy is caused by mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene (GNE)," *Journal of Human Genetics*, vol. 47, no. 2, pp. 77-79, 2002, doi: 10.1007/s100380200004.
- [46] S. O. Reinke, G. Lehmer, S. Hinderlich, and W. Reutter, "Regulation and pathophysiological implications of UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase (GNE) as the key enzyme of sialic acid biosynthesis," *Biological Chemistry*, vol. 390, no. 7, pp. 591-599, 2009, doi: 10.1515/BC.2009.073.
- [47] A. P. Phadke *et al.*, "Safety and in vivo Expression of a GNE-Transgene: A Novel Treatment Approach for Hereditary Inclusion Body Myopathy-2," *Gene Regulation and Systems Biology*, vol. 3, pp. GRSB.S2210-GRSB.S2210, 2009, doi: 10.4137/grsb.s2210.
- [48] O. Pogoryelova, J. A. González Coraspe, N. Nikolenko, H. Lochmüller, and A. Roos, "GNE myopathy: From clinics and genetics to pathology and research strategies," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 13, no. 1, pp. 1-15, 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0802-x.
- [49] H. D. Jampel, D. Friedman, H. Quigley, S. Vitale, and R. Miller, "Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy," *Clinical Research*, vol. 147, no. 1, pp. 39-44, 2009, doi: 10.1002/humu.22583.Mutation.
- [50] N. Kurochkina, T. Yardeni, and M. Huizing, "Molecular modeling of the bifunctional enzyme UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase and predictions of structural effects of mutations associated with HIBM and sialuria," *Glycobiology*, vol. 20, no. 3, pp. 322-337, 2009, doi: 10.1093/glycob/cwp176.
- [51] S. Krause *et al.*, "Localization of UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase (GNE) in the Golgi complex and the nucleus of mammalian cells," *Experimental Cell Research*, vol. 304, no. 2, pp. 365-379, 2005, doi: 10.1016/j.yexcr.2004.11.010.
- [52] F. L. Mastaglia and N. G. Laing, "Distal myopathies: Clinical and molecular diagnosis and classification," *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 67, no. 6, pp. 703-707, 1999, doi: 10.1136/jnnp.67.6.703.
- [53] T. Kraya and S. Zierz, "Distal myopathies: From clinical classification to molecular understanding," *Journal of Neural Transmission*, vol. 120, no. SUPPL. 1, pp. 3-7, 2013, doi: 10.1007/s00702-013-1058-1.
- [54] A. F. M. Téléthon, "Avancées dans les Myopathies distales," 2019.
- [55] B. Udd, "Distal myopathies," *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 14, no. 3, 2014, doi: 10.1007/s11910-013-0434-4.
- [56] M. Savarese *et al.*, "Genotype-phenotype correlations in recessive titinopathies," *Genetics in Medicine*, vol. 22, no. 12, pp. 2029-2040, 2020, doi: 10.1038/s41436-020-0914-2.

- [57] "Syndrome myogène ". [Online]. Available: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myog%C3%A8ne-myopathique>.
- [58] J. Miao, X. J. Wei, X. Wang, X. Yin, and X. F. Yu, "A case report: identification of a novel exon 1 deletion mutation in the GNE gene in a Chinese patient with GNE myopathy," *Medicine*, vol. 99, no. 41, pp. e22663-e22663, 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000022663.
- [59] A. N. Haghghi, S. ; Qurashi,A.; Tan,Z.; Shamschiri,H.; Nilipour,Y.; Haghghi,Am.; Desnick,R.J.; Kornreich,R., "Genetics of GNE myopathy in the non-Jewish Persian population," *European Journal of Human Genetic*, no. 24, pp. 243–251, 2016.
- [60] gnomAD. *GNE glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase* [Online] Available: https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000159921?dataset=gnomad_r2_1
- [61] K. Borg, G. Åhlberg, M. Anvret, and L. Edström, "Welander distal myopathy - An overview," *Neuromuscular Disorders*, vol. 8, no. 2, pp. 115-118, 1998, doi: 10.1016/S0960-8966(98)00008-X.
- [62] P. Hackman *et al.*, "Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIA1," *Annals of Neurology*, vol. 73, no. 4, pp. 500-509, 2013, doi: 10.1002/ana.23831.
- [63] B. Udd, A. Vihola, J. Sarparanta, I. Richard, and P. Hackman, "Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J," *Neurology*, vol. 64, no. 4, pp. 636-642, 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000151853.50144.82.
- [64] N. G. Laing *et al.*, "Autosomal dominant distal myopathy: Linkage to chromosome 14," *American Journal of Human Genetics*, vol. 56, no. 2, pp. 422-427, 1995.
- [65] C. Meredith *et al.*, "Mutations in the slow skeletal muscle fiber myosin heavy chain gene (MYH7) cause Laing early-onset distal myopathy (MPD1)," *American Journal of Human Genetics*, vol. 75, no. 4, pp. 703-708, 2004, doi: 10.1086/424760.
- [66] M. Yu *et al.*, "Clinical features and genotypes of Laing distal myopathy in a group of Chinese patients, with in-frame deletions of MYH7 as common mutations," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 15, no. 1, pp. 1-9, 2020, doi: 10.1186/s13023-020-01626-y.
- [67] P. J. Lamont *et al.*, "Laing early onset distal myopathy: Slow myosin defect with variable abnormalities on muscle biopsy," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 77, no. 2, pp. 208-215, 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.073825.
- [68] D. Selcen, " Myofibrillar Myopathies," *Neuromuscul Disord.*, vol. 21, no. 3, pp. 161-171, 2012, doi: 10.1016/j.nmd.2010.12.007.MYOFIBRILLAR.
- [69] S. A. L. H. M. C. R. J. Odagerel Z, V. Straub, and et al., "Inheritance patterns and phenotypic features of myofibrillar myopathy associated with a BAG3 mutation," *Neuromuscular Disord.*, vol. 83, no. 4, pp. 255-262, 2007, doi: 10.1016/j.nmd.2010.05.004.
- [70] D. Fischer, A. Pou, and M. Olive, "Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies," 2008.
- [71] V. Guglielmi, G. Tomelleri, and G. Vattemi, "Myofibrillar myopathies through the microscope : From diagnosis to molecular pathogenesis," no. March 2018, 2018, doi: 10.4081/microscopie.2018.7325.
- [72] J. Senderek *et al.*, "Autosomal-Dominant Distal Myopathy Associated with a Recurrent Missense Mutation in the Gene Encoding the Nuclear Matrix Protein, Matrin 3," *American Journal of Human Genetics*, vol. 84, no. 4, pp. 511-518, 2009, doi: 10.1016/j.ajhg.2009.03.006.

- [73] V. Emmanuele *et al.*, "Fhl1 W122S causes loss of protein function and late-onset mild myopathy," *Human Molecular Genetics*, vol. 24, no. 3, pp. 714-726, 2015, doi: 10.1093/hmg/ddu490.
- [74] T. Chen *et al.*, *FHL1-related myopathy may not be classified by reducing bodies in muscle biopsy*. Elsevier B.V., 2020, pp. 165-172.
- [75] K. Y. Lim, H. H. Kim, J. J. Sung, B. M. Oh, K. Kim, and S. H. Park, "FHL1-mutated reducing body myopathy," *Neuropathology*, vol. 40, no. 2, pp. 185-190, 2020, doi: 10.1111/neup.12619.
- [76] N. J. Patel, K. W. Van Dyke, and L. R. Espinoza, "Limb-Girdle Muscular Dystrophy 2B and Miyoshi Presentations of Dysferlinopathy," *American Journal of the Medical Sciences*, vol. 353, no. 5, pp. 484-491, 2017, doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.024.
- [77] W. H. J. P. Linssen *et al.*, "Miyoshi-type distal muscular dystrophy Clinical spectrum in 24 Dutch patients," pp. 1989-1996, 1997.
- [78] X. Q. Rosales *et al.*, "Cardiovascular magnetic resonance of cardiomyopathy in limb girdle muscular dystrophy 2B and 2I," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 13, no. 1, pp. 39-39, 2011, doi: 10.1186/1532-429X-13-39.
- [79] E. R. Choi *et al.*, "Early detection of cardiac involvement in Miyoshi myopathy: 2D strain echocardiography and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 12, no. 1, pp. 1-9, 2010, doi: 10.1186/1532-429X-12-31.
- [80] C. Xu, M. Degree, J. Chen, Y. Zhang, M. Degree, and J. Li, "Limb-girdle muscular dystrophy type 2B misdiagnosed as polymyositis at the early stage Case report and literature review," *Medicine (United States)*, vol. 97, no. 21, pp. 1-5, 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000010539.
- [81] K. J. Kiiski *et al.*, "Dominantly inherited distal nemaline/cap myopathy caused by a large deletion in the nebulin gene," *Neuromuscular Disorders*, vol. 29, no. 2, pp. 97-107, 2019, doi: 10.1016/j.nmd.2018.12.007.
- [82] S. S.-C. Attarian, E. ; Sevy, A. ; Verschuere, A. ; Grapperon, A. M.E. ; Delmont, Pouget, J., "Maladies neuromusculaires Déficit moteur distal : quand penser à une myopathie ? Maladies neuromusculaires," *Italian Oral Surgery*, vol. 6, no. 2, pp. 87-95, 2015, doi: 10.1016/j.praneu.2015.01.015.
- [83] N. Carrillo *et al.*, "Safety and efficacy of N-acetylmannosamine (ManNAc) in patients with GNE myopathy: an open-label phase 2 study," *Genetics in Medicine*, pp. 1-9, 2021, doi: 10.1038/s41436-021-01259-x.
- [84] A. Theadom *et al.*, "Prevalence of muscular dystrophies: A systematic literature review," *Neuroepidemiology*, vol. 43, no. 3-4, pp. 259-268, 2014, doi: 10.1159/000369343.
- [85] S. Van Wart, D. E. Mager, C. J. Bednasz, M. Huizing, and N. Carrillo, "Population Pharmacokinetic Model of N-acetylmannosamine (ManNAc) and N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) in Subjects with GNE Myopathy," *Drugs in R and D*, vol. 21, no. 2, pp. 189-202, 2021, doi: 10.1007/s40268-021-00343-6.
- [86] M. C. V. Malicdan, S. Noguchi, Y. K. Hayashi, I. Nonaka, and I. Nishino, "Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model," *Nature Medicine*, vol. 15, no. 6, pp. 690-695, 2009, doi: 10.1038/nm.1956.
- [87] H. Tomimitsu, J. Shimizu, K. Ishikawa, N. Ohkoshi, I. Kanazawa, and H. Mizusawa, "Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV): New GNE mutations and splice variant," *Neurology*, vol. 62, no. 9, pp. 1607-1610, 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000123115.23652.6C.

- [88] Y. N. Huang *et al.*, "A case of GNE myopathy mimicking hereditary motor neuropathy," *European Journal of Neurology*, vol. 27, no. 11, pp. 2389-2391, 2020, doi: 10.1111/ene.14489.
- [89] L. V. Nicolae Grecu, Michele Cavalli, Antoine Ristainoa, Ariane Choumert, Catherine Butori, Leonardo Salviati, Angela Puma, Sabrina Sacconi, "Motor axonal neuropathy associated with GNE mutation," (in english), 2020, doi: 10.1002/mus.27102.
- [90] S.-H. P. Young-Ah Choi, MD, Youbin Yi, Keewon Kim, , "Novel Mutation of the GNE Gene Presenting Atypical Mild Clinical Feature : A Korean Case Report " *Ann Rehabil Med*, Case report pp. 494-497, 2015, doi: doi.org/10.5535/arm.2015.39.3.494.
- [91] J. M. Xue-fan Yu, Xiao-jing Wei, Xu Wang, Xiang Yin., "A case report : identification of a novel exon 1 deletion mutation in the GNE gene in a Chinese patient with GNE myopathy," *Clinical Case Report*, pp. 1-4, 2020.
- [92] M. E. Wenhua Zhu, Satomi Mitsuhashi, Kazushiro Takata d, Goichi Beck, Hisae Sumi-Akamaru, Hideki Mochizuki, Saburo Sakoda, Masanori P. Takahashi, Ichizo Nishino, "GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing," *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) Case report pp. 154–157, 2017.
- [93] QIAGEN, *Gentra® Puregene® Handbook*, 2014, p. 70. [Online]. Available: www.qiagen.com/literature/protocols. Accessed on: December 27th, 2021.

Annexe 1 : Procédure d'extraction de l'ADN

Il est procédé à l'extraction en six étapes en utilisant les tubes de 50ml Falcon, avec les numéros des stickers correspondant qui sont les numéros d'enrôlement et de confidentialité des patients.

1^{ère} étape

Objectifs : elle a pour but de recueillir les globules blancs puisqu'ils contiennent l'ADN.

Après avoir mis 30ml de RBC Cell Lysis Solution dans un tube Falcon propre de 50ml, on ajoute 10ml de sang puis on retourne 10 fois environ afin d'obtenir un mélange homogène. Ce mélange est mis au repos pendant 5min à une température comprise entre 15-25°C, puis centrifugé à 25°C à 2000 x g (rcf)*pendant 2 min. On verse avec précaution le liquide surnageant (hématocytes) dépourvus d'ADN, en gardant environ 200 µl du liquide résiduel et le culot de globules blancs au fond du tube.

2^{ème} étape

Objectifs : Lyser les leucocytes contenant l'ADN.

On procède au mixage de la pelette dans liquide résiduel précédemment obtenu en exerçant un vortex vigoureux jusqu'à dispersion complète de la pelette dans le liquide. On y ajoute 10ml de Cell Lysis Solution puis on applique fortement un vortex pendant 10 secondes. Ainsi, une solution gluante est obtenue.

3^{ème} étape

Objectifs : Précipiter les protéines (d'assembler les protéines)

On ajoute 3,33 ml de Protein Precipitation Solution à la solution obtenue à l'étape 2 et passer au vortex vigoureusement pendant 20 secondes puis centrifugation à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant 5 minute

4^{ème} étape

Objectif : c'est de précipiter l'ADN (rassembler l'ADN) par la mise en tube de 10ml de Propranol-2 dans de nouveaux tubes Falcon de 50 ml avec les numéros d'échantillons respectifs. Une fois la centrifugation terminée, le liquide surnageant sera versé dans les tubes contenant le Propranol-2, puis retournés 50 fois jusqu'à la visualisation à l'œil nu d'un filament blanc flottant qui est le glycogène contenant l'ADN. Suivra une centrifugation à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant 3 minutes. L'absence de filament ne doit pas faire arrêter le processus d'extraction.

Après la centrifugation, on jette le liquide surnageant en gardant le dépôt blanchâtre au fond du tube qui correspond à la pelette d'ADN à sécher pendant 5min en renversant les tubes sur du papier adsorbant.

5^{ème} étape

Objectif : Lavage de l'ADN.

On ajoute 10 ml d'éthanol 70% : préparé à partir de 35 ml éthanol pur et 15 ml d'eau pour un tube de 50ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il est lavé en le remuant plusieurs fois avant centrifugation à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant une minute car l'étape suivante est très délicate. Une fois la centrifugation terminée, on verse délicatement le liquide surnageant tout en gardant le culot d'ADN qui devient clair, et laisser sécher pendant 15 minutes.

6^{ème} étape

Objectif : Réhydratation de l'ADN

Après le séchage, on ajoute 500ul de DNA Hydratation solution et passer au vortex à une vitesse moyenne jusqu'à une dissolution complète du culot dans la solution, puis placer dans le bain-marie à 65°C pendant une heure.

Une fois l'heure épuisée, centrifuger l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube à la suite de l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit.

Le lendemain l'échantillon d'ADN sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspond, quantifier et puis mis dans de freezers à -20°C ou -80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

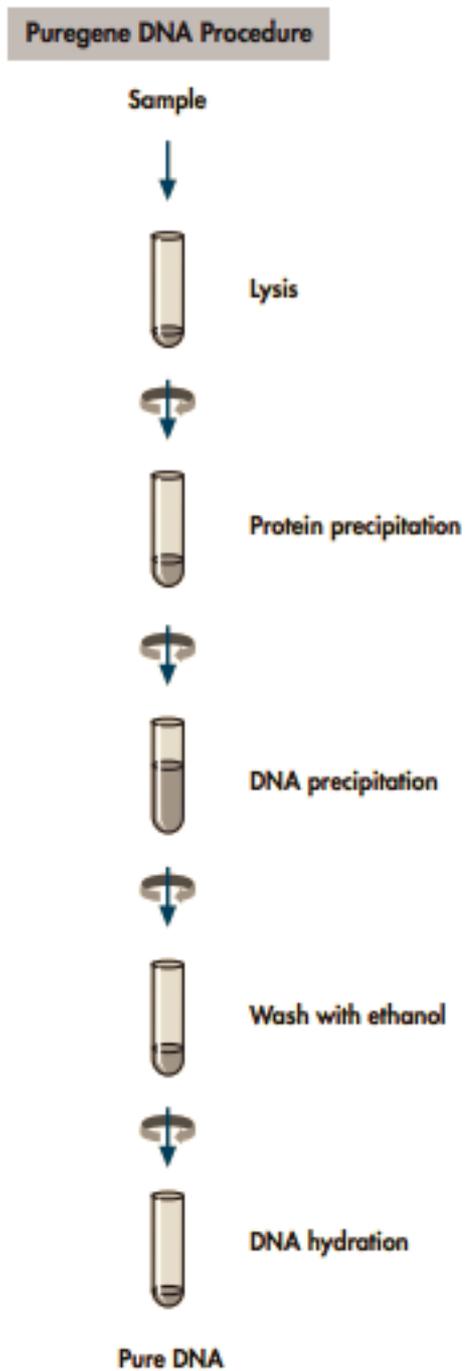


Figure 24 : Schéma simplifié d'extraction d'ADN [93].

Annexe 2 : Technique d'amplification de l'ADN : PCR (Polymerase Chain Reaction)

But : Elle a pour but de produire une quantité élevée d'un fragment d'ADN.

Réactifs : la PCR a été effectuée en utilisant les réactifs suivants :

- ADN à amplifier
- Amorces : pour initier la synthèse d'ADN, le choix des amorces se fait selon les critères ci-dessous cités :

- ❖ 19-24pb
- ❖ Un en avant (5'')
- ❖ Un en inverse (3'')
- ❖ C ou G aux bouts, si possible
- ❖ 50% AT, si possible

- FastStart Master Mix qui est un mix des dNTPs (désoxynucléoside triphosphates), la Polymérase (enzyme) qui assemble le nouveau brin d'ADN et une Solution tampon qui permet à la réaction de se tenir.

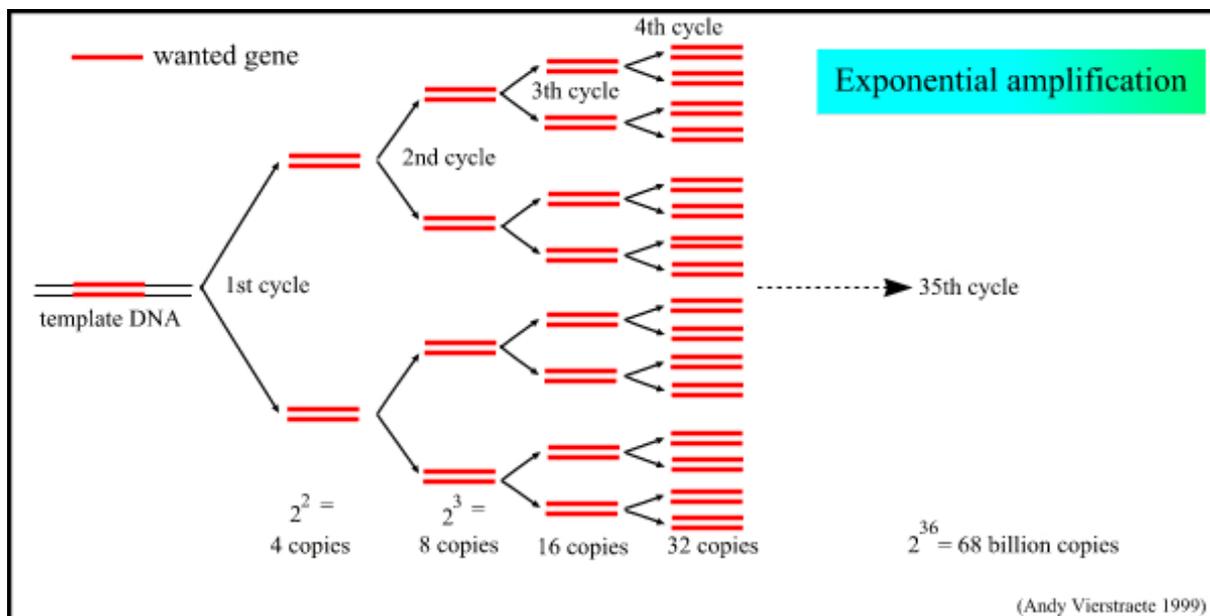
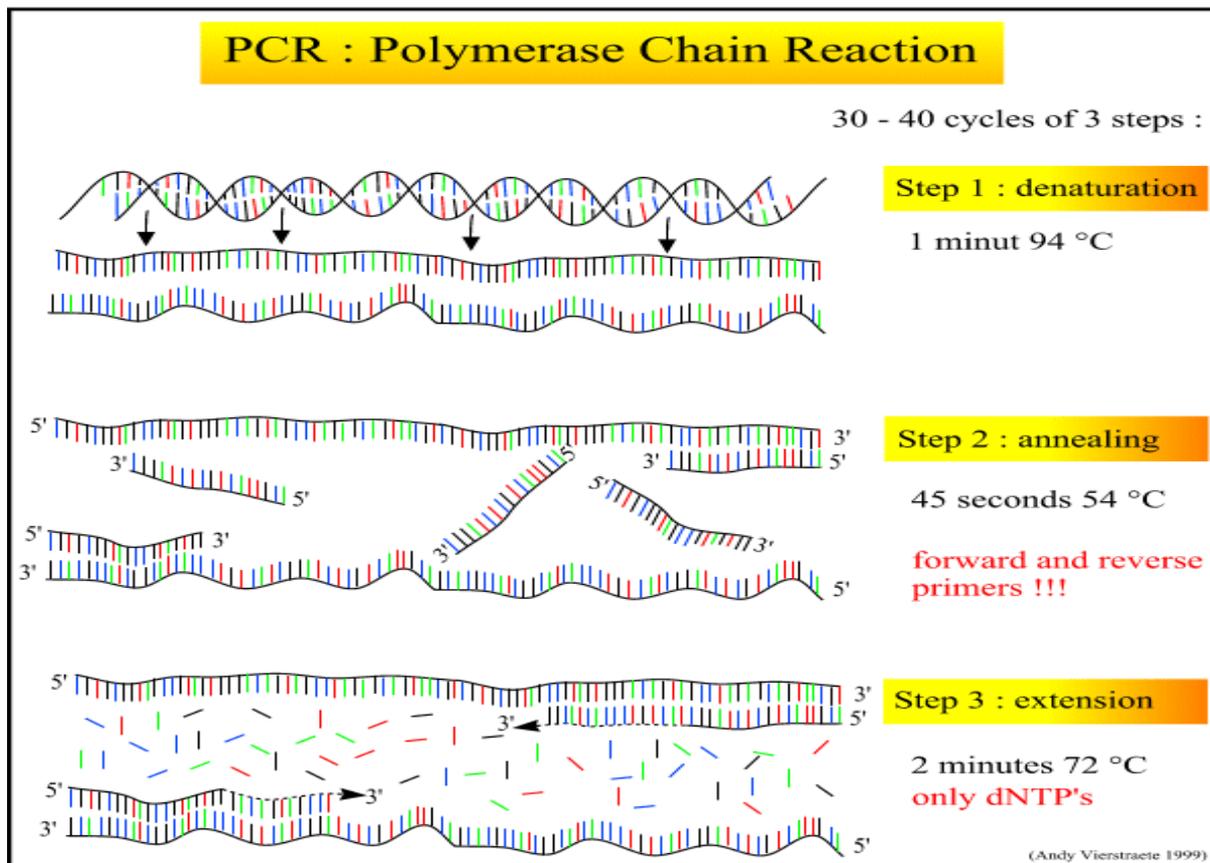
- Eau

Phases : on procède selon 3 étapes de 30- 40 cycles (voir figure ci-dessous).

Étape 1 : dénaturation

Étape 2 : recuit

Étape 3 : extension



Annexe 3 : Fiche d'enquête

Numéro de famille selon l'ordre d'enrôlement

Arbre généalogique

ATCD

Notion de cas familiaux

Notion de consanguinité

Médicaux

Chirurgicaux

Examens déjà réalisés

Traitement habituel

Histoire de la maladie : Début des symptômes (âge et premier signe) et leurs modes d'installation, chronologie ou mode évolutif

Examen général :

État général du patient

Conjonctives

Aires ganglionnaires

Peau et phanères

Poids et pression artérielle aux deux bras

Examen physique

Examen Neurologique

Nerfs crâniens

Déficit moteur : des 4 membres à prédominance distale

Réflexes : idiomusculaires et ostéotendineux diminués à abolis

Troubles trophiques : amyotrophie distale

Déformations squelettiques des pieds et mains

Examen des autres appareils (cardiaque et respiratoire à la recherche de signe d'atteinte cardio-pulmonaire)

Hypothèses diagnostiques : la présentation clinique, le mode de transmission et l'âge de début

Examens complémentaires : Consultation cardiologique, EMG, bilan biologique (CPK, lactate déshydrogénase, transaminases, glycémie à jeun,), imagerie musculaire (Scanner et IRM), biopsie musculaire avec immunohistochimie, tests génétiques

Traitement : médicamenteux, Kinésithérapie, psychologique.

Suivi et évolution : 6 mois -1 an.

Fiche signalétique

Nom : KOTIOUMBE

Prénom : Mahamadou

Email : mahamadoukotioumbe@gmail.com

Titre : Études clinique, paraclinique et génétique des myopathies distales au Service de Neurologie du CHU Point G : A propos d'un cas.

Année universitaire : 2020-2021

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH)

Secteur d'intérêt : Neurologie, Neurogénétique, Biologie moléculaire, Recherche scientifique

Résumé : Cette étude de recherche active, longitudinale et descriptive a concerné des patients atteints de myopathie distale vus en consultation au service de Neurologie du CHU Point G du 1^{er} avril 2014 au 30 octobre 2021 et enrôlés dans le protocole de H3Africa au Mali sur les troubles neurologiques héréditaires. Elle s'est déroulée en deux phases : une première phase clinique et une seconde phase de biologie moléculaire.

Sur un total de 391 familles enrôlées dans le protocole de recherche, notre étude a porté sur une famille dans laquelle un cas de myopathie distale a été retrouvé avec une notion de consanguinité parentale. Les symptômes ont débuté à l'âge de 18 ans, marqués par un trouble de la marche et l'examen neurologique a retrouvé un déficit moteur distal prédominant aux membres inférieurs, des ROT diminués aux quatre membres et le réflexe cutané plantaire en flexion. Une amyotrophie aux membres inférieurs plus marquée sur les muscles jambiers antérieurs également un trouble de la sensibilité superficielle à type d'hypoesthésie en gants et en chaussettes étaient notées. A la marche, existait un steppage bilatéral et celle en tandem était impossible. Il ne présentait pas d'atteintes des paires crâniennes ni des fonctions cognitives. Les différents tests génétiques y compris le WES ont permis d'identifier un nouveau variant homozygote (c.1838A>G, Gly613Glu) sur le gène *GNE*.

Ce variant co-ségrégue avec la maladie dans la famille et a été étiqueté délétère par plusieurs analyses de prédiction. Nous avons identifié **le premier cas de myopathie *GNE***. Les études postérieures rechercheront d'autres variants responsables de myopathies génétiques, particulièrement à *GNE*

Mots clés : Myopathie distale, WES, *GNE*, nouveau variant, Mali, Afrique.

Thesis summary

First name: Mahamadou

Last name: KOTIOUMBE

Email : mahamadoukotioumbe@gmail.com

Title: Clinical and genetical studies of distal myopathies in Neurology Department at Teaching Hospital of Point G: A case report.

Academic year: 2020-2021

Origin country: Mali

Defending City: Bamako

Place of deposit: Library of Faculty of Medicine and Dentistry and Faculty of Pharmacy of Bamako

Area of interest: Neurology, Neurogenetics, Molecular biology, Scientific research.

Abstract: This longitudinal and descriptive research study concerned patients with distal myopathy seen in consultation at the Neurology Department of the CHU Point G from April 1, 2014 to October 30, 2021, enrolled in the H3Africa protocol in Mali on hereditary neurological disorders. It was conducted in two phases: a first clinical phase and a second molecular biology phase.

Out of a total of 391 families enrolled in the research protocol, our study focused on one family in which a case of distal myopathy was found with a notion of parental consanguinity. The 19-year-old man patient was seen for progressive walking difficulty started at age 18. Neurological examination showed distal motor deficit predominant in lower limbs. Osteotendinous reflexes decreased in four limbs. There was amyotrophy in the lower limbs, more marked in the anterior leg muscles and distal sensory loss. There was no cranial nerve impairment nor cognitive impairment. EMG has showed reduced distal motor amplitudes. Genetic tests including WES revealed a novel pathogenic missense variant in the *GNE* gene (*c.1838A>G [p.Gly613 Glu]*). This mutation segregates with the disease status in the family and has been proven deleterious by several predictive analysis.

This is likely going to be the first *GNE*-related myopathy diagnosed in the sub-Saharan African population; suggesting that genetic diseases in general are underexplored in this population, and that a better clinical assessment and access to diagnostic tools could uncover many others in this part of the World.

Keywords : Distal myopathy, WES, *GNE*, novel variant, Mali, Africa.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !