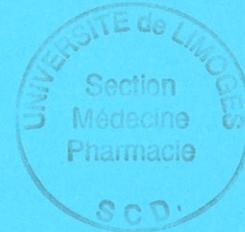


UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 156 / A

LES DIFFICULTES D'UNE ENQUETE GENETIQUE EN
POLYNESIE FRANCAISE
A PROPOS D'UNE FAMILLE PORTEUSE
DE LA MUTATION c.1261-10A>G RESPONSABLE
DE LA MYOPATHIE MYOTUBULAIRE LIEE A L'X

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 décembre 2006

PAR

Melle LALANDE Stéphanie

Née le 29 mars 1978 à SOYAUX

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 151958 7

EXAMINATEURS DE LA THESE :

- M. le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR Lionel.....Président
 - Melle le docteur GUYOT Delphine.....Directrice de thèse
 - M. le Professeur SALLE Jean-Yves.....Juge
 - M. le Professeur STURTZ Franck.....Juge
 - M. le Professeur VALLAT Jean-Michel.....Juge
 - Mme le docteur LAROCHE Cécile.....Membre invité
-

UNIVERSITE DE LIMOGES

1.9.2006

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX
ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Denis VALLEIX
Monsieur le Professeur PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION

CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE (C.S. par intérim de MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE)
DUDOGNON Pierre (SUR 31.8.2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

FEUILLARD Jean
(CS)

GAINANT Alain
(C.S.)

GAROUX Roger
(C.S.)

GASTINNE Hervé
(C.S.)

JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile

LABROUSSE François
(CS)

LACROIX Philippe

LASKAR Marc
(C.S.)

LE MEUR Yannick

LIENHARDT-ROUSSIE Anne

MABIT Christian

MARQUET Pierre

MAUBON Antoine

MELLONI Boris

MERLE Louis
(CS)

MONTEIL Jacques

MOREAU Jean-Jacques
(C.S.)

MOULIES Dominique

HEMATOLOGIE

CHIRURGIE DIGESTIVE

PEDOPSYCHIATRIE

REANIMATION MEDICALE

IMMUNOLOGIE

ANATOMIE et CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES

MEDECINE VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIO-VASCULAIRE

NEPHROLOGIE

PEDIATRIE

ANATOMIE-

PHARMACOLOGIE
FONDAMENTALE

RADIOLOGIE et IMAGERIE
MEDICALE

PNEUMOLOGIE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE

NEUROCHIRURGIE

CHIRURGIE INFANTILE

(C.S.)

NATHAN-DENIZOT Nathalie

ANESTHESIOLOGIE ET
REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François

ANATOMIE et CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES

PILLEGAND Bernard (SUR 31.8.08)

GASTROENTEROLOGIE ;
HEPATOLOGIE

PIVA Claude (SUR 31.8.08)

MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA
SANTE (C.S. par intérim : M. le
Professeur DESCOTTES)

PLOY Marie-Cécile

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PREUX Pierre-Marie

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA
SANTE ET PREVENTION

RIGAUD Michel

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE

(CS)

SALLE Jean-Yves

MEDECINE PHYSIQUE ET
READAPTATION

(C.S.)

SAUTEREAU Denis

GASTROENTEROLOGIE ;
HEPATOLOGIE

(CS)

SAUVAGE Jean-Pierre

O.R.L.

(C.S)

STURTZ Franck

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE

TREVES Richard

RHUMATOLOGIE

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET
MALADIES METABOLIQUES

TUBIANA-MATHIEU Nicole

CANCEROLOGIE

(CS

VALLAT Jean-Michel

NEUROLOGIE

(CS)

VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE

LAPLAUD Paul

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE

MOUNIER Marcelle

BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ;
HYGIENE HOSPITALIERE

PETIT Barbara

ANATOMIE et CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE
FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE

RONDELAUD Daniel

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

À Monsieur le professeur DE LUMLEY WOODYEAR Lionel

Professeur des universités

Chef du service de pédiatrie du CHU de Limoges

Pédiatre des Hôpitaux

*Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant de présider
ce jury de Thèse.*

*Pour la valeur de l'enseignement que vous nous avez dispensé
tout au long de nos études,*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et
de mon plus profond respect.*

À Monsieur le Professeur VALLAT Jean-Michel
Professeur des universités
Neurologue des Hôpitaux
Chef du service de Neurologie du CHU de Limoges

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail.
Pour la qualité de votre enseignement et
l'intérêt que vous avez porté à ce sujet,
Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur SALLE Jean-Yves
Médecine physique et réadaptation
Professeur des universités
Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail.
Pour votre disponibilité et votre gentillesse
Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur STURTZ Franck
Professeur des universités
Praticien hospitalier

*Pour avoir accepté, sans hésiter, de juger ce travail et pour y
avoir porté un certain intérêt,
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude.*

Au Docteur Delphine Guyot
Service de Réanimation néonatale
du Centre Hospitalier Territorial de Polynésie Française
Médecin Réanimateur

*Je pense que je ne pourrai jamais assez te remercier
pour ta gentillesse, ta patience, ta rigueur, ta disponibilité, tes encouragements
et pour avoir accepté de diriger ce travail.
De ton mon cœur, merci.*

**À tous les médecins et l'équipe soignante du service de Cardiologie de
l'Hôpital Jean-Prince de Tahiti**

*Merci de m'avoir supporté durant ces derniers mois
Et de m'avoir soutenue dans la réalisation de ce travail.*

*Je garderais dans ma mémoire le souvenir
d'une équipe chaleureuse et formidable.*

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus respectueux.

**Au Docteur Fournier, chef du service de néphrologie et
Madame Utia Pauline, surveillante du service d'hémodialyse du centre
hospitalier territorial Mamao**

*Merci pour votre collaboration dans ce travail. Sans votre disponibilité
et votre gentillesse, cette thèse aurait été incomplète.
Veillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.*

**À M. Eric Conte, maître de conférences en éthno-archéologie et
M. Bruno Saura, maître de conférence en civilisation polynésienne**

*Merci pour votre disponibilité et votre collaboration dans mes recherches.
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude.*

À mamie,

*Merci de m'avoir soutenue dans toutes mes décisions et d'avoir toujours
eu confiance en moi.*

À maman et papa,

*Merci pour votre soutien et votre confiance, merci de m'avoir permis de
réaliser mes rêves et d'avoir toujours cru en moi.*

À Damien,

Tu es un frère formidable, reste comme tu es. Je suis certaine que tu réaliseras tes rêves comme j'ai pu réaliser les miens.

À mon arrière-grand-mère,

Merci d'être toujours là.

À Claudio,

Merci d'avoir supporté quotidiennement mes humeurs et d'avoir fait tout ce qui était en ton pouvoir pour me soutenir. J'espère rester ma vie à tes côtés.

À mes amis, Stéphanie, David, Sophie, Florence, Chloé et Nelly.

PLAN DE LA THESE

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	p24
CHAPITRE 2 : CAS CLINIQUES	p26
1. Cas de la maman N. en 2003	p27
1.1. La grossesse	p27
1.2. La naissance	p27
1.3. L'évolution du nouveau-né	p28
1.3.1. Prise en charge initiale	p28
1.3.2. Examens biologiques	p29
1.3.3. Examens radiologiques	p29
1.3.4. Examens à visée étiologique	p30
1.3.5. Évolution clinique	p30
1.3.5.1. Sur le plan digestif	p31
1.3.5.2. Sur le plan cardiaque	p31
1.3.5.3. Sur le plan pulmonaire	p31
1.3.5.4. Sur le plan neurologique	p31
1.3.5.5. Sur le plan infectieux	p31
2. Cas de la maman Y. en 2005	p32
2.1. La grossesse	p32
2.2. La naissance	p34
2.3. L'évolution du nouveau-né	p35
2.3.1. Prise en charge initiale	p35
2.3.2. Examens biologiques	p38
2.3.3. Examens radiologiques	p38

2.3.4. Examens à visée étiologique	p39
2.3.5. Évolution clinique	p39
3. Cas de la maman N. en 2006	p40
3.1. La grossesse	p40
3.2. La naissance	p41
3.3. L'évolution du bébé	p42
4. Démarche diagnostique	p41
4.1. Tableau comparatif des deux enfants décédés de Y. et N.	p42
4.2. Arbre généalogique	p44
4.3. Interprétation	p44
4.3.1. Antécédents maternels	p44
4.3.2. La grossesse et la naissance	p45
4.3.3. Prise en charge initiale des nouveaux-nés	p45
4.3.4. Les examens complémentaires	p47
4.3.5. L'évolution	p48
4.4. Suite de la réflexion	p49
4.5. Les difficultés rencontrées	p51

CHAPITRE 3 : DISCUSSION	p53
1. Rappels : La myogenèse et la fibre musculaire normale	p54
1.1. La myogenèse	p54
1.2. La fibre musculaire	p63
2. La myopathie myotubulaire liée à l’X	p67
2.1. Définition et épidémiologie	p67
2.2. Historique	p68
2.3. Génétique	p70
2.3.1. Historique	p70
2.3.2. Mode de transmission génétique	p70
2.3.3. Les mutations	p72
2.3.3.1. Localisations	p72
2.3.3.2. La mutation c.1261-10A>G	p74
2.3.3.3. Les autres mutations	p76
2.4. La myotubularine	p79
2.4.1. Généralités	p79
2.4.2. Structure	p79
2.4.3. Localisation	p81
2.4.4. Rôle	p81
2.5. Corrélation génotype – phénotype	p83
2.5.1. Hypothèse de la corrélation entre le génotype et le phénotype	p83
2.5.2. Corrélation phénotype – type de mutation	p85
2.5.3. Corrélation phénotype – site de la mutation	p86
2.6. Signes cliniques	p87
2.6.1. Signes cliniques chez l’enfant	p87
2.6.1.1. Signes cliniques anténataux	p87
2.6.1.2. Signes cliniques périnataux	p88
2.6.1.2.1. Signes fréquents	p88
2.6.1.2.2. Signes rares	p91

2.6.1.3. Signes cliniques tardifs (au-delà de l'âge d'un an)	p91
2.6.2. Signes cliniques chez la mère	p92
2.7. Signes para-cliniques	p94
2.7.1. Biologie	p94
2.7.2. Anatomopathologie	p94
2.7.2.1. Microscopie optique	p94
2.7.2.1.1. Forme liée à l'X	p94
2.7.2.1.2. Forme autosomique	p98
2.7.2.2. Microscopie électronique	p98
2.7.2.3. Histologie enzymatique et immuno – histochimie	p99
2.7.2.4. Dosage de la myotubularine	p100
2.7.3. Examens radiologiques	p101
2.7.3.1. Radiographie pulmonaire	p101
2.7.3.2. IRM musculaire	p102
2.7.3.3. Autres examens radiologiques	p102
2.7.4. Électromyogramme	p102
2.7.5. Étude des fonctions respiratoires	p103
2.8. Classification des maladies neuromusculaires et diagnostics différentiels	p104
2.9. Les principaux diagnostics différentiels	p108
2.9.1. La dystrophie myotonique de Steinert	p108
2.9.1.1. Définition et épidémiologie	p108
2.9.1.2. Signes cliniques	p109
2.9.1.3. Mécanisme de la mutation	p109
2.9.2. Le syndrome de Prader Willi	p110
2.9.2.1. Définition et épidémiologie	p110
2.9.2.2. Signes cliniques	p110
2.9.3. Syndrome de Werdnig Hoffman	p111
2.10. Traitements et évolution	p112
2.10.1. Évolution et pronostic	p112
2.10.2. Traitement et surveillance	p113
2.10.2.1. Prise en charge respiratoire	p114
2.10.2.2. Prise en charge orthopédique	p114
2.10.2.3. Prise en charge alimentaire	p117
2.10.2.4. Le nursing	p118

2.10.2.5. L'éducation	p118
2.10.2.6. Prise en charge de la famille	p117
2.10.2.7. Surveillance biologique et radiologique	p118

3. Présentation de la Polynésie française et aspects anthropologiques et éthiques

	p119
3.1. Géographie	p119
3.1.1. La Polynésie française	p119
3.1.2. L'archipel des Australes	p121
3.1.3. Rimatara	p122
3.2. Aspects anthropologiques	p124
3.2.1. Les polynésiens et la conception	p126
3.2.2. Les polynésiens et la maladie	p131
3.2.2.1. Le désastre humain	p131
3.2.2.2. Les soignants	p133
3.2.2.3. Les guérisseurs d'aujourd'hui	p135
3.2.2.4. L'installation du système de santé	p136
3.2.3. Les polynésiens et la mort	p138
3.3. Discussion	p139

CHAPITRE 4 : CONCLUSION p146

BIBLIOGRAPHIE p158

ANNEXES p155

Annexe 1 : Liste des laboratoires réalisant le diagnostic de myopathie myotubulaire liée à l'X par pays

Annexe 2 : Liste des associations de malades atteints de la myopathie myotubulaire liée à l'X par pays

SERMENT D'HIPPOCRATE p162

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA = acide aminé
- BPM = battements par minute
- CRP = C-reactive protein
- EB = equivalent base
- ECBU = examen cytobactériologique des urines
- GB = globules blancs
- GDS = gaz du sang
- Hg = hémoglobine
- IRM = imagerie par résonance magnétique
- IVG = interruption volontaire de grossesse
- Kb = kilobase
- Kda = kilodalton
- PI(3)P = phosphoinositide triphosphorylé
- RA = réserve alcaline
- RAA = rhumatisme articulaire aigu
- RAI = recherche d'agglutines irrégulières
- RCIU = retard de croissance intra-utérin
- ROT = réflexes ostéo-tendineux
- SA = semaine d'aménorrhée
- VCT = variation à court terme
- VGM = volume globulaire moyen
- TA = tension artérielle
- XMTM = myopathie myotubulaire liée à l'X

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Enregistrement cardiocardiographique p34
- Figure 2 : Arbre généalogique p44
- Figure 3 : Disque embryonnaire du 15^e au 17^e jour p55
- Figure 4 : Disque embryonnaire p56
- Figure 5 : Disque embryonnaire en coupe sagittale au 19^e jour p57
- Figure 6 : Disque embryonnaire à la 3^e semaine p59
- Figure 7 : Le sclérotome p60
- Figure 8 : Formation du dermo-myotome p61
- Figure 9 : La myogenèse p62
- Figure 10 : Du muscle à la fibre musculaire p63
- Figure 11 : Structure de la fibre musculaire p64
- Figure 12 : Tableau comparatif des deux types de fibres musculaires p66
- Figure 13 : La région Xq28 p73
- Figure 14 : Mécanisme pathogénique de la mutation c.1261-10A>G p75
- Figure 15 : Schéma de répartition des mutations sur le gène MTM1 p78
- Figure 16 : Représentation schématique des domaines de la myotubularine et de leurs ligands p80
- Figure 17 : Biopsie de muscle normal p95
- Figure 18 et 19 : Particularités nucléaires des fibres musculaires sur une biopsie musculaire de XMTM p96
- Figure 20 : Aspects péri-centronucléaires du réseau intermyofibrillaire p97
- Figure 21 : fibres atrophiques de type 1 p97
- Figure 22 : Augmentation du volume du contenu glycogénique dans l'espace péri-nucléaire (X5000) p98
- Figure 23 : Radiographie pulmonaire de face p101
- Figure 24 : Tracé myogène à la contraction volontaire p103
- Figure 25 : Classification des maladies neuro-musculaires p105
- Figure 26 : Classification des principales maladies musculaires génétiquement déterminées à l'exception des cytopathies mitochondriales et des neuropathies héréditaires sensitivo-motrices selon le mode de transmission p106

- Figure 27 : Mécanisme de répétition du triplet CTG p109
- Figure 30 : Radiographie d'une scoliose thoraco-lombaire avant et après correction chirurgicale p117
- Figure 31 : Carte de la Polynésie française p120
- Figure 32 : Carte de l'archipel des îles Australes p121
- Figure 33 : Formation d'une île haute et d'un atoll p122
- Figure 34 : Ile de Rimatara p123
- Figure 35 : Drapeaux de Rimatara de 1856 à 1851 et de 1851 à 1900 p123
- Figure 36 : Carte postale représentant un rituel de sacrifice p132
- Figure 37 : Maraea Arahuraru, Pae'a, Tahiti p133
- Figure 38 : Tableau comparatif de la France et de la Polynésie française en chiffres clé p137
- Figure 39 : Généalogie de V. p143
- Figure 40 : Généalogie de P. p143
- Figure 41 : Généalogie de A.M. p144
- Figure 42 : Généalogie de N* p144
- Figure 43 : Généalogie de T. p145

LISTE DES PHOTOS

- Photo 1 : Bébé de Y.-Aspects des doigts allongés et fins p36
- Photo 2 : Bébé de Y.-Anomalies des oreilles p36
- Photo 3 : Bébé de Y.-Faciès sans expression p37
- Photo 4 : Bébé de Y.-Longs pieds , aspect hypotrophe et globalement allongé du corps. p37
- Photo 5 : Faciès myopathique N°1 p89
- Photo 6 : Faciès myopathique N°2 p90
- Photo 7 : Palais ogival p90
- Photo 8 : Etirements des masses musculaires et lutte contre les rétractions p114
- Photo 9 : Corsets p116
- Photo 10 : Photos de Ti'i p134

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

La myopathie myotubulaire liée à l'X est une myopathie congénitale récessive transmise par la mère, de pronostic souvent fatal en période néonatale. L'hypotonie néonatale est le signe majeur qui doit faire évoquer le diagnostic. L'importance du déficit moteur, qui dépend du génotype de la maladie, est souvent sévère. Le gène MTM 1, porteur de la mutation responsable de la maladie, a été localisé par analyse de liaison dans la région Xq28 du chromosome X en 1996. Il existe d'autres mutations, correspondant chacune à un phénotype particulier de gravité variable. L'examen clé est la biopsie musculaire qui retrouve des anomalies caractéristiques de la maladie, dont la présence de myofibrilles de type fœtaux.

Nous rapportons le cas de deux nouveau-nés, cousins germains, décédés en période néo-natale, à deux années d'intervalle, au Centre Hospitalier Territorial de la Polynésie Française. Le diagnostic de myopathie myotubulaire liée à l'X n'a été posé qu'après le décès du deuxième enfant. Cette découverte a permis de faire bénéficier d'un diagnostic anté-natal l'une des mères de ces enfants décédés lors d'une grossesse ultérieure.

À partir de la description de ces deux cas, nous tenterons de faire un point sur les connaissances scientifiques actuelles concernant la myopathie myotubulaire liée à l'X. Nous verrons que la protéine, codée par le gène MTM 1, est une protéine ubiquitaire appartenant à la famille des tyrosines phosphatases nommée la myotubularine. Celle-ci joue un rôle dans la transduction du signal cellulaire et dans la maintenance structurale du muscle.

Nous avons été confronté à des difficultés dans l'avancée de notre démarche diagnostique, en raison d'une collaboration familiale difficile. Nous tenterons de comprendre les raisons de cette attitude grâce à une analyse anthropologique de la culture polynésienne ciblée sur les notions de conception, mort et maladie. Nous verrons que la rencontre entre les croyances polynésiennes et nos techniques médicales occidentales est parfois difficile.

CHAPITRE 2

CAS CLINIQUES

1. Cas de la maman N. en 2003

1.1. La grossesse

N., âgée de 29 ans, est d'origine polynésienne. Elle est née et vit à Rimatara, une île appartenant à l'archipel des îles Australes, au sud de la Polynésie française. Le papa a 30 ans : il est agriculteur et d'origine polynésienne. N. ne boit pas d'alcool, mais fume un paquet de cigarettes par semaine. Dans ses antécédents médicaux, elle est connue pour un rhumatisme articulaire aigu (RAA) avec une insuffisance mitrale minime, sous traitement par des injections d'Extencilline® 2,4 MU (millions d'unités) toutes les 3 semaines.

C'est une troisième geste, primipare : elle a accouché d'une petite fille en 2000 à terme, avec un poids de naissance à 2 580 g (10^e percentile), qui va très bien, et elle a subi une interruption volontaire de grossesse (IVG) en 1992.

Elle est du groupe A rhésus positif. Les sérologies retrouvent une immunité positive pour la toxoplasmose et la rubéole, et une négativité pour la syphilis. Les sérologies HIV et Hépatite B ne sont pas documentées.

La grossesse est bien suivie, avec des échographies initiales normales, puis marquée par une diminution des mouvements fœtaux à partir de 7 mois et la survenue d'un hydramnios, faisant suspecter une malformation digestive fœtale qui sera infirmée ultérieurement.

En avril 2003, à 37 SA, on réalise une ponction de liquide amniotique en raison de l'hydramnios aigu et du retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le caryotype réalisé est normal.

1.2. La naissance

L'accouchement se fait par voix basse spontanée à 37 semaines d'aménorrhée (SA) et 5 jours à la suite de l'amniocentèse. Durant l'accouchement, le rythme cardiaque fœtal est normal. La présentation se fait par le sommet et l'expulsion en 15 minutes. La durée d'ouverture de la poche des eaux est estimée à 2 heures 30 et le liquide amniotique est clair.

1.3. L'évolution du nouveau-né

1.3.1. Prise en charge initiale

C'est un enfant de sexe masculin. Le poids de naissance est à 2 190 g (10^e percentile selon les courbes de Lubchenko) avec une taille de 51 cm (90^e percentile) et un périmètre crânien à 33 cm (50^e percentile).

L'enfant est né en état de mort apparente avec un score d'Apgar à 1 à 1 minute, 4 à 3 minutes, 5 à 5 et 10 minutes de vie. Il est intubé à une minute de vie, ventilé au masque et transféré dans le service de réanimation néonatale.

À son entrée en réanimation, le nouveau-né est cyanosé, sa tension artérielle moyenne est à 41 mmHg. Le temps de recoloration cutané est de trois secondes.

L'auscultation cardiaque retrouve des bruits du cœur réguliers avec un souffle systolique 1/6. Les pouls périphériques sont présents et symétriques.

L'auscultation pulmonaire retrouve quelques crépitations et les mouvements respiratoires spontanés sont peu nombreux. Il existe une hypersécrétion bronchique responsable, en partie, d'épisodes de désaturations associées à des bradycardies.

L'abdomen est plat. L'émission de méconium est normale et la diurèse est conservée. La palpation abdominale ne retrouve pas d'hépatosplénomégalie. Les fosses lombaires sont libres.

L'examen neurologique retrouve une hypotonie généralisée, l'absence de mouvements spontanés et de réflexes ostéo-tendineux (ROT).

L'enfant est né hypotrophe et présente des masses musculaires grêles. Il est noté une dysmorphie faciale marquée par un palais ogival et un petit menton pointu.

1.3.2. Examens biologiques

La culture du liquide gastrique est négative. Au cordon, le pH sanguin est à 7,20 et les lactates à 0,90 mmol/L.

Le nouveau-né a un groupe sanguin A rhésus positif ; le test de Coombs est négatif. La numération formule sanguine retrouve des globules blancs (GB) à 23 100/mm³, une hémoglobine (Hb) à 17,3 g/dl, 329 000 plaquettes/mm³ et un volume globulaire moyen (VGM) à 100,5 μ³.

Les premiers gaz du sang (GDS) veineux sous une FiO₂ à 40% retrouvent un pH à 7,20, une PCO₂ à 58 mmHg, une PO₂ à 73 mmHg, un excès de bases (EB) à -5,7 mmol/L, des bicarbonates à 22 mmol/L et une réserve alcaline (RA) à 24 mmol/L. La glycémie est à 6,39 mmol/L, la calcémie à 2,30 mmol/L, la fibrine à 8,33 mmol/L et la C-Reactive Protein (CRP) à 1 heure de vie est négative.

1.3.3. Examens radiologiques

La radiographie pulmonaire met en évidence une atélectasie récidivante du lobe supérieur gauche et la présence de côtes fines, grêles et horizontales.

L'échographie cardiaque, réalisée à 24 heures de vie, retrouve la persistance d'un foramen ovale shuntant droit-gauche et gauche-droit, l'absence de communication inter-ventriculaire, un situs solitus, une valve tricuspide dystrophique avec une fuite modérée et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à 70 mmHg.

L'échographie abdominale est normale.

La radiographie de l'abdomen sans préparation est normale.

L'électro-encéphalogramme (EEG) est normal.

L'échographie trans-fontanelle (ETF) met en évidence une hémorragie sous-épendymaire bilatérale prédominante à gauche sans signe de dilatation ventriculaire.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale retrouve les stigmates de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, plus marquée à gauche au niveau de la lame choroïdienne intérieure gauche. Elle ne retrouve pas d'hémorragie intra-parenchymateuse, pas de malformation des ventricules, pas d'anomalie des éléments de la ligne médiane. Le corps calleux est présent et normal. Il n'existe pas d'anomalie de la giration, l'analyse du cortex

étant toutefois médiocre compte tenu d'une myélinisation incomplète avec une différenciation de la substance blanche par rapport à la substance grise mauvaise. Les vallées sylviennes sont bien operculées.

1.3.4. Examens à visée étiologique

Devant ce tableau d'hypotonie néonatale sévère généralisée, les examens principaux à visée étiologique ont été réalisés :

Le caryotype est normal : 46 XY.

La recherche par biologie moléculaire de la dystrophie myotonique de Steinert sur le liquide amniotique est négative.

La recherche par biologie moléculaire du syndrome de Prader-Willi sur le liquide amniotique est négative.

La recherche du syndrome de Werdnig-Hoffman sur le liquide amniotique est elle aussi négative.

Les explorations étiologiques n'ont pas pu être plus approfondies en raison de difficultés techniques, essentiellement la réalisation de la biopsie musculaire en raison du décès précoce de l'enfant.

1.3.5. Évolution clinique

L'enfant, intubé et ventilé mécaniquement, est pris en charge dans le service de réanimation néonatale.

Outre les mesures de prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né (4 mg de vitamine K1) et de la conjonctivite néonatale (collyre de rifampicine), le vaccin contre l'hépatite B (GENHEVAC[®]) est réalisé en raison de l'endémie locale, et un cathéter veineux ombilical est mis en place. Ce nouveau-né est ensuite placé sous surveillance.

1.3.5.1. Sur le plan digestif

Il n'y a pas d'anomalie digestive. Le premier méconium est émis dès l'admission. L'alimentation entérale débutée à J5, avec du lait pour prématuré, est bien tolérée.

1.3.5.2. Sur le plan cardiologique

Le souffle systolique initial ne sera plus retrouvé. Il n'existe pas de trouble hémodynamique.

1.3.5.3. Sur le plan pulmonaire

Le bébé est dépendant du respirateur, mais les constantes de ventilation sont faibles et les gaz du sang restent corrects, témoignant d'une bonne fonction pulmonaire. Cependant, il existe une hypersécrétion bronchique responsable d'une atélectasie pulmonaire à répétition bilatérale. Un essai d'extubation au 12^{ème} jour de vie échoue et la réintubation est immédiate en raison d'une asphyxie brutale.

1.3.5.4. Sur le plan neurologique

L'enfant est né en état de mort apparente, hypotonique avec une mobilité spontanée réduite. La conscience est normale. Les réflexes ostéo-tendineux ne sont pas retrouvés. Les fontanelles sont normo-tendues et la poursuite oculaire est normale.

1.3.5.5. Sur le plan infectieux

Initialement, il n'existe pas de signes biologiques et paracliniques d'infection materno-fœtale. À J9 de vie, surviennent des éléments évocateurs de sepsis (pics fébriles, tachycardie). L'enfant est mis sous antibiothérapie, associant l'amoxicilline (Clamoxyl®) et

la gentamicine (Gentalline®), mais les prélèvements bactériens (hémocultures, liquide gastrique) resteront stériles.

À J23 de vie, l'enfant décède suite à une bradycardie sévère et à une apnée prolongée.

2. Cas de la maman Y. en 2005

2.1. La grossesse

Il s'agit d'une femme de 28 ans d'origine polynésienne. Elle est née et vit à Rimatara.

Y. est la sœur de N.

C'est une deuxième geste, primipare au moment de cette grossesse. Le papa a 30 ans, il est d'origine polynésienne. Elle dit fumer de temps en temps mais ne boit pas d'alcool. Elle n'a pas d'antécédents personnels médicaux notables.

À sa première grossesse, en 2002, elle met au monde une fille née par césarienne pour signes de souffrance fœtale aiguë. Les suites de couches sont simples et la petite fille, actuellement âgée de 4 ans, va bien.

Lors de sa deuxième grossesse, les sérologies retrouvent une positivité pour la rubéole et la toxoplasmose et une négativité pour l'HIV, la syphilis et l'hépatite B. Son groupe sanguin est A rhésus positif et la recherche d'agglutinines irrégulières est négative.

Aucune échographie précoce n'est faite, car la patiente s'est présentée en consultation à partir de 25 SA et 3 jours. Le bi-test n'a pas pu être réalisé.

La grossesse est marquée par une hospitalisation à 34 SA et 4 jours pour un hydramnios sévère (index amniotique à 28 cm pour une normale entre 8,1 et 18 cm), associé à une diminution des mouvements actifs fœtaux. L'examen obstétrical d'entrée retrouve une dyspnée de stade 2, selon la classification NYHA, des œdèmes généralisés, l'absence de signes fonctionnels urinaires, de métrorragies ou de perte de liquide amniotique. La prise de

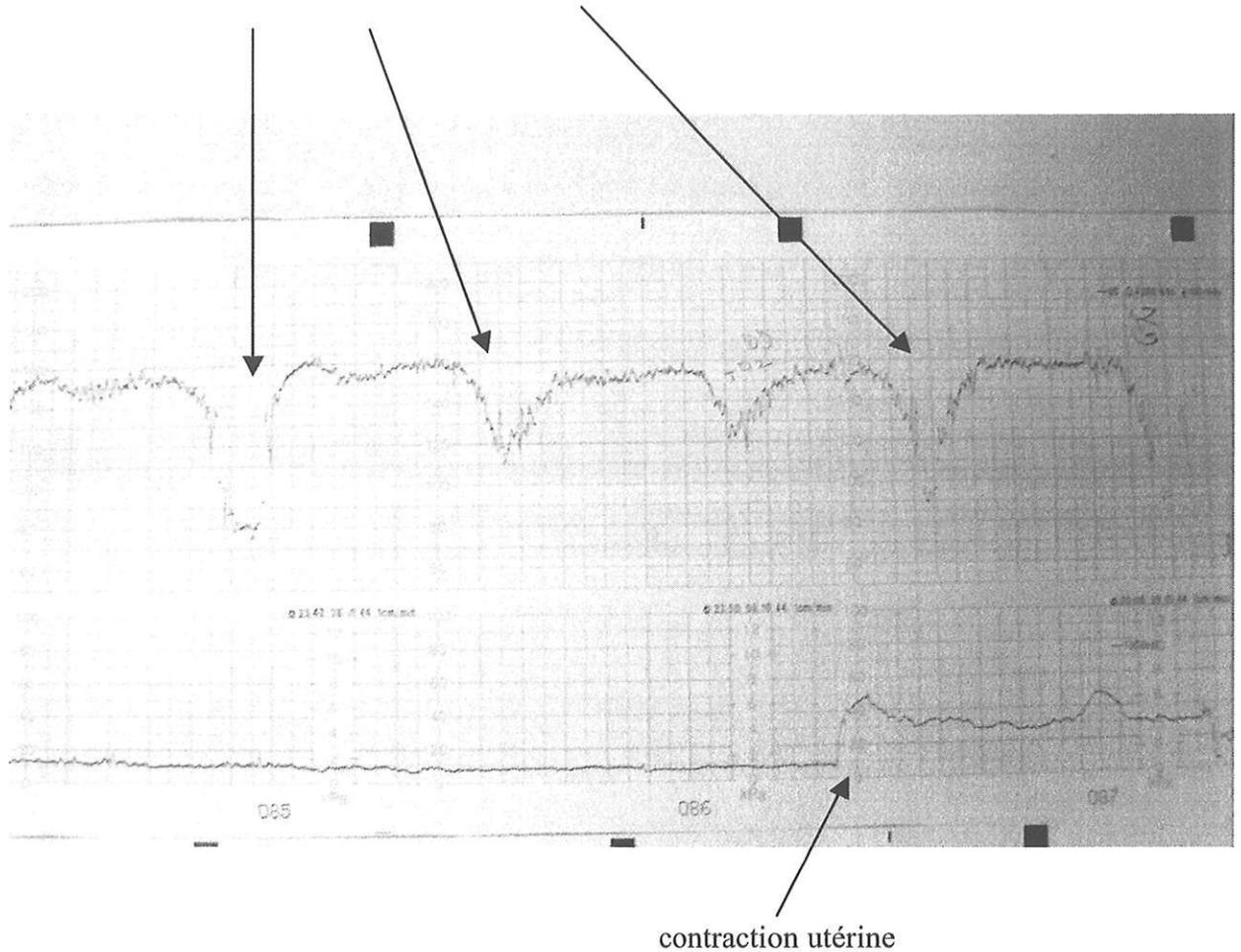
poids par rapport au début de la grossesse est évaluée à 22 kg. La hauteur utérine est de 45 cm et le périmètre abdominal est mesuré à 134 cm. Le toucher vaginal retrouve un col antérieur, mi-long à court, ramolli, avec un doigt large à l'orifice externe, un bébé en position céphalique avec un signe du glaçon et un segment inférieur sollicité. L'enregistrement cardio-tocographique retrouve un rythme cardiaque fœtal à 153 battements par minute (BPM) avec un score à l'Oxford à 7,6. Ce score prend en compte le rythme de base du fœtus, l'amplitude et la fréquence des oscillations, le nombre d'accélération sur les 30 minutes d'enregistrement, les ralentissements et le nombre de mouvements fœtaux sur 30 minutes. Le score normal est entre 9 et 12 et un score entre 7 et 8 est considéré comme pré-pathologique. Un score inférieur à 6 est franchement pathologique. Une amniocentèse est faite 10 jours avant l'accouchement soit au terme de 37 SA pour retard de croissance intra-utérin et hydramnios.

Après cet examen, Y. est gardée en surveillance dans le service d'obstétrique. Lors de son hospitalisation, on peut noter quelques épisodes de décélération du rythme cardiaque fœtal qui est parfois peu oscillant et peu réactif mais, qui s'améliore rapidement avec une variation à court terme (VCT) à 7,4 ms. Après concertation obstétricale, une césarienne est programmée à 38 SA.

Dix jours avant la date prévue de l'accouchement, on retrouve sur le tracé d'enregistrement cardio-tocographique des ralentissements tardifs sévères, avec une diminution des oscillations et une disparition de la réactivité (figure 1). La décision de césarienne en urgence est prise pour signes de souffrance fœtale aiguë avec hydramnios et retard de croissance intra-utérin.

Figure 1 : Enregistrement cardiocotographique

Ralentiement du rythme cardiaque de l'enfant



2.2. La naissance

La césarienne, réalisée à 36 SA et 1 jour, en urgence, sous rachianesthésie, se passe bien. Dans les suites de couches, Y. va présenter une surinfection et une fistulisation au niveau de la cicatrice de césarienne, mais l'évolution est finalement favorable après quelques semaines de soins locaux et d'antibiothérapie par voie générale.

2.3. L'évolution du nouveau-né

2.3.1. Prise en charge initiale

Dès la naissance, le nouveau-né est confié aux pédiatres.

L'enfant né à 36 SA et 1 jour est de sexe masculin. Le poids de naissance est de 1980g (10^e percentile). Il est en état de mort apparente avec un score d'Apgar à 0 à 1 minute de vie. Le liquide amniotique est clair. Il nécessite une intubation trachéale immédiate en salle de naissance et une ventilation assistée. Il est alors transféré dans le service de réanimation néonatale.

À l'admission en réanimation, le temps de recoloration cutanée est inférieur à 3 secondes. La fréquence cardiaque est à 172 BPM, la tension artérielle moyenne est à 43 mmHg et la fréquence respiratoire est à 60 par minute. L'auscultation cardiaque retrouve un souffle systolique dont l'intensité n'a pas été reportée. Les pouls périphériques sont bien perçus.

L'auscultation pulmonaire retrouve des râles bronchiques bilatéraux. Il existe une hypersécrétion bronchique associée à des épisodes d'apnée.

L'abdomen est souple avec une hépatomégalie à 2 cm de débord costal, une rate non palpable.

L'examen des hanches est normal.

L'enfant est complètement dépendant du respirateur. Il est hypotrophique avec une hypotonie généralisée. La recherche de réflexes ostéo-tendineux est négative. Il n'existe aucun mouvement spontané.

Au niveau des extrémités, il existe des doigts à l'aspect fin et de longs pieds (photos 1 et 4). Une dysmorphie modérée du visage est notée avec une déformation des oreilles (photo 2) et un faciès sans expression (photo 3), figé.

Les organes génitaux externes sont de sexe masculin avec une ectopie testiculaire bilatérale.

Le terme clinique est évalué à 36 SA.



Photo 1 : Bébé de Y.

Aspect de doigts allongés et fins



Photo 2 : Bébé de Y.

Anomalie des oreilles



Photo 3 : Bébé de Y.

Faciès sans expression

Photo 4 : Bébé de Y.

Longs pieds,
aspect hypotrophe et
globalement allongé du corps



2.3.2. Examens biologiques

Sur le prélèvement du cordon, les lactates sont à 4,6 mmol/L et le pH sanguin à 7,05. Le liquide gastrique n'a pas été prélevé.

Les CRP à la 24^e heure et à la 48^e heure sont négatives ainsi que les hémocultures qui resteront stériles.

Le groupe sanguin est A rhésus positif ; le test de Coombs est négatif.

La numération formule sanguine retrouve des GB à 8 600 /mm³, une Hg à 17,9 g/dl, des plaquettes à 108 000/mm³ et un VGM à 106,9 μ³.

Les premiers GDS veineux sous ventilation assistée avec une FiO₂ à 40% retrouvent un pH à 7,23, une PCO₂ à 44,3 mmHg, une PO₂ à 93,5 mmHg, un déficit base à -9,4 mmol/l, des bicarbonates à 18,2 mmol/l et une réserve alcaline à 19,5 mmol/L.

La glycémie est à 2,22 mmol /L. Le fibrinogène est à 7,77 mmol /L.

2.3.3. Examens radiologiques

L'échographie cardiaque réalisée au 3^{ème} jour de vie est dans les limites de la normale avec une absence d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et une persistance du foramen ovale à 3 mm.

La radiographie pulmonaire met en évidence une atélectasie du poumon droit avec des côtes fines et horizontales. Cette atélectasie sera retrouvée à plusieurs reprises sur les radiographies et s'aggravera malgré la kinésithérapie respiratoire.

L'électroencéphalogramme est normal avec des éléments de maturation normaux en rapport avec le terme.

L'échographie trans-fontanelle retrouve un aspect peu élargi des cavités ventriculaires avec des cornes frontales à 4 mm, pour une normale inférieure à 3 mm, et une absence de lésion hémorragique ventriculaire ou parenchymateuse.

L'échographie abdominale ne retrouve pas d'anomalie viscérale notable.

2.3.4. Examens à visée étiologique

Le caryotype est normal : 46 XY.

La recherche de dystrophie myotonique de Steinert sur les cellules amniotiques foetales par biologie moléculaire est négative.

La recherche de syndrome de Prader Willi sur les cellules amniotiques foetales par biologie moléculaire est négative.

La recherche de syndrome de Werdnig Hoffman n'est pas faite car elle avait été réalisée sur son cousin en 2003 et était négative.

La recherche de Myopathie myotubulaire liée à l'X, réalisée par le laboratoire de diagnostic génétique de Strasbourg, sur le liquide amniotique, est positive. La séquence met en évidence la mutation c.1261-10A>G dans l'exon 12 du gène MTM1 qui est la plus courante et qui sera détaillée par la suite.

Malheureusement, la biopsie musculaire n'a pas pu être réalisée car l'enfant est décédé rapidement.

2.3.5. Évolution clinique

Dès J0 de vie, le nouveau-né est peu réactif. Un cathéter central veineux ombilical (KTVO) est posé.

Les besoins ventilatoires initiaux sont faibles. À J1, on réalise une tentative d'extubation qui se soldera par un échec immédiat avec une cyanose, une désaturation profonde et une détresse respiratoire nécessitant une réintubation immédiate. L'hypersécrétion bronchique est responsable d'une atélectasie récidivante du poumon droit, partiellement réversible par de la kinésithérapie respiratoire et des aspirations trachéales pluri-quotidiennes. Il n'existe pas de maladie pulmonaire sous-jacente. L'enfant n'aura jamais d'autonomie respiratoire. L'hypotonie majeure persiste.

À J5 de vie, les infirmières notent de faibles mouvements spontanés des bras et des pieds et une ouverture des yeux à deux reprises.

La courbe de poids est harmonieuse, mais les besoins thérapeutiques en matière de sédation et en oxygène sont de plus en plus importants.

L'enfant décède à J18 à la suite d'un malaise sévère après une série d'apnées et de bradycardies.

3. Cas de la maman N. en 2006

3.1. La grossesse

Son statut est celui d'une quatrième geste et d'une deuxième pare. Elle a 32 ans. Le géniteur est le même que pour la grossesse précédente et a 33 ans.

Le traitement par injection d'Extencilline[®] a été arrêté par la patiente elle-même en 2003. Elle n'avait pas consulté de cardiologue depuis cette date dans le cadre du suivi de son RAA. Une consultation de cardiologie, effectuée au début de cette grossesse, ne retrouve pas d'aggravation de sa pathologie mitrale : les injections d'Extencilline[®] à 2,4 MU toutes les 3 semaines sont reprises.

La contraception, prise avant la conception, était une pilule oestro-progestative de 2^{ème} génération (Minidril[®]).

Le prélèvement vaginal à la recherche de streptocoque B est positif. Les RAI sont négatifs. Les sérologies toxoplasmose et rubéole sont positives et les sérologies syphilis et HIV sont négatives. Le test de O'Sullivan réalisé à 20 SA à la recherche d'un diabète gestationnel est normal. Le dernier frottis cervico-vaginal de 2005 est normal.

La grossesse est bien suivie et le terme échographique est évalué à 19 SA à la première consultation obstétricale. Elle pèse à ce moment-là 68 kg pour 1m65.

En raison des antécédents personnels (décès précoce du nouveau-né en 2003) et familiaux (décès précoce du nouveau-né de sa sœur en 2005), une recherche de myopathie myotubulaire a été réalisée pour compléter le bilan. Cette recherche, réalisée sur les cellules sanguines, démontre que N. est porteuse de la mutation c.1261-10A>G.

Une amniocentèse est réalisée à 23 SA en raison d'une nuque épaisse retrouvée à l'échographie. Le caryotype est normal 46 XY.

L'étude du gène de la myopathie myotubulaire liée à l'X sur le liquide amniotique ne retrouve pas de mutation sur l'analyse de séquence de l'exon 12 du gène MTM1.

La grossesse est marquée par une diminution de la quantité de liquide amniotique sans oligoamnios à 37 SA avec un écho-doppler des artères utérines normal et un placenta de

grade 3. Aucun traitement n'étant nécessaire, une surveillance simple à domicile par une sage-femme est instaurée. Au terme de 37 SA et 6 jours, on remarque des anomalies du rythme cardiaque fœtal et la patiente est admise dans le service d'obstétrique.

À son entrée la TA est à 120 mmHg de systolique et 57 mmHg de diastolique ; la température est à 36,7°C et le poids est de 80 kg (prise de 12 kg par rapport au début de sa grossesse). La biologie d'entrée retrouve des GB à 8 100/mm³, une Hg à 11,8 g/dl, des plaquettes à 144 000/mm³ puis 220 000/mm³, une CRP négative, un ionogramme sanguin normal et un examen cytobactériologique des urines (ECBU) stérile. Le rythme cardiaque fœtal est satisfaisant à 140 BPM, normo-oscillant et normo-réactif. On ne retrouve pas de décélération ni de contraction utérine. L'examen obstétrical ne retrouve pas de métrorragie, pas de contraction utérine. Les mouvements actifs fœtaux sont bien perçus par la maman. Le reste de l'examen clinique est strictement normal. L'index amniotique est évalué à 6,3 ce qui correspond à un oligoamnios modéré. La patiente est gardée en surveillance dans le service d'obstétrique.

Au terme de 38 SA et 4 jours, la patiente se met en travail spontanément.

3.2. La naissance

La maman reçoit une prévention contre l'endocardite oslérienne, selon le protocole du service d'obstétrique, avec une antibiothérapie parentérale par gentamicine (Gentalline[®]) et amoxicilline (Clamoxyl[®]) dès l'admission en salle d'accouchement. L'enregistrement du rythme cardio-fœtal retrouve quelques DIP 1, décélérations peu profondes contemporaines des contractions utérines et quelques décélérations tardives.

L'accouchement se fait par voie basse. La présentation du bébé est normale en occipito-pubien et la délivrance est dirigée et complète.

3.3. L'évolution du bébé

Le score d'Apgar est de 10 à 1, 3, 5 et 10 minutes. Le poids de naissance est de 2 920g (50^e percentile), la taille de 47 cm (entre 25^e et 50^e percentile) et le périmètre crânien de 33 cm (entre le 25^e et 50^e percentile).

L'enfant reçoit un traitement par vitamine K1 en prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né, une thérapie oculaire par collyre de rifampicine et la première injection de la vaccination contre l'hépatite B (Genhevac[®]). Le nouveau-né et la maman vont bien et sont transférés en maternité.

Le pH sanguin du bébé est à 7,36. Le prélèvement du liquide gastrique est positif à streptocoque B, mais les bilans infectieux réalisés à 12 et 24 heures de vie sont négatifs : l'enfant ne reçoit pas de traitement antibiotique. À J2, il développe un ictère néonatal qui nécessitera une photothérapie discontinuée pendant 24 heures. L'examen clinique est strictement normal.

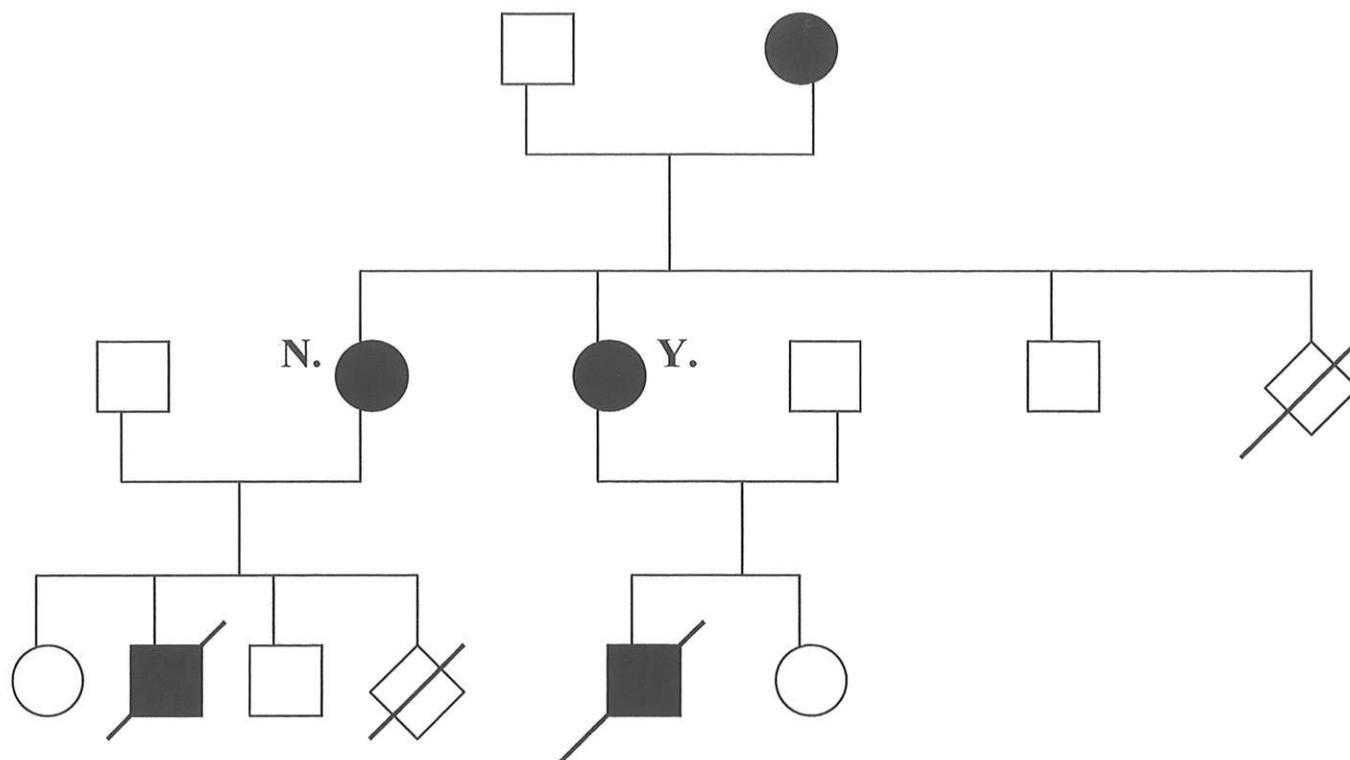
Le nouveau-né et la maman sortiront de maternité en hospitalisation à domicile à J3. Les suites de couches sont simples.

4. Démarche diagnostique

4.1. Tableau comparatif des deux enfants décédés de N. et Y.

	Enfant de la maman Y né en 2005	Enfant de la maman N né en 2003
Présentation :	Maman = 28 ans tabac+ alcool- Papa = 30 ans	Maman : 29 ans Tabac + alcool - Papa = 30 ans
Sérologies :	Toxo+ rubéole + AgHbS- HIV- syphilis-	Toxo + rubéole + Syphilis - AgHbS- HIV-
Naissance :	Césarienne pour souffrance fœtale aigue + Hydramnios + retard de croissance intra-utérin Liquide amniotique clair	Diminution des mouvements fœtaux à 7 mois Accouchement par voie basse spontanée Bradycardies pendant le travail
Terme :	36 SA+ 1jour	37 SA + 5j
Prélèvements périnataux :	Liquide gastrique non fait Lactates=828 mg/L pH=7,05 CRP à H24 et H48 négatives hémocultures négatives	Liquide gastrique - Lactates=164 mg/L pH=7,20 CRP négative à H24
Clinique :	Poids : 1980g État de mort apparente Intubation immédiate Apnée /bradycardie Souffle systolique Ectopie testiculaire bilatérale Hypotrophie + Hypotonie globale Dysmorphie modérée du visage, doigts fins, longs pieds	Poids : 2190g Taille : 51 cm Périmètre crânien : 33 cm État de mort apparente Score Apgar : 1-4-5-5 Intubation immédiate Désaturation/bradycardie Souffle systolique
Examens para cliniques radiologiques :	<u>RP</u> : atélectasie du poumon droit qui s'aggrave (traitement/ kiné) Côtes fines horizontales <u>EEG</u> =normal <u>ETF</u> =aspect peu élargi des cavités ventriculaires, index R = 0,71, cornes frontales à 4 mm, pas de lésion hémorragique <u>Échographie abdominale</u> =Normale	<u>ÉCHO cœur</u> : persistance du foramen ovale avec shunt droit-gauche et gauche-droit, situs solitus, tricuspide dystrophique avec fuite modérée, HTAP=70 mmHg, <u>RP</u> = atélectasie à gauche à répétition Côtes fines horizontales <u>EEG</u> = normal
Examens biologiques :	Caryotype = 46 XY normal Dystrophie myotonique de Steinert négative Syndrome de Prader-Willi négatif	Caryotype = 46 XY normal Dystrophie myotonique de Steinert négative Syndrome de Prader Willi négatif
Examens complémentaires périnataux :	J1 : bébé réactif au soin essai extubation échec, réintubation rapide car désaturation profonde semble algique donc mise sous fentanyl J5 : a bougé spontanément un peu les bras et les pieds, a ouvert les yeux à 2 reprises Augmentation progressive des besoins Courbe de poids harmonieuse	Bébé dépendant de sa machine Augmentation des besoins Plusieurs épisodes d'atélectasies bilatérales Bébé sédaté, sous antibiotiques Extubation accidentelle

4.2. Arbre généalogique (figure 2)



4.3. Interprétation

Nous reprenons point par point les cas de ces 2 nouveaux-nés, présentant une hypotonie néonatale majeure, afin d'établir notre démarche diagnostique et étiologique.

4.3.1. Antécédents maternels

Après un questionnaire approfondi, N. et Y. avouent être sœurs (fait qui n'avait pas été révélé de manière spontanée). Elles ont débuté leur grossesse à un âge inférieur à 30 ans. Elles fument toutes les deux. Les sérologies obligatoires en début de grossesse sont normales.

Les deux ont un groupe sanguin A rhésus positif. Leurs interrogatoires révèlent la notion d'enfants mort-nés (sans préciser le sexe de ces nouveaux-nés) et d'une fausse-couche chez leur mère, mais elles ne désirent pas s'étendre sur le sujet et préfèrent l'éviter.

Toutes deux ont une fille, née sans problème particulier, qui va bien. Elles sont d'origine polynésiennes ainsi que les maris. Il n'existe pas à leur connaissance de consanguinité entre elles et leurs conjoints.

4.3.2. La grossesse et la naissance

Dans les cas de N. et Y., le déroulement des premier et deuxième trimestres de la grossesse sont normaux. À partir du troisième trimestre, on retrouve un hydramnios avec une diminution des mouvements actifs fœtaux et un retard de croissance intra-utérin.

L'un des nouveaux-nés naît prématurément à 36 SA et 1 jour et l'autre à 37 SA et 5 jours.

Il n'existe aucun contexte infectieux dans les deux cas.

Les enfants naissent en urgence, en contexte de souffrance fœtale aiguë, pour anomalie du rythme cardiaque fœtal.

4.3.3. Prise en charge initiale des nouveaux-nés

Les enfants de Y. et N. sont de sexe masculin, nés en état de mort apparente avec un score d'Apgar inférieur à 3, nécessitant une intubation immédiate et une hospitalisation en réanimation néonatale.

Sur le plan neurologique, ils présentent tous deux :

- une hypotonie généralisée axiale et périphérique pathologique avec une réduction, voire une absence totale, de l'initiative motrice et gesticulaire,
- un faciès figé,
- une nette diminution du tonus musculaire,
- une absence de ROT,
- une absence de mouvement spontané,
- une amyotrophie généralisée,
- une absence de contracture et d'arthrogrypose avec une extensibilité normale des articulations
- une impotence fonctionnelle majeure avec un retard des activités posturales,
- une absence de réponse face aux sollicitations, mais une réponse mineure à la douleur
- une absence de fasciculation
- une absence de réflexe de succion accompagnée d'une dépendance à l'alimentation entérale par sonde nasogastrique.

L'absence de réflexes ostéo-tendineux oriente vers une atteinte neurogène ou myogène périphérique. Cependant, les ROT peuvent être difficilement perçus lors d'une hypotonie lorsque celle-ci est majeure.

L'évaluation des capacités intellectuelles n'a pas pu être réalisée car les patients n'ont pas été suffisamment vigiles durant leur courte période de vie.

Sur le plan respiratoire, les deux nouveaux-nés présentent les caractéristiques suivantes :

- ils sont dépendants de la ventilation mécanique,
- les tentatives d'extubation sont des échecs avec apparition d'une asphyxie brutale et immédiate,
- les épisodes de désaturations associées à des bradycardies sont fréquents,
- il existe une hypersécrétion bronchique et trachéale responsable d'atélectasie récidivante et de surinfections bronchiques.

Sur le plan cardiaque, on retrouve en points communs :

- un souffle systolique transitoire à l'auscultation,
- un état hémodynamique instable initialement avec des signes d'état de choc.

Sur le plan digestif, les nouveaux-nés ne présentent aucun problème particulier.

Sur le plan morphologique, une dysmorphie modérée du visage est notée, avec pour l'enfant de Y., une déformation des pavillons de l'oreille, et pour l'enfant de N., un palais ogival et un petit menton pointu. Le nouveau-né de Y. a un aspect longiligne, avec des doigts fins et de longs pieds, probablement en rapport avec une amyotrophie musculaire associée à une grande taille (supérieur au 90^{ème} percentile). En revanche, ces enfants sont hypotrophes avec un poids de naissance au 10^e percentile.

Sur le plan urogénital, les nouveaux-nés sont de sexe masculin avec des organes génitaux normalement développés pour le bébé de la maman N. Une ectopie testiculaire bilatérale chez le bébé de la maman Y. est retrouvée, mais cette constatation est fréquente en cas de prématurité.

4.3.4. Les examens complémentaires

Chez ces enfants, il n'existe pas d'infection materno-fœtale, pouvant expliquer le tableau neurologique sévère (hémocultures négatives, dosages de la CRP négatifs, taux de GB non élevés, taux de plaquettes normales, fibrinogène normal et liquide amniotique clair). Seule une hypoglycémie à 2,22 mmol/L a été notée chez le bébé de Y. qui s'est rapidement corrigée après supplémentation glucidique.

Les deux nouveaux-nés ont manifesté des signes de souffrance fœtale aiguë per-partum. La biologie du bébé de Y. témoigne d'une souffrance fœtale plus importante avec une acidose métabolique marquée (lactates à 4,6 mmol/L et un pH à 7,05).

Dans les deux cas, l'échographie cardiaque, l'échographie trans-fontanelle, l'échographie abdominale, l'électro-encéphalogramme et la radio pulmonaire dans le cadre d'un bilan de polymalformation n'ont pas permis de mettre en évidence des anomalies majeures pouvant orienter notre diagnostic vers un syndrome précis. La radiographie pulmonaire montre des côtes fines horizontales qui est un signe radiologique retrouvé dans les myopathies.

Seule l'échographie cardiaque du nouveau-né de N. retrouve un shunt droit /gauche et gauche/droit par persistance du foramen ovale, qui peut s'expliquer avec le terme et la précocité de l'examen à H72. Ce dernier est donc tout à fait bénin. Il faut savoir que la persistance du foramen ovale en période néonatale est retrouvée chez environ 30% des nouveaux-nés. Celui-ci est associé à une minime fuite tricuspидienne faisant évoquer une possible maladie d'Ebstein (cardiopathie congénitale rare se manifestant par une insuffisance tricuspide, des troubles du rythme et parfois une cyanose, touchant 1 à 2 enfants pour 100 000 naissances).

Les deux caryotypes sont normaux 46 XY.

La recherche de syndrome de Prader Willi et de dystrophie myotonique de Steinert est négative.

Le syndrome de Werdnig Hoffmann a été éliminé uniquement chez le bébé de N. et nous avons considéré que celui-ci devait être aussi négatif chez le bébé de Y., puisqu'il présentait une symptomatologie similaire. De plus, la quantité de matériel génétique conservé était limitée vu le décès précoce de l'enfant : nous avons alors préféré cibler nos demandes d'examens à visée étiologique.

Malheureusement, les nouveaux-nés sont décédés avant d'avoir eu un électromyogramme et l'examen clé du diagnostic final de myopathie myotubulaire liée à l'X : la biopsie musculaire.

4.3.5. L'évolution

L'issue a été fatale en période néonatale avec, dans les deux cas, une défaillance de la fonction respiratoire, des épisodes d'apnée associés à des bradycardies mal tolérées et une

augmentation progressive des besoins ventilatoires, malgré une évolution pondérale harmonieuse.

4.4. Suite de la réflexion

Au total, nous nous sommes retrouvés face à deux décès en période néonatale, de nouveaux-nés cousins germains, avec un tableau d'hypotonie majeure généralisée. Aucun antécédent, personnel ou familial, n'avait été signalé par Y. et N. Aucun élément de l'histoire néonatale ne pouvait expliquer ce tableau persistant de dépendance respiratoire et alimentaire.

Plusieurs hypothèses s'offraient à nous :

- une pathologie neuro-musculaire était la cause la plus probable, en raison d'une diminution de la force musculaire, d'une vigilance que l'on pouvait supposer normale face à un EEG normal, d'une hypotonie globale, d'une amyotrophie et des ROT non retrouvés,
- une encéphalopathie congénitale ou un trouble isolé du tonus,
- les examens complémentaires avaient éliminé une infection materno-foetale, mais il restait à rechercher une pathologie virale, ce qui n'a pas été réalisée,
- une encéphalopathie aiguë périnatale.

Il était très difficile de répondre à la question : l'hypotonie était-elle d'origine centrale ou périphérique ?, car :

- l'examen clinique et le contexte ne permettent pas de différencier un tableau « myogène » d'un tableau « neurogène » au cours de la période néonatale,
- l'électromyogramme n'a pas été réalisé, mais il est rarement informatif pendant cette période, car la réalisation et l'interprétation sont difficiles. Les enzymes musculaires ne sont augmentées qu'en cas de nécrose musculaire ; or, les myopathies néonatales de révélation précoce sont rarement très nécrosantes et la proximité de l'accouchement perturbe l'analyse des enzymes musculaires.

Il restait donc un diagnostic à rechercher, celui de **la myopathie myotubulaire liée à l'X**, paraissant le plus probable face à :

- une hypotonie généralisée néonatale
- un phénotype gravissime entraînant un décès précoce
- une pathologie congénitale ne touchant que les garçons et donc liée à l'X.

Quelques mois après la mort du bébé de Y., nous apprenons que N. attend son 4^{ème} enfant. Le sexe masculin du foetus est confirmé par un caryotype 46 XY sur le liquide amniotique de l'amniocentèse, réalisée en raison d'une nuque épaisse sur l'échographie morphologique. Il était donc urgent d'obtenir un diagnostic.

Une demande d'étude du gène de la myopathie myotubulaire liée à l'X auprès du laboratoire de diagnostic génétique de Strasbourg a été faite sur l'ADN des cellules du foetus contenu dans le liquide amniotique de la grossesse de N. de 2003 conservé par le laboratoire.

Entre temps, nous avons rencontré le Dr Clarisse Baumann, docteur en génétique de l'Hôpital pour Enfants Robert Debré, en février 2006, qui nous a confortés dans cette hypothèse. Le Dr Baumann nous conseille alors de réaliser, en cas de négativité de la recherche, un prélèvement des deux mamans et une étude des microsites de l'X. En mars 2006, les résultats de l'étude nous parviennent. La recherche de myopathie myotubulaire liée à l'X, réalisée sur les cellules de l'enfant de N., décédé en 2003, met en évidence la mutation c.1261-10A>G sur l'exon 12 du gène MTM1, qui conduit à la création d'un site de splice et à l'insertion en phase de 3 acides aminés (AA) : FIQ en position 420-421. La même mutation a été retrouvée sur l'ADN de N. Celle-ci est donc conductrice de la maladie.

L'analyse a ensuite été étendue à l'ADN des cellules du bébé de Y. à partir du liquide amniotique de la grossesse de 2005. Cette fois-ci, l'étude est ciblée sur l'exon 12. Cette dernière retrouve la même mutation mise en évidence chez son cousin germain et sa tante. Sa mère est donc conductrice obligatoire de la maladie. Un diagnostic prénatal peut lui être aussi proposé pour une prochaine grossesse.

Dès réception de ces résultats, les cellules du foetus de N., prélevées lors de l'amniocentèse de la grossesse en cours, ont été analysées de manière à obtenir un diagnostic prénatal. N., conductrice obligatoire de la maladie, avait 1 risque sur 2 de transmettre la maladie à son fils. Une interruption médicale de grossesse aurait pu lui être proposée, mais

heureusement l'enfant n'était pas porteur de la mutation sur la séquence de l'exon 12 du gène MTM1 analysée.

4.5. Difficultés rencontrées :

Les premières difficultés ont débuté avec Y. en 2005. En effet, après la naissance de son enfant, toute l'équipe de réanimation néonatale s'est tournée vers elle pour essayer d'obtenir de plus amples informations. Celle-ci a déclaré n'avoir aucun antécédent familial touchant les bébés à leur naissance. Ceci a retardé les examens complémentaires essentiels comme l'électromyogramme ou la biopsie musculaire qui auraient pu être faits d'emblée.

Après une longue discussion, Y. nous informe, enfin, de sa parenté avec N. qui avait perdu un fils deux ans plus tôt dans les mêmes conditions. Nous avons comparé les deux tableaux cliniques, qui étaient effectivement similaires. Malheureusement, à la suite d'une erreur d'archivage, le dossier obstétrical de la maman N. n'a pas pu être retrouvé malgré nos recherches.

Par la suite, nous avons voulu réunir les deux sœurs de manière à leur expliquer la situation. Il nous a été très difficile de les voir, car nous voulions aussi respecter le deuil de Y. qui préférerait accepter la situation et ne plus en reparler. Quelques mois plus tard, nous apprenons que N. est enceinte mais le sexe de l'enfant à venir encore indéterminé : il devenait donc urgent de les réunir. L'enjeu vital, eu égard la grossesse en cours de N., leur a été expliqué de manière à proposer un diagnostic anté-natal le plus précocement possible. C'est lors de cet entretien qu'elles nous informent avoir une notion de fausse-couche chez leur mère. Elles écoutent nos explications et nous promettent de réfléchir à la situation et d'en parler à leurs maris et leur mère de manière à avoir leurs accords.

Une fois le diagnostic de myopathie myotubulaire liée à l'X étant affirmé, nous avons donc aussitôt fait une recherche de mutation sur les cellules fœtales, de la grossesse en cours de N., obtenues par l'amniocentèse.

Nous n'avons plus revu Y. qui est partie dans l'île de Rimatara. Nous avons heureusement réussi à garder des contacts avec N., en raison du suivi de sa grossesse. Malgré

nos efforts réitérés, celle-ci a évité l'équipe de néonatalogie, en ne se présentant pas aux convocations, jusqu'à l'annonce du diagnostic prénatal. Cette dernière avouera qu'elle ne désirait pas voir les pédiatres lui rappelant sans cesse son immense douleur du deuil vécu en 2003. Elle préférait l'ignorance feinte. Nous lui expliquons qu'elle peut être rassurée et que son enfant ira bien car il n'est pas porteur du gène défectueux. Nous lui expliquons également le mode de transmission de la maladie et insistons sur la réalisation d'un arbre généalogique de sa famille. Celui-ci est plutôt restreint car la patiente se renferme sur son silence malgré nos informations concernant le secret médical. Nous apprendrons seulement que sa mère a plusieurs sœurs. Nous l'informons que ses cousines germaines sont possiblement porteuses de la maladie et qu'il est important qu'elle-même les informe à son tour pour leur future grossesse. Ces dernières auraient accouché de nouveaux-nés de sexe féminin et masculin, en bonne santé. L'arbre généalogique n'a pas pu être reconstitué, à ce moment-là, en raison du départ inopiné de N. dans l'île de Rimatara.

CHAPITRE 3 :
DISCUSSION

1. Rappels : la myogenèse et la fibre musculaire normale (45)

1.1. La myogenèse

Le muscle se forme à partir du 3^{ème} feuillet embryonnaire appelé le mésoblaste. Celui-ci se met en place pendant la 2^{ème} semaine du développement embryonnaire.

Pendant cette période, l'évolution du disque embryonnaire se fait en 3 étapes :

- du 15^{ème} au 17^{ème} jour, mise en place du mésoblaste (Figures 3 et 4)
- du 17^{ème} au 19^{ème} jour, mise en place de la corde dorsale
- du 19^{ème} au 21^{ème} jour, différenciation de la plaque neurale avec formation de la gouttière neurale d'une part et le mésoblaste d'autre part (figure 5).

Figure 3 : Disque embryonnaire du 15^e au 17^e jour (45)

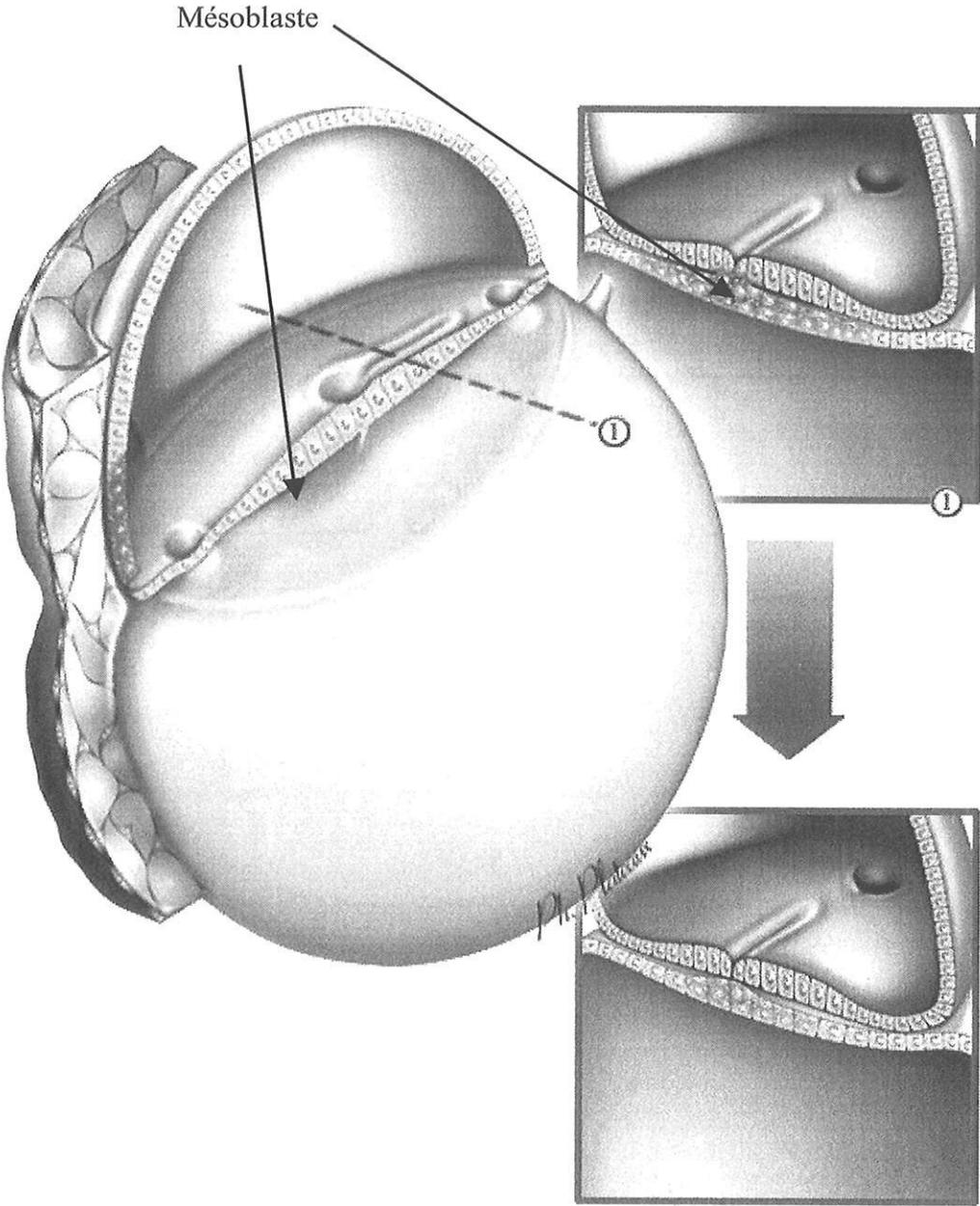
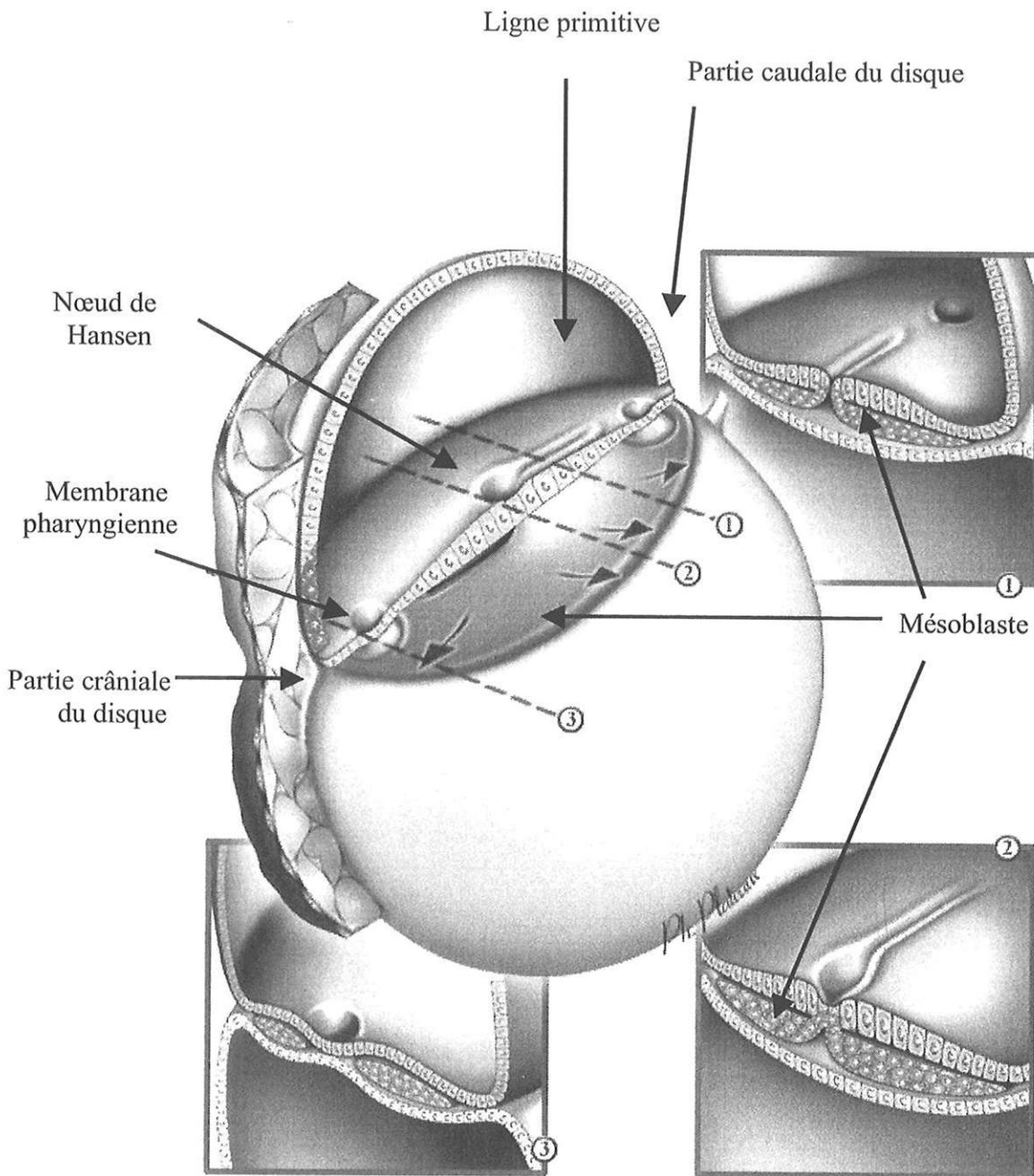


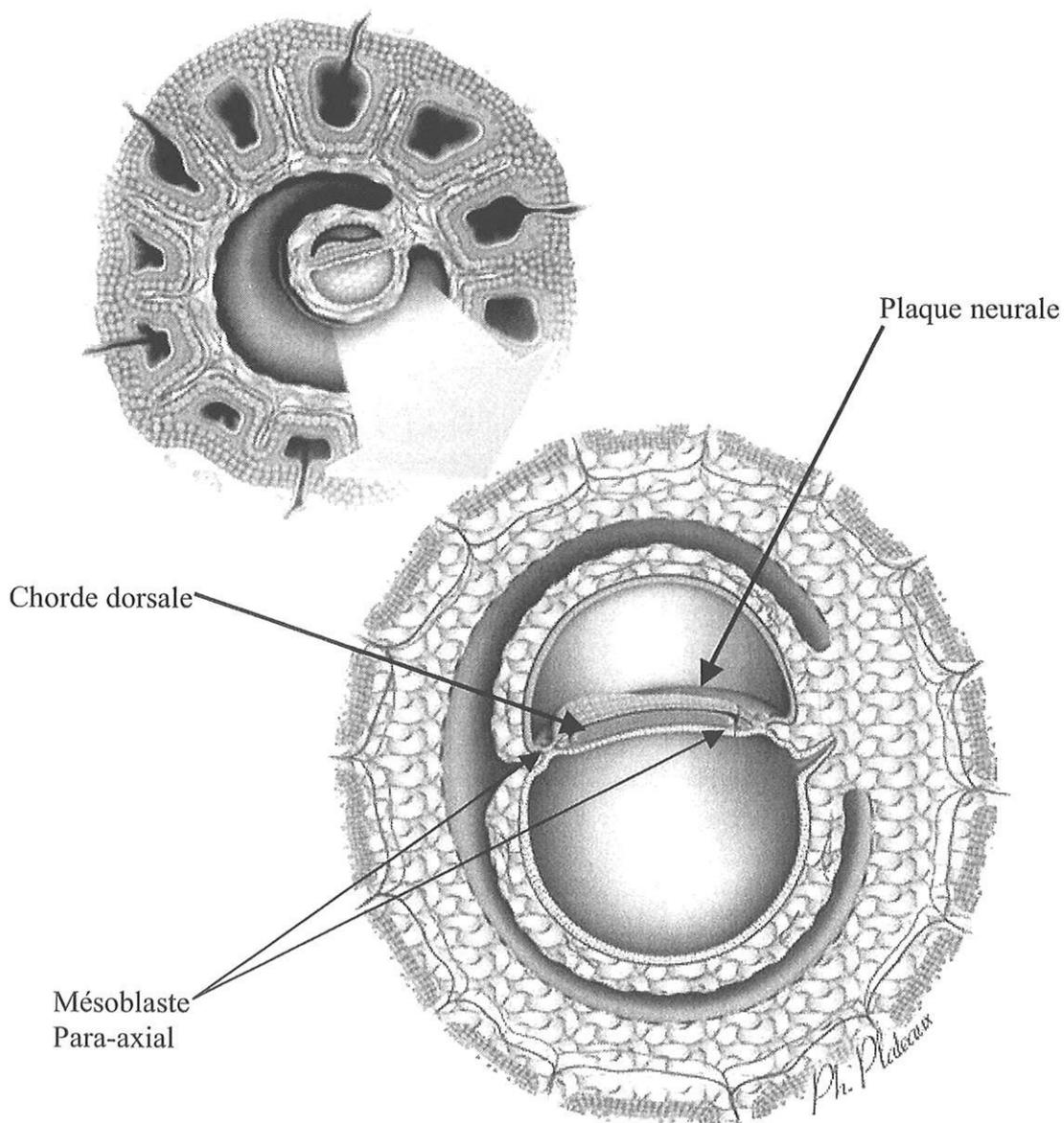
Figure 4 : Disque embryonnaire (45)



Dans la partie crâniale, la ligne primitive n'atteint pas le bord du disque embryonnaire : elle s'arrête en un point particulier, le noeud de Hansen, à partir duquel les cellules de la ligne primitive vont s'invaginer en direction latéro-crâniale.

Le mésoblaste se constitue également dans la partie crâniale du disque embryonnaire sauf dans une zone d'accolement entre l'ectoderme et l'endoderme, appelée la membrane pharyngienne et située sur l'axe médian à l'extrémité céphalique du disque embryonnaire. Quelques cellules du mésoblaste migrent en avant de la membrane pharyngienne et participeront à la formation de la zone cardiogène à partir de la 4^{ème} semaine de l'embryogenèse.

Figure 5 : Disque embryonnaire en coupe sagittale au 19^{ème} jour (45)



L'ensemble du squelette, de l'appareil locomoteur et des parois va se constituer à partir des somites qui sont les dérivés du mésoblaste para-axial au cours de la 3^{ème} semaine du développement.

Les éléments du mésoblaste para-axial se répartissent de façon symétrique de chaque côté de la corde dorsale et se regroupent en amas au niveau de chaque métamère constitué de 5 à 7 paires de somites (figure 6).

Au cours de la 4^{ème} semaine, le phénomène de métamérisation se poursuit et concerne également les structures voisines des somites représentant environ 30 paires de somites.

Très rapidement après son individualisation, chaque somite se différencie en deux contingents cellulaires :

- le sclérotome (figure 7): dans la région médio-ventrale, les cellules se regroupent pour former le sclérotome qui constitue le tissu conjonctif jeune et se différencie en fibroblastes, chondroblastes et ostéoblastes. Ces cellules migrent pour se répartir autour de la corde neurale.
- le dermo-myotome (figure 8)

Après la migration des cellules du sclérotome, les somites restantes constituent le dermo-myotome fait de 2 zones séparées par le myocèle :

- zone interne = le myotome, constitué de cellules avec un aspect fusiforme qui deviendront les cellules musculaires souches appelées myoblastes.
- zone externe = le dermatome, au contact de l'ectoderme et qui formera le tissu cellulaire sous-cutané.

Figure 6 : Disque embryonnaire à la 3^{ème} semaine (45)

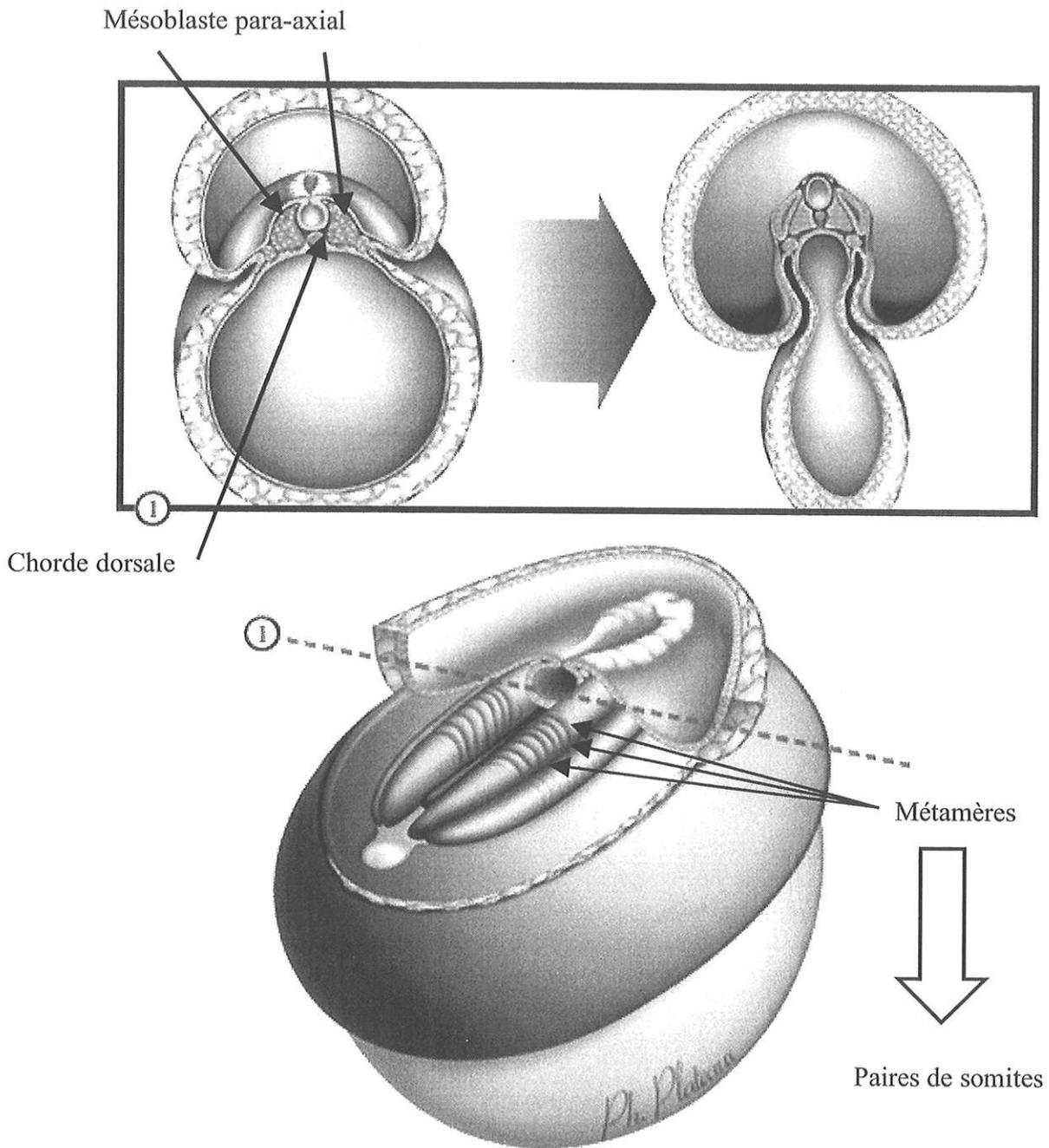


Figure 7 : Le sclérotome (45)

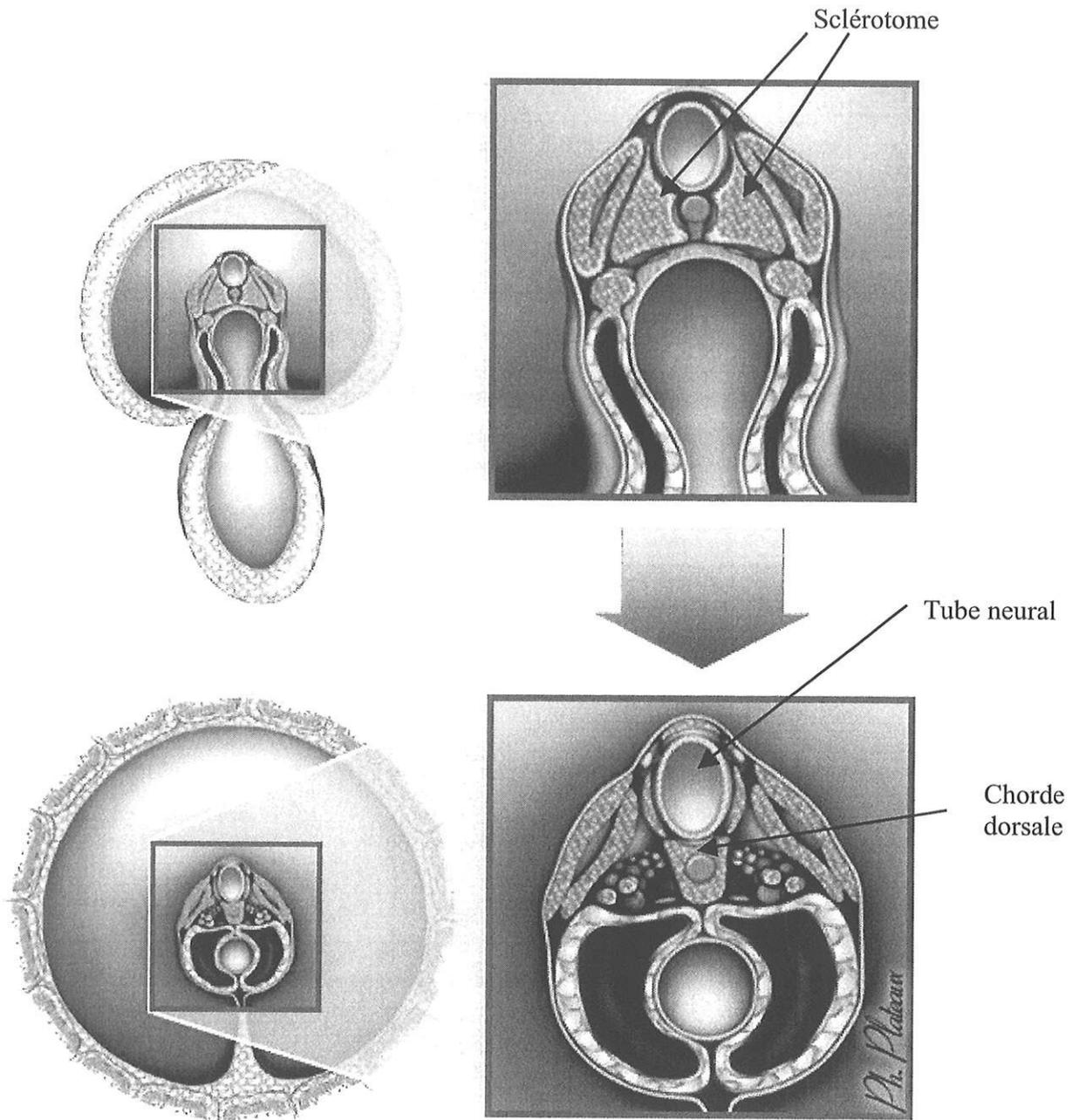
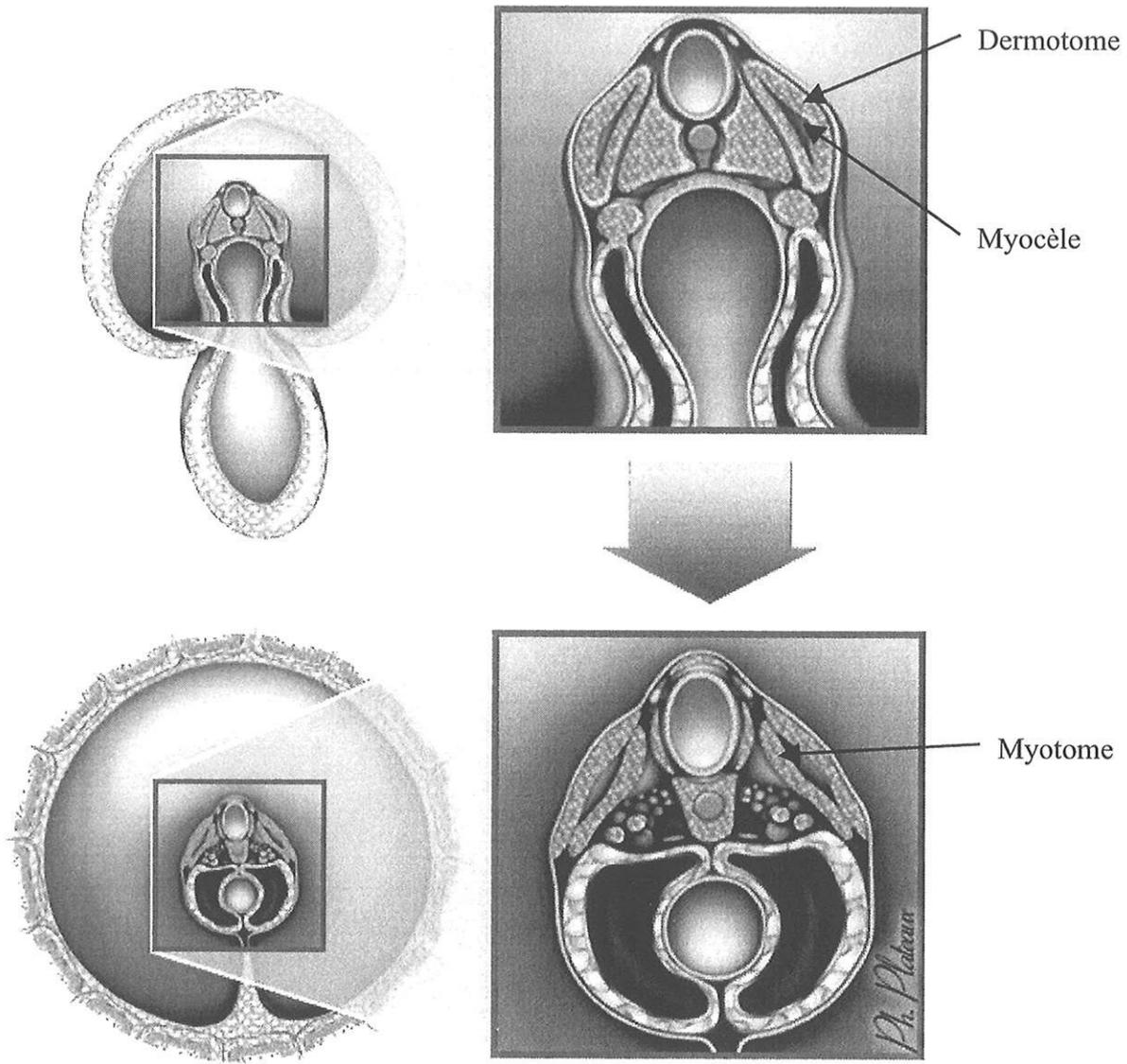


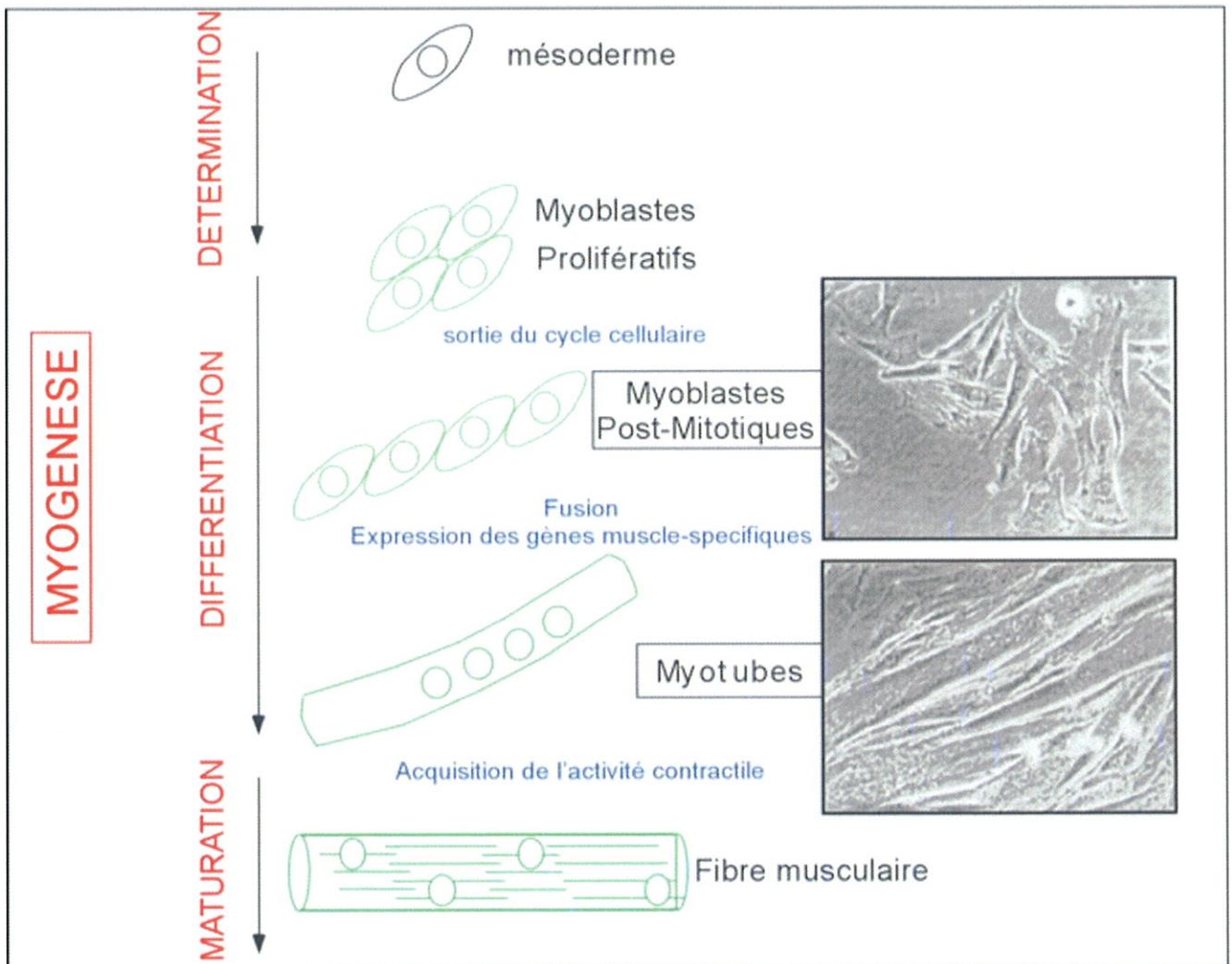
Figure 8 : Formation du dermo-myotome (45)



Chaque myotome va se diviser, en fonction de sa région, en groupe musculaire et sera réparti à l'ensemble du corps.

Les myoblastes à partir du myotome prolifèrent jusqu'à ce qu'ils reçoivent les signaux induisant leur différenciation pour donner naissance aux myoblastes post-mitotiques. À ce stade, ces derniers sortent du cycle cellulaire, fusionnent et se différencient en myotubes. Au cours d'une dernière étape dite de maturation, les myotubes acquièrent des propriétés contractiles caractéristiques de la fibre musculaire (figure 9).

Figure 9 : La myogenèse (50)

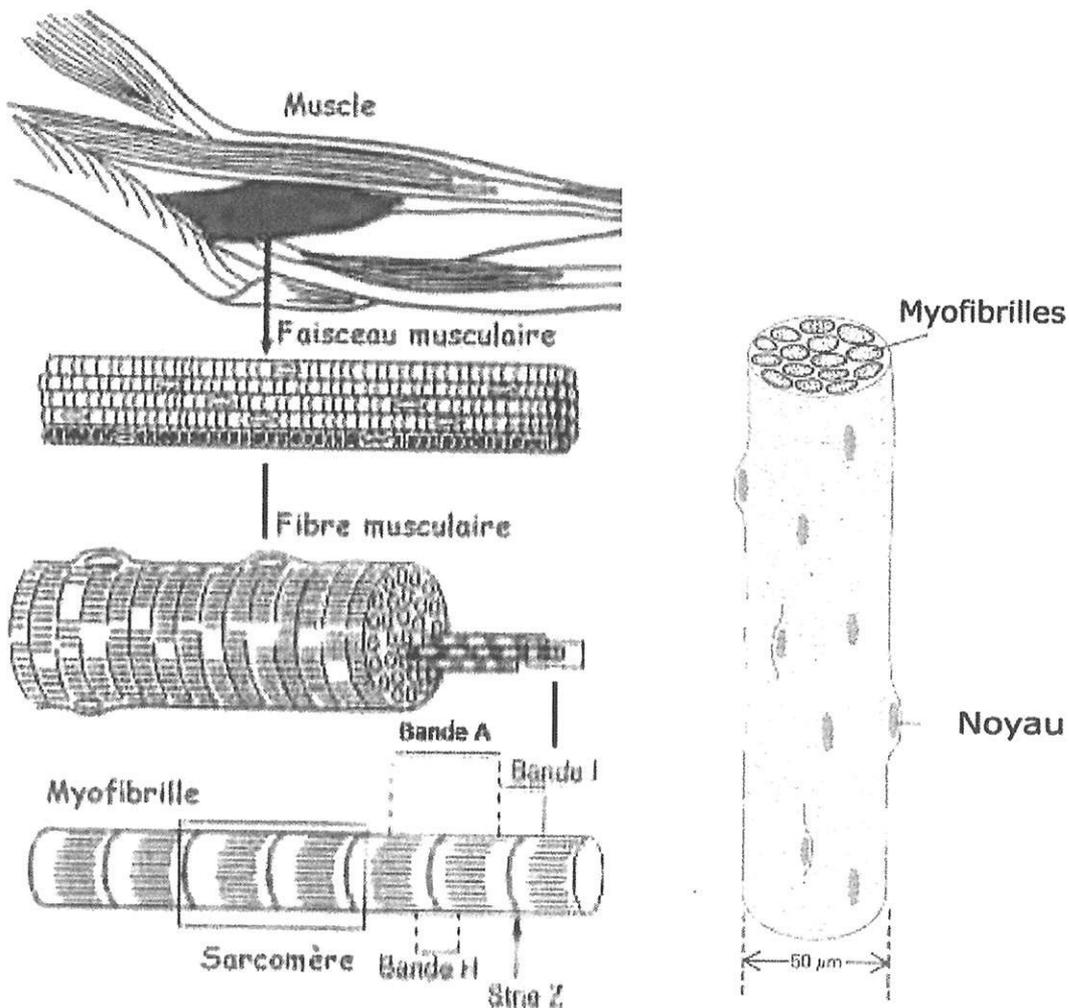


1.2. La fibre musculaire normale:

Le muscle strié squelettique est un organe effecteur de la motricité somatique, qui regroupe les fonctions permettant à un organisme de se déplacer ou d'interagir avec son milieu en mobilisant les pièces de son squelette.

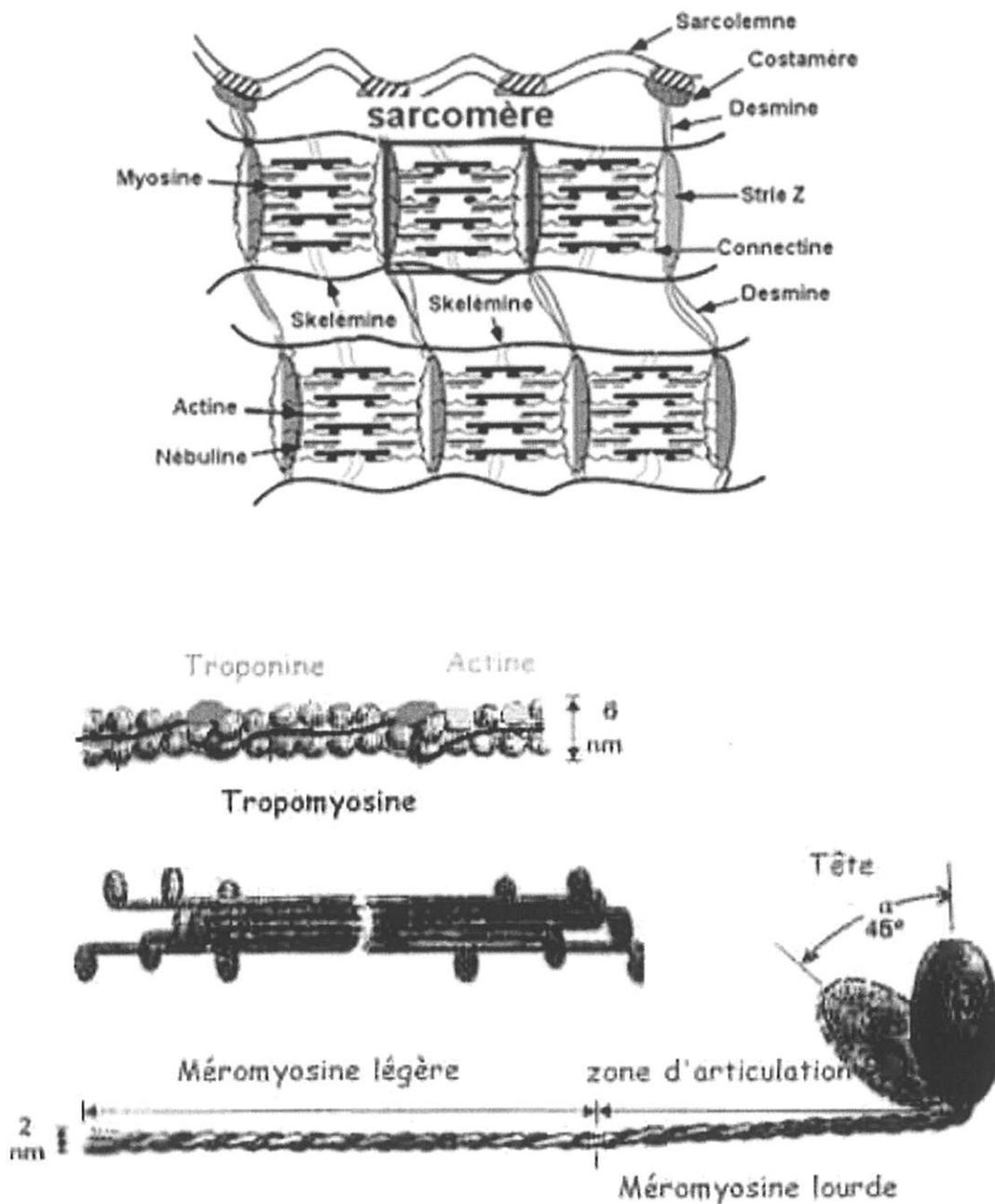
Le muscle est constitué de quelques dizaines à quelques milliers de fibres musculaires, de 10 à 100 μm de diamètre et plusieurs centimètres de longs regroupées en faisceaux. Les fibres musculaires se terminent à leurs extrémités par des filaments de collagène, qui, regroupés, forment les tendons et assurent la fixation du muscle sur ses points d'insertion (Figure 10).

Figure 10 : Du muscle à la fibre musculaire (46)



Une fibre musculaire est un ensemble de cellules dont le cytoplasme a fusionné (syncytium). De nombreux noyaux de ces cellules sont situés à la périphérie du cytoplasme (sarcoplasme) juste sous la membrane cellulaire (sarcolemne).

Figure 11 : Structure de la fibre musculaire (46 ; 47)



La fibre musculaire qui transforme l'énergie chimique de l'adénosine triphosphatase (ATP, produit du métabolisme cellulaire des nutriments) en énergie mécanique (et en chaleur), renferme, dans son sarcoplasme, des protéines contractiles (actine et myosine) et des protéines régulant la contraction musculaire (tropomyosine et troponine), ensemble de protéines formant les myofibrilles.

Il existe deux types de fibres musculaires dont les différences sont résumées dans le tableau suivant.

Figure 12 : Tableau comparatif des deux types de fibres musculaires (46)

PROPRIÉTÉS DES DEUX TYPES D'UNITÉ	UNITÉ DE TYPE I Petite Unité Lente	UNITÉ DE TYPE II Grande Unité Rapide
ATPase myofibrillaire	activité faible	activité élevée
Enzymes oxydatifs	activité élevée	activité faible
Capillaires	très nombreux	très peu nombreux
Myoglobine	++++	+
Mitochondries	++++	+
Glycogène	+	++++
Temps de contraction	long (> 75 msec)	court (< 50 msec)
Tension tétanique maximale	faible : petite unité	élevée : grande unité
Sensibilité à la fatigue	très résistante (> 60 min)	très fatigable (2 - 3 min)
Motoneurone	petit motoneurone	grand motoneurone
Axone	petit diamètre	grand diamètre
Vitesse de conduction	lente	rapide
MUSCLES	AXIAUX (tronc – cou)	DISTAUX (doigts ..)
MOTRICITÉ	STATIQUE POSTURALE	CINÉTIQUE MOUVEMENTS RAPIDES

Pour se contracter longtemps, sans fatigue, l'unité motrice des fibres de type 1 doit pouvoir reconstituer facilement l'énergie sous forme d'ATP. L'environnement doit donc être riche en oxygène (nombreux capillaires) et les enzymes oxydatifs doivent être nombreux. Aux faibles efforts de contraction, seules les unités de type I sont mises en jeu. Les capillaires intramusculaires ne sont pas collabés. Le système peut fonctionner en aérobie. Un tel type d'effort peut et doit souvent être maintenu longtemps. Il doit être réalisé par des unités très résistantes à la fatigue. Les petites unités motrices (petits motoneurones, fibres lentes oxydatives, résistantes à la fatigue) recrutées pour des niveaux d'excitation synaptique faible, ont une activité tonique quasi permanente (motricité statique posturale).

Pour se contracter vite, avec force, les fibres contractiles de type 2 doivent disposer de beaucoup d'énergie, libérée par l'hydrolyse de l'ATP (activité ATPasique élevée), l'action enzymatique étant le facteur déterminant de la vitesse de la contraction musculaire. Les contractions fortes ne peuvent pas être maintenues longtemps (unités très fatigables). Les capillaires sont collabés. Le système ne peut fonctionner qu'en anaérobie (peu de capillaires et peu d'enzymes oxydatifs). À l'opposé, le recrutement des grandes unités motrices n'intervient que quand la volée excitatrice est importante : ces unités motrices ont une activité phasique, liée à des mouvements rapides de grande amplitude (motricité cinétique).

2. La myopathie myotubulaire liée à l'X (XMTM)

2.1. Définition et épidémiologie

La myopathie myotubulaire liée à l'X est une myopathie congénitale de transmission récessive liée au chromosome X, décrite pour la première fois en 1969 par le Dr Van Wijngaarden. Celui-ci décrit le premier cas d'une forme de myopathie héréditaire de transmission récessive liée à l'X, caractérisée sur le plan histologique musculaire par la présence de noyaux en position centrale et d'aspect similaire au myotube fœtal (3; 42).

Le diagnostic est orienté par recherche d'anomalies anatomopathologiques sur une biopsie musculaire, puis est confirmé par la recherche d'une mutation sur le gène MTM1 par

biologie moléculaire. Le gène MTM1 est situé dans la région Xq28, c'est-à-dire au niveau de la 8^e bande de la région 2 du bras long du chromosome X. La première mutation a été identifiée en 1996 (6).

La myopathie myotubulaire liée à l'X a longtemps été confondue avec la myopathie centronucléaire, mais l'évolution des analyses histologiques et l'avènement de la microscopie électronique et des analyses immuno-histochimiques ont permis de différencier ces deux pathologies.

La prévalence de la XMTM est de 1 garçon pour 50 000 naissances. À ce jour, aucune étude n'a permis de mettre en évidence une prévalence ethnique ou géographique (33). Quelques cas rares ont été décrits de femmes symptomatiques en rapport avec une anomalie de l'inactivation de l'X.

Le pronostic est sévère, avec des formes létales en période néonatale, et un décès fréquent avant l'âge de 1 an. Cependant, des symptomatologies moins sévères ont été décrites : il existe même un cas rapporté en 2004 chez un homme de 67 ans (10 ; 38). La survie moyenne globale est de 29 mois (33). La cause du décès est le plus souvent secondaire à l'atteinte respiratoire. Le risque de décès à 18 mois est de 46 % alors que celui de la maladie de Steinert est de 25% au même âge (33).

2.2. Historique

Le terme de myopathie congénitale a été décrit par Shy et Magee en 1956, pour désigner une myopathie découverte dans l'enfance, d'évolution lente et non dystrophique, caractérisée par une anomalie morphologique des fibres musculaires (34). Cette appellation différencie cette nouvelle entité des dystrophies musculaires (de type Duchenne, Becker, myopathies des ceintures ou Steinert) et des atrophies neurogènes. Très rapidement, c'est à partir des descriptions neuropathologiques que sont individualisées les différentes expressions de ces maladies, certaines à partir de quelques cas dans un petit nombre de familles.

En 1968, une expérience étudie sur des rats la maturation des fibres musculaires après dénervation (27). Des biopsies musculaires sont réalisées en période post-natale et à 21 jours de vie, puis analysées. On remarque qu'à la naissance la majorité des fibres musculaires sont au stade de myotubes aussi bien chez le rat normal que chez celui ayant subi une dénervation. Au 21^e jour, tous les myotubes sont développés et sont bien différenciés chez le rat normal. En revanche, en cas de dénervation sciatique, ce processus de maturation est sévèrement altéré et entraîne une persistance des myotubes. Ceci suggère, qu'en période néonatale, il existe un processus neuronal qui influence la maturation des fibres musculaires. L'hypothèse d'un rôle neurogène est lancée, pour expliquer le mécanisme de la persistance de myotubes fœtaux en dehors de la période néonatale, dans la myopathie myotubulaire liée à l'X.

Historiquement, c'est à partir des premiers cas de XMTM décrits chez des patients de sexe féminin présentant des signes de maladies neuromusculaires, que l'on a abouti à une meilleure compréhension de cette pathologie. En 1969, Campbell et al. rapportent le cas d'un bébé de sexe féminin décédé à l'âge de 27 mois d'une surinfection bronchique, dans un contexte d'hypotonie sévère généralisée, une atrophie musculaire et une faiblesse musculaire importante (9). Ces anomalies cliniques rappellent celles décrites chez les patients porteurs de la myopathie myotubulaire ou centro-nucléaire. La biopsie musculaire, réalisée chez cette enfant à 19 mois sur le quadriceps, montre en microscopie électronique 95% de fibres musculaires anormalement petites, dont 85% avec un nucléus central entouré d'une zone sarcoplasmique ; 5% de ces fibres sont anormalement grosses et de type 2. Ces anomalies retrouvées différencient, à l'époque, cette maladie de la myopathie centronucléaire et de la dystrophie musculaire. Le terme de « myopathie péri-centronucléaire » apparaît, et par la suite la dénomination de « myopathie myotubulaire » deviendra officielle. En 1970, Karpati et al. décrivent les cas d'une mère de 37 ans et de sa fille de 11 ans (24). La mère et la fille présentent des symptômes de maladie neuromusculaire familiale, avec pour la mère la présence de signes progressifs de myopathie depuis l'enfance, et pour la fille une hypotrophie et une diminution de la force des muscles proximaux. Les biopsies musculaires des deux patientes révèlent une prédominance des fibres de type 1 avec un nucléus central. Chez la mère, un tiers des fibres musculaires est hypertrophié. L'hypothèse d'une myopathie myotubulaire ou centronucléaire est alors discutée.

Des années 1970 à 1990, des cas de patients de sexe masculin, porteurs de signes de myopathie transmise par la mère, et dont l'analyse anatomo-pathologique est très proche de la myopathie centronucléaire, sont décrits.

C'est à partir des années 90, avec l'ère de la génétique, que l'on détermine avec précision le gène porteur de la mutation.

2.3. Génétique

2.3.1. Historique

En 1990, le gène MTM est localisé par analyse de liaison et traçage de délétion dans la région Xq28 par Thomas et al. (7 ; 19 ; 21 ; 34 ; 29). La rareté de la maladie, sa létalité précoce, et la sporadicité de la majorité des cas diagnostiqués ont rendu difficile la réalisation d'une cartographie plus précise. Toutefois, en 1993, la région candidate est réduite à 8 mégabases (19). La description par Nivelon et al. du cas d'une jeune femme, avec une forme modérée de la myopathie myotubulaire, fut un événement déterminant pour réduire la région candidate à 600 Kilobases (Kb) : par comparaison des bases de données de liaison, analyse de la délétion, puis clonage positionnel par Dahl et Hu (41).

La cartographie physique et transcriptionnelle est alors entreprise par Laporte et Mendel en collaboration avec l'équipe d'A.Poustka (41): grâce à deux patients présentant des délétions partiellement recouvrantes et impliquant le gène MTM1 et le gène Cxorf6, ils définissent une région candidate de 280 Kb. Cette région a été ensuite réduite à 90 Kb, taille finale du gène impliqué, à partir d'un patient qui avait une délétion complète du gène MTM1 et une fusion Cxorf6-MTM1 (41).

2.3.2. Mode de transmission génétique

La myopathie myotubulaire a plusieurs modes de transmission génétique:

- récessif lié à l'X
- autosomique dominant
- autosomique récessif

Le mode de transmission le plus fréquent est le mode récessif lié à l'X. Sa fréquence est estimée à environ 80% des cas. Il touche les nouveaux-nés de sexe masculin et la transmission se fait par la mère. Cette dernière a un risque sur deux de transmettre la maladie à son fils, qui sera obligatoirement symptomatique et un risque sur deux de donner naissance à une fille porteuse du gène défectueux, qui sera donc conductrice à son tour de la maladie. De nombreuses mutations ont été décrites pour ce mode de transmission (6).

Dans le cas d'une anomalie de l'inactivation de l'X, les femmes porteuses de la mutation peuvent manifester certains signes cliniques. En effet, dans une cellule diploïde 46, XX, seul un chromosome X reste actif. Chez la femme, un mécanisme de compensation génétique propre au chromosome X aboutit à l'inactivation aléatoire de l'un de ses 2 chromosomes X dans chacune des cellules. C'est Lyon et al. qui, en 1961, formulent l'hypothèse d'un tel mécanisme appelé « lyonisation de l'X ». L'inactivation est initiée 14 jours après la fécondation et entraîne une mosaïque fonctionnelle : 50% des cellules expriment l'X maternel et 50% l'X paternel (44). En 2005, l'unité de génétique moléculaire murine a étudié le rôle des gènes Xic (X-inactivation centre) et Xist (X inactivation specific transcript) dans ce processus. De façon respective, ces deux gènes permettraient le comptage du nombre de chromosome X dans les cellules embryonnaires, puis assureraient l'inactivation du ou des chromosomes X supplémentaires, par transcription d'un ARN non codant qui vient contrôler l'X inactif (4). L'anomalie de l'inactivation de l'X peut être primaire ou secondaire. Dans le cas où elle est primaire, elle est d'origine génétique et serait liée à une mutation des gènes Xic et /ou Xist. Dans le cas d'une anomalie secondaire, on peut supposer que les deux chromosomes X sont porteurs d'une mutation. Dans le cas où un seul X est porteur d'une mutation, l'organisme préfère inactiver le chromosome malade par des mécanismes de reconnaissance, complexes et non clairement définis à ce jour. En cas de double mutation, l'organisme n'a pas le choix et doit sacrifier une mutation pour une autre, avec l'hypothèse que la mutation exprimée choisie serait la moins grave (23 ; 40).

Il est important de noter que les femmes sont rarement symptomatiques et que les signes cliniques qu'elles présentent sont plutôt discrets. En effet, même si l'enfant présente un phénotype grave, la mère a plutôt un phénotype bénin, ce qui laisse supposer l'idée d'une sélection cellulaire. Une étude sur les signes cliniques des femmes porteuses d'une mutation de la XMTM et d'une anomalie de l'inactivation de l'X est en cours (28). Le cas d'une femme asymptomatique porteuse d'une anomalie de l'inactivation de l'X a également été rapporté et renforce cette hypothèse (40).

Les modes de transmissions autosomiques dominante et récessive sont décrits, mais aucune mutation n'a été retrouvée à ce jour dans ce cadre génétique. Ce mode de transmission a été évoqué devant des formes cliniques et anatomopathologiques de myopathie myotubulaire sans mutation retrouvée sur le gène MTM1 (33).

Plusieurs cas ont également été rapportés de mutation de novo, appelée aussi le mosaïsme germinal (23). Ces mutations se produisent au niveau du chromosome X des cellules germinales. Elles sont évoquées lorsqu'une mutation est retrouvée chez un garçon ou une fille, mais pas chez la mère. Les mutations de novo sont en règle générale 4,5 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (28). Dans le cas de la myopathie myotubulaire liée à l'X, elles sont estimées à 17%. (28).

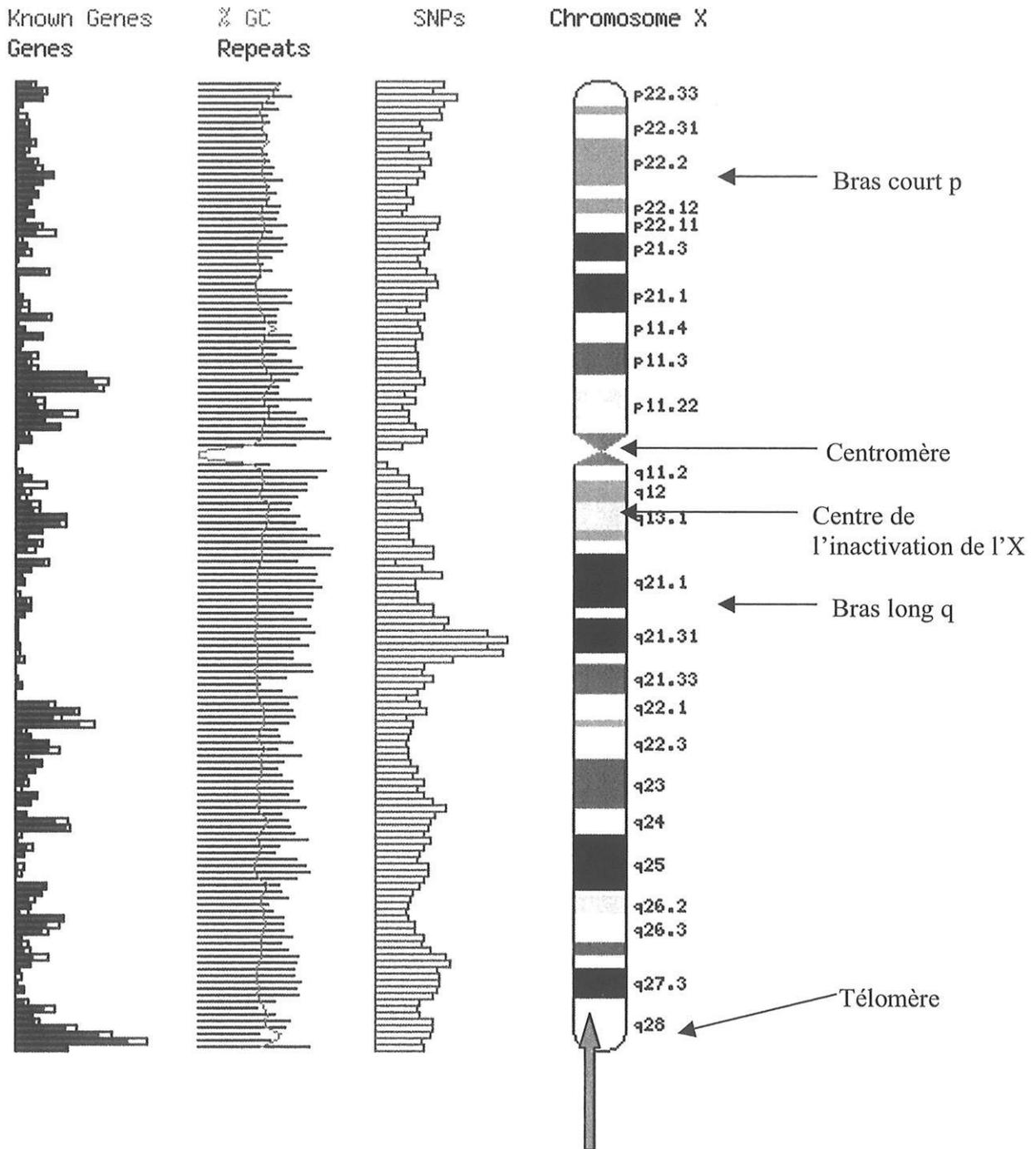
2.3.3. Les mutations

2.3.3.1. Localisations

Les mutations sont localisées sur le gène MTM1 qui mesure 90 Kb. Ce gène se situe dans la région Xq28 (figure 13) et contient 15 exons. L'exon 1 est non codant et contient la région promotrice du gène. L'exon 2 contient le codon « start » pour le démarrage de la transcription. Ce gène est exprimé de façon ubiquitaire et a un transcrit alternatif musculaire spécifique en utilisant un signal de polyadénylation différent. Il code pour une protéine de 603 acides aminés (AA) appelée la myotubularine, une tyrosine kinase hautement conservée au cours de l'évolution des espèces (19 ; 33 ; 38).

Au moins une dizaine de gènes est apparentée au gène humain MTM1 appelé MTMR. Par exemple, la mutation du gène MTMR 2 est responsable de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 4B conduisant à une neuropathie démyélinisante autosomique récessive (21).

Figure 13 : La région Xq28 (http://fr.wikipedia.org/wiki/Chromosome_X/)

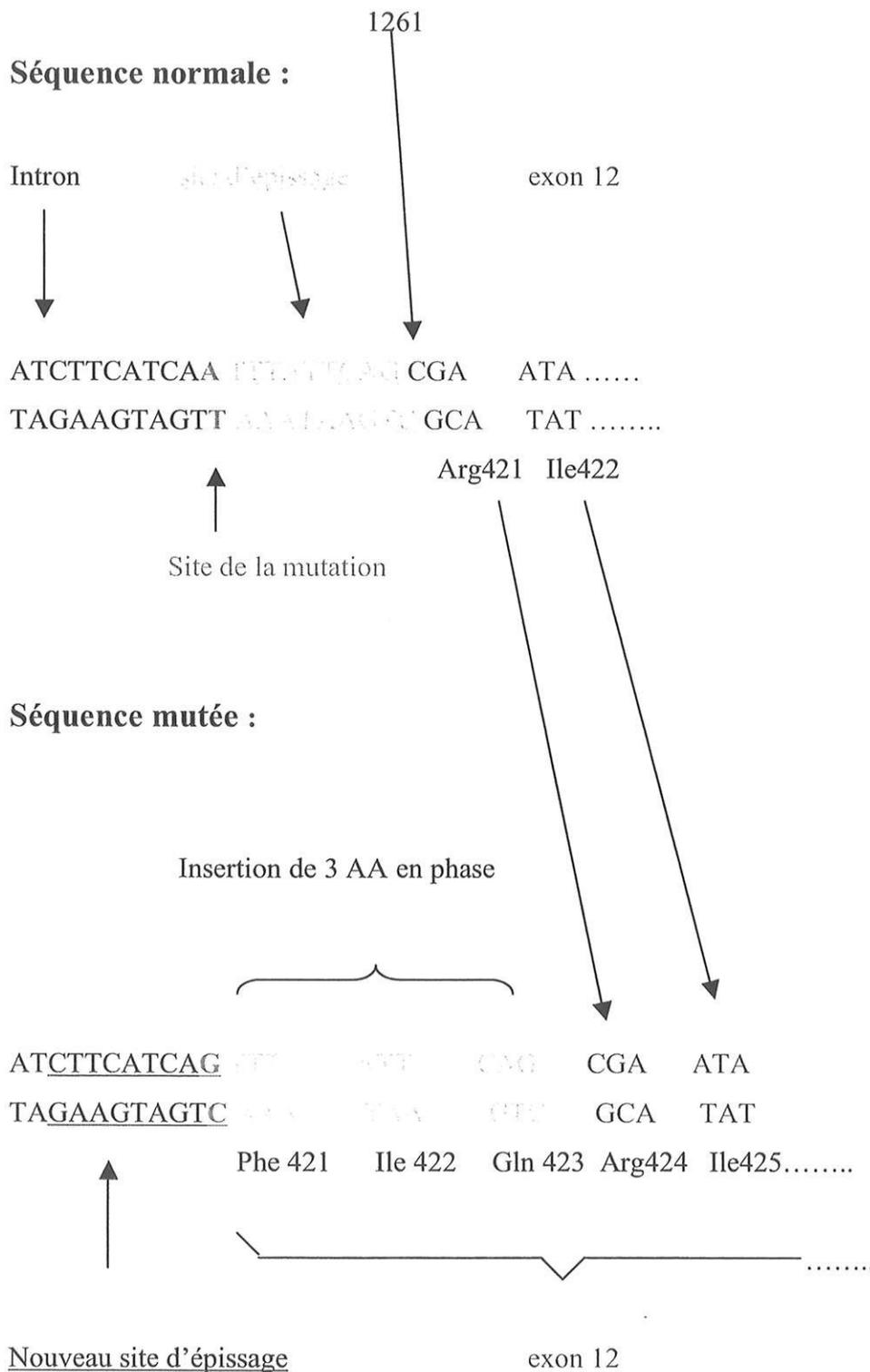


Région du gène MTM 1

2.3.3.2. La mutation c.1261-10A>G

Cette mutation, retrouvée dans nos observations, est la plus fréquente des mutations touchant le gène *MTM1*. Elle correspond au remplacement d'un acide aminé arginine par une guanine, en position 420 du gène, au début de l'exon 12. Un nouveau site d'épissage de 9 bases est créé, avant le site normal, ce qui aboutit à l'insertion en phase de 3 AA (FIQ pour phénylalanine, isoleucine et glutamine) (figure 14), qui est délétère au niveau de la protéine. On retrouve cette anomalie chez environ 7,3% des familles (6) et elle correspond toujours à un phénotype sévère de la maladie. On ne connaît pas le mécanisme de mutation à l'origine de cette récurrence.

Figure 14 : Mécanisme pathogénique de la mutation c.1261-10A>G (document personnel du Dr Biancalana, Laboratoire diagnostic génétique, Faculté de Médecine Strasbourg)



2.3.3.3. Les autres mutations

70 à 80% des mutations sont détectées par les techniques d'analyse du gène MTM1 en biologie moléculaire. Dans les autres cas, on suppose que ces mutations sont autosomiques ou non détectées par le protocole de séquençage courant, qui ne contrôle pas les régions promotrices ou non codantes du gène (23 ; 38 ; 39).

Seules les mutations portant sur le chromosome X ont été répertoriées et décrites. Elles sont mises à jour sur un site qui se rapporte aux bases de données de l'Autonarakis and the Nomenclature working group (66). À ce jour, 207 mutations différentes ont été décrites.

Parfois, un individu peut même être porteur de mutations multiples du gène MTM1 (39). Par exemple, le cas d'un garçon a été décrit avec une mutation sur l'exon 3, correspondant à une substitution C > T du nucléotide 163, présente chez la mère et une mutation de l'exon 6, correspondant à l'insertion A au niveau du nucléotide 440, qui n'a été retrouvée chez aucun des parents. Cette dernière mutation correspond donc à une mutation de novo.

Les mutations les plus fréquentes représentant 20% des mutations totales sont (6) :

- c.1261-10A>G précédemment décrite (7,3%)
- R241C sur l'exon 4 qui correspond à un phénotype variable (4%)
- c.141-144delAGAA sur l'exon 4 qui correspond à un phénotype sévère (4%)
- R37X (2,8%)
- R421Q (2,5%).

La récurrence de ces mutations est inexplicable à ce jour, mais l'on peut remarquer que ce sont pour la plupart des mutations CG en TG (41). De plus, il existe 5 mutations différentes portant sur l'intron 1, et après amplification de cet intron, on met en évidence une séquence répétitive instable qui pourrait expliquer la haute fréquence de délétion de cet intron (28).

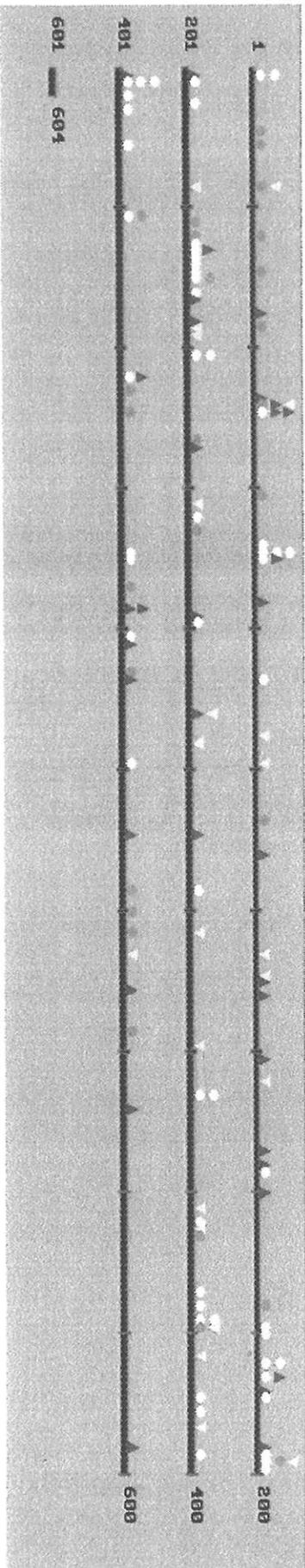
Tous les types de mutation peuvent être rencontrés :

- 24,5% de faux-sens
 - 20,7% de non-sens
- } 89 mutations
- 30,4% d'insertion ou de délétion de petite taille = 25 insertions + 38 délétions
 - 13,5% de mutations portant sur un site d'épissage = 28 mutations
 - 11,6% de grande délétion = 24 mutations

Les mutations au site d'épissage ont une fréquence probablement sous-estimée car les mutations faux-sens ou non-sens peuvent survenir sur des sites d'épissage non connus ou silencieux (6).

Les mutations sont réparties tout au long du gène MTM1 comme illustré par la figure 14. Deux tiers d'entre elles touchent de façon préférentielle les exons 4, 5, 8, 9, 11 et 12 (7 ; 21 ; 28). Une autre constatation est que 27% des mutations dans la séquence codante se font par une désamination des méthylcytosines (28).

Figure 15 : Schéma de répartition des mutations sur le gène MTM1
(<http://www.uwcm.ac.uk/>)



Légende :

Insertion

Déletion

Faux-sens

Non-sens

2.4. La myotubularine

2.4.1. Généralités

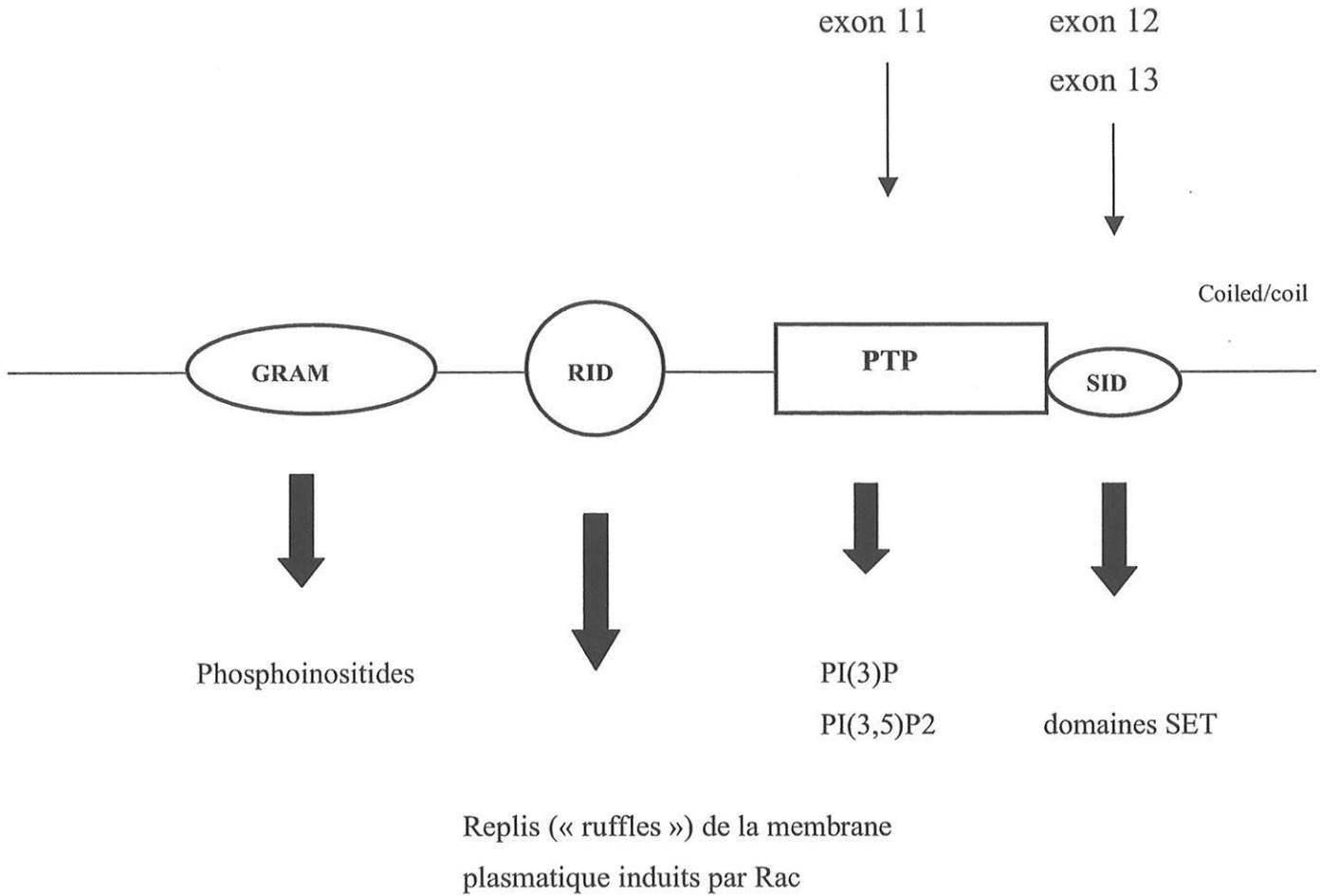
Le gène MTM1 code pour une protéine ubiquitaire constituée de 603 AA appelée la myotubularine. Elle appartient à la famille des tyrosines phosphatases. Elle est hautement conservée au cours de l'évolution depuis les levures. La famille des phosphatases comprend la myotubularine et 13 membres appelés hMTM-related (hMTMR). Les membres sont répartis en 6 sous-familles dont 3 sont des phosphatases actives et 3 sont des phosphatases inactives. MTM1, hMTMR1 et hMTMR2 constituent une sous-famille présente aussi chez la drosophile.

2.4.2. Structure

Comme il est indiqué sur la figure 16, le domaine PTP de la myotubularine contient l'activité tyrosine phosphatase et est codé par l'exon 11 (33). Le domaine GRAM (Glucosyltransferase, Rad-like GTPase Activator and myotubularins) lie les phosphoinositides. Le domaine RID (Rac-Induced recrutement Domain) est important pour l'association aux replis (« ruffles ») membranaires induits par la petite protéine G Rac.

Le domaine SID (SET-Interacting Domain) interagit avec le domaine SET que l'on trouve sur les protéines régulatrices de la structure chromatinienne. Les exons 12 et 13 contiennent la séquence codante pour le domaine SID. Le domaine SET joue un rôle dans le processus de prolifération et de différenciation cellulaire et serait même impliqué dans le processus pathogénique de certaines leucémies (19 ; 29).

Figure 16 : Représentation schématique des domaines de la myotubularine et de leurs ligands (33)



Tous les membres de la famille des tyrosines phosphatases possèdent un domaine GRAM, RID, SID et PTP. Certains membres sont actifs et d'autres catalytiquement inactifs. Des données récentes indiquent que les phosphatases actives régulent les phosphatases inactives (31).

Les patients porteurs de la mutation c.1558C >T de l'exon 14 et d'une délétion du dernier exon ont un phénotype bénin de la maladie, ce qui laisse supposer que la myotubularine ne possède pas de domaine fonctionnellement important après son domaine SID dans la partie C-terminale du gène. Toutefois, des cas de mutation c.1549G>T, portant sur l'exon 14, ont été décrits avec un phénotype sévère (28). Les domaines SID et PTP sont, quant à eux, essentiels au fonctionnement de la myotubularine car toutes les mutations affectant ces domaines sont associées à des phénotypes sévères.

2.4.3. Localisation

De façon expérimentale, la myotubularine a été retrouvée dans le cytoplasme et au niveau de la membrane plasmique, avec une protéine recombinante, mais la localisation de la protéine endogène n'a pas été reportée à ce jour (11).

Une étude, réalisée par Nandurkar et al. en 2003 (11), a démontré que la myotubularine interagit avec une protéine de 85 à 90 Kilo daltons (Kda). Cette protéine est un homologue inactif de la myotubularine, la hMTMR2. Elle interagit par son domaine SID avec la myotubularine et empêche la surexpression de la myotubularine, responsable de la production de filopodes (fins prolongements cellulaires). Cette étude suggère aussi un rôle de hMTMR2 dans la régulation de la localisation intra-cellulaire de la myotubularine.

2.4.4. Rôle

La myotubularine joue un rôle important dans la transduction du signal cellulaire en agissant sur la régulation du trafic membranaire intra-cellulaire et dans le processus de transport vésiculaire. Une anomalie fonctionnelle de la myotubularine entraînerait un défaut

de maturation du muscle squelettique ou de la structure de la fibre musculaire elle-même (7 ; 33 ; 38).

Une expérience réalisée par Buj-Bello et al. en 2002 (11) a tenté de démontrer le rôle de la myotubularine *in vivo* à partir de souris déficientes pour le gène codant pour cette protéine. L'évolution clinique se fait en 5 phases :

- phase 1 : La souris est asymptomatique,
- phase 2 : on assiste à une diminution de la force musculaire des membres postérieurs à partir de 4-5 semaines de vie,
- phase 3 : apparaît une diminution de la force musculaire des membres antérieurs vers 5-7 semaines,
- phase 4 : vers 7-9 semaines de vie, les membres sont complètement paralysés et apparaissent des difficultés respiratoires.
- phase 5 : Le décès survient entre la 9^e et 11^e semaine de vie.

La biopsie musculaire en phase 1 et 2 est normale puis apparaissent progressivement les anomalies anatomopathologiques caractéristiques de la myopathie myotubulaire. Ceci suggère que la myogenèse serait normale et donc que la myotubularine jouerait un rôle dans la maintenance du muscle plutôt que sur la myogenèse. L'hypothèse d'une augmentation de l'apoptose ou d'une nécrose des fibres musculaires a été écartée de même que l'implication du système nerveux central dans le développement de la maladie (11).

Par son domaine PTP, la myotubularine a une activité de protéine phosphatase, vis-à-vis d'un substrat synthétique (le paraNitroPhénylPhosphatase ou pNPP), bloquée par les inhibiteurs de phosphotyrosine phosphatase (11). Elle n'a pas d'activité connue de déphosphorylation des protéines. Une expérience, réalisée par Chaussade et al. en 2005 a démontré que la surexpression de la myotubularine dans les cellules musculaires n'entraînait pas de différence sur le niveau de phosphorylation des protéines (11). De plus, elle a une activité de phosphoinositide phosphatase car elle déphosphoryle le phosphoinositide triphosphorylé (PI(3)P). Un travail, également réalisé par Chaussade et al. en 2003, a permis de démontrer que le niveau de PI(3)P est plus élevé dans les cellules qui surexpriment une forme catalytiquement active que dans celles ayant un taux de myotubularine normal. Le PI(3)P est localisé au niveau des membranes vésiculaires et régule le trafic vésiculaire. La

myotubularine déphosphoryle aussi le PI(3,5)P2 en position D3 pour donner le PI(5)P, qui est situé au niveau de l'appareil de golgi et le noyau et contrôle la morphologie cellulaire et l'assemblage d'actine. La myopathie myotubulaire résulterait d'une dysrégulation du PI(3)P car les formes létales sont celles ayant des mutations qui abolissent le domaine PTP (11). Enfin, la myotubularine inhibe le transport du glucose intra-cellulaire dans les cellules musculaires, stimulé par l'insuline. Elle inhibe aussi la translocation des vésicules, contenant le transporteur du glucose, vers la membrane plasmique, en régulant le niveau de PI(3)P et PI(3,5)P2/PI(5)P intra-cellulaire. Il est possible qu'il y ait un lien régulateur entre la myotubularine et l'insuline (11).

2.5. Corrélation génotype-phénotype

2.5.1. Hypothèse de la corrélation entre le génotype et le phénotype

Il existe une classification phénotypique de la XMTM en 3 tableaux cliniques bien distincts en fonction (33) :

- du niveau de dépendance respiratoire,
- de l'évaluation de la période néonatale avec 6 critères cliniques qui correspondent à des signes de maladies neuro-musculaires : polyhydramnios, mouvements actifs fœtaux, délivrance, réflexes ostéo-tendineux, contractures articulaires, intubation à la naissance. Cette évaluation aboutie à un score, qui est un indice fiable concernant, la future assistance respiratoire. Un score bas correspond à un phénotype sévère.

Donc, 3 phénotypes sont distingués:

- **bénin** : minime retard moteur, pas de support respiratoire chronique, absence de faciès myopathique, prise en charge ambulatoire
- **modéré** : retard du développement moteur modéré avec une période décroissante de la dépendance respiratoire
- **sévère** : faciès myopathique caractéristique avec dépendance respiratoire chronique, retard du développement moteur, déficit musculaire diffus, prise en charge hospitalière et décès dans l'enfance.

La base de données ENMC Clinical Database référence les phénotypes de la maladie et l'évolution clinique pour chaque type de mutation (28). Certaines mutations sont, en effet, spécifiquement associées à un phénotype particulier (6 ; 28 ; 33). Suite à ce constat, une valeur pronostique a été attribuée à chaque mutation. Par exemple, tous les cas répertoriés, porteurs de mutation c.1261-10A>G, présentent un phénotype sévère avec des décès précoces en période néonatale, comme les cas des deux nouveaux-nés présentés dans notre observation.

Cette corrélation entre le génotype et la sévérité de la maladie est importante à prendre en compte dans le cadre du diagnostic anté-natal. Cependant, la prudence dans l'interprétation reste de mise, car certaines mutations ont des phénotypes variables d'une famille à l'autre et parfois même de façon intrafamiliale. Cette variation phénotypique peut aller du décès néonatal à la survie à long terme avec des manifestations bénignes (7). Par exemple, dans le cas d'une famille présentant une délétion de l'exon 1 du gène MTM 1, l'un des garçons avait un phénotype bénin alors que ses frères présentaient un phénotype sévère (33). Il en est de même pour les mutations faux sens I225T, R241C et R421Q (7 ; 28). Ce dernier point est en accord avec les biopsies musculaires réalisées chez les différents sujets. Par exemple, le cas de la mutation c.614C>T sur l'exon 8 a été rapporté chez un patient A, avec un phénotype sévère, et un patient B, sans lien de parenté avec l'autre patient, avec un phénotype bénin. La biopsie de A retrouve en majorité des fibres 1 de petite taille, alors que chez B, les fibres de types 1 sont de tailles variables (41). L'importance des anomalies retrouvées à la biopsie musculaire est en accord avec le phénotype de la maladie. De plus, certains phénotypes, initialement considérés comme bénins, peuvent évoluer vers une aggravation avec un phénotype sévère. C'est le cas de la mutation 286-287insA qui affecte le codon 96 de l'exon 5 du gène MTM 1(33). Des cas, porteurs de cette mutation, ont été

considéré initialement, à tort, comme bénins et ont évolué vers une forme sévère de la maladie. Le phénomène inverse peut aussi être observé avec l'hypothèse d'une période néonatale critique et une évolution ultérieure davantage favorable (7).

2.5.2. Corrélation phénotype-type de mutation

Les délétions ou les mutations d'épissage sont associées à des formes sévères de la XMTM. Parfois, les mutations au site d'épissage aboutissent à une expression partielle de la protéine myotubularine, ce qui peut expliquer une sévérité moindre de la pathologie (6).

Les délétions ou insertions de quelques codons, entraînant un décalage de trame et l'expression d'une protéine tronquée non fonctionnelle, sont responsables d'un phénotype sévère (38).

Les mutations faux-sens sont associées à des formes bénignes et sévères de la maladie. Si la mutation ne touche pas le site phosphatase, le phénotype sera bénin. Si les mutations faux-sens transforment un AA en un autre AA ayant les mêmes propriétés, le phénotype sera meilleur que si l'AA remplaçant a des propriétés différentes. De plus, certaines mutations faux-sens peuvent agir en renforçant certains sites d'épissage, conduisant à des délétions d'exons et à l'expression d'un phénotype sévère.

Les mutations tronquantes, c'est-à-dire qui entraînent la synthèse d'une myotubularine tronquée, sont plutôt associées à un phénotype sévère et à une survie inférieure aux mutations non-tronquantes. Ceci est facilement compréhensible, car une protéine amputée est moins fonctionnelle qu'une protéine entière qui possède un ou plusieurs domaines actifs intacts. Cette notion n'est pas fiable à 100% car il existe des mutations non tronquantes qui affectent des sites actifs majeurs de la myotubularine et qui entraînent des phénotypes sévères (33). À l'inverse, les mutations tronquantes touchant l'extrémité 3' distale et donc en dehors des domaines fonctionnels de la myotubularine sont associées à un phénotype bénin ou modéré (19 ; 38).

Les mutations non-sens sont, quant à elles, plutôt associées à des phénotypes sévères ou modérés (38).

2.5.3. Corrélation phénotype-site de la mutation

Le phénotype diffère selon que la mutation affecte, ou pas, un ou des domaines protéiques fonctionnels de la myotubularine. Toutes les mutations, affectant les domaines SID ou PTP, sont associées à un phénotype sévère. Les délétions, insertions d'un AA ou mutations faux-sens, en dehors des domaines SID et PTP, sont associées à un phénotype bénin (28 ; 38).

Les exons 8 et 9 du gène MTM 1 sont importants pour la stabilité ou la maturation post-transcriptionnelle de la myotubularine. Par conséquent, les mutations affectant ces exons de même que celles touchant les exons 11 et 12, ou les AA conservés au cours de l'évolution, sont associées à un phénotype sévère (38 ; 41).

Les mutations survenant sur des sites de déclenchement sont décrites comme sévères, sauf si le codon manquant est remplacé par GUG (valine), CUG (leucine) ou ACG (thréonine). Ces codons sont utilisés dans des sites de déclenchement et respectent le consensus de déclenchement KOZAK (suite d'AA spécifique aux mammifères pour le démarrage de la traduction protéique). Ceci peut expliquer pourquoi certains individus avec une mutation située sur un site de déclenchement manifestent un phénotype bénin ou modéré. Par exemple, la mutation c.1A>G sur l'exon 2 transforme le codon AUG (méthionine) en GUG (valine), mais n'empêche pas le déclenchement de la traduction (6).

2.6. Signes cliniques de la myopathie myotubulaire liée à l'X

2.6.1. Signes cliniques chez l'enfant

On distingue les signes cliniques anténataux, périnataux et tardifs.

Il faut savoir que la forme autosomique, récessive ou dominante, a plutôt une révélation tardive et un terrain clinique bénin, en comparaison à la forme récessive liée à l'X. La forme autosomique est cliniquement plus hétérogène que la forme liée à l'X avec des manifestations allant de l'enfant flasque à des signes cliniques mineurs. La forme autosomique récessive est moins fréquente que la forme dominante.

2.6.1.1. Signes cliniques anténataux

L'anamnèse familiale retrouve souvent la notion de fausses couches à répétition, d'enfants mort-nés ou de décès précoces de nouveaux-nés de sexe masculin.

Les signes cliniques anténataux apparaissent à partir du troisième trimestre de grossesse. Fréquemment, il est noté une diminution nette des mouvements actifs fœtaux par la maman et authentifiée à l'enregistrement par l'Oxford. La présence d'un hydramnios est très souvent associée, en rapport avec un défaut de déglutition du liquide amniotique et un ralentissement général augmentant les risques d'accouchement prématuré. Ces éléments doivent faire évoquer le diagnostic de maladie neuromusculaire, s'il n'est pas mis en évidence de tout contexte de malformation fœtale (anencéphalie, spina-bifida, malformation digestive), de contexte infectieux (amniotite) ou d'anomalie de la circulation sanguine trans-placentaire.

La naissance se fait souvent en contexte de souffrance fœtale aiguë avec une nécessité de réaliser une extraction foetale en urgence.

2.6.1.2. Signes cliniques périnataux

2.6.1.2.1. Signes fréquents

L'hypotonie est le signe majeur retrouvé dès la naissance. Elle est axiale et périphérique avec une aréflexie ostéo-tendineuse présente dans environ 60% des cas. Des contractures peuvent être observées et traduisent une absence de décontraction des muscles, essentiellement au niveau des mains et des membres inférieurs. Ces dernières cèdent après quelques essais de mouvements. Des convulsions sont fréquemment retrouvées.

La prématurité, avant 36 SA, est retrouvée dans 30% des cas.

L'enfant nécessite un support respiratoire dès la naissance, pouvant aller de l'assistance respiratoire non invasive avec une pression expiratoire positive, à l'intubation trachéale immédiate avec une dépendance complète au respirateur. L'hypersécrétion bronchique est fréquente et vient aggraver l'insuffisance respiratoire.

Sur le plan alimentaire, l'alimentation par gavage est nécessaire, en raison d'un trouble de la déglutition et de la succion.

La cryptorchidie et l'ectopie testiculaire sont diagnostiquées dans plus de 50 % des cas. Ce chiffre doit bien sûr prendre en compte le nombre élevé de nouveaux-nés prématurés dans cette pathologie. Une étude américaine a constaté 57 % de cryptorchidie non-correctée par la prématurité (3). Une étude française a retrouvé ce signe dans 63% des myopathies myotubulaires alors qu'il n'est présent que chez 55 % des prématurés en général (3). Le risque de cryptorchidie semble donc plus élevé en cas de myopathie myotubulaire qu'en cas de prématurité seule.

Les nouveaux-nés sont hypotrophes dans 60% des cas avec une diminution des masses musculaires. En revanche, la taille et le périmètre crânien sont souvent conservés voire supérieurs aux moyennes. Les doigts et les orteils sont fins et longs ainsi que les membres. Le faciès est typiquement myopathique c'est-à-dire figé et sans expression (photo 5 et 6). Le

visage est allongé avec un grand front, un palais ogival et étroit et une malocclusion dentaire (photo 7).

Au niveau cutané, les hémangiomes tubéreux et caverneux sont également des signes fréquents (57).

Au niveau cardiaque, on peut trouver des troubles du rythme et de la conduction myocardique (57).

Photo 5 : Faciès myopathique n°1 (20)



Photo 6 : Faciès myopathique n°2 (<http://www.mtmrg.org/>)



Photo 7 : Palais ogival (20)



2.6.1.2.2. Signes rares

Certaines malformations ont été observées tel qu'un enraidissement bilatéral du tendon d'Achille, des pieds bots, une déformation thoracique, un ptosis ou une ophtalmoplégie (3 ; 6 ; 33).

L'ambiguïté sexuelle peut être retrouvée, mais nous savons maintenant que ce signe n'est présent qu'en cas de large délétion impliquant le gène contigu *Cxorf6* que l'on suppose responsable du développement sexuel masculin (22 ; 33 ; 41).

2.6.1.3. Signes tardifs (au-delà de l'âge 1 an)

Il existe des formes bénignes de la maladie avec des survivants à long-terme. Certains signes sont les complications des symptômes initiaux.

Sur le plan alimentaire, si l'absence du réflexe de succion et de déglutition persiste une sonde de gastrostomie ou de jéjunostomie doit être mise en place pour optimiser les apports nutritionnels.

Sur le plan respiratoire, l'hypersécrétion bronchique entraîne régulièrement des surinfections pulmonaires, malgré les aspirations trachéales et la kinésithérapie respiratoire quotidienne. Parfois les atélectasies secondaires viennent aggraver un état respiratoire déjà précaire et peuvent transformer une indépendance respiratoire ou une dépendance respiratoire partielle en une dépendance totale.

La cardiomyopathie dilatée a été observée avec parfois des signes d'insuffisance cardiaque (3).

Il est noté un retard du développement moteur avec un retard d'acquisition de la station assise, de la tenue de la tête et de l'acquisition de la marche. Le port du casque est recommandé afin d'éviter les traumatismes crâniens en cas de chute.

L'acquisition du langage est tardive et difficile. La voix est faible et nasonnée. Les premiers mots sont acquis en moyenne vers l'âge de 22 mois et la phrase est construite vers 3 ans et demi. On a décrit quelques cas de dysarthrie (3). De plus, la trachéotomie malgré la mise en place d'une canule parlante, limite la parole et parfois l'enfant ne communique que par le langage des signes.

En revanche, l'acquisition des fonctions cognitives est normale. L'intelligence est normale voir supérieure à la moyenne. Quelques cas avec une forme bénigne de la maladie ont été décrits, en 1996, comme ayant un retard mental bénin à modéré avec des examens complémentaires radiologiques normaux (1).

L'hypotonie peut persister, mais en règle générale la force musculaire augmente lentement avec le temps. L'involution des muscles lisses est responsable d'une sténose du pylore et d'une incontinence urinaire (33).

Les calculs biliaires sont fréquents ainsi que les calculs rénaux ou la néphroangiosclérose (33).

L'âge osseux peut être avancé avec une taille supérieure à la moyenne. Très souvent une scoliose y est associée (33).

De manière plus anecdotique, il a été décrit chez un patient porteur de la mutation c.48-49insA sur l'exon 2, on a observé une insuffisance rénale et un hématome sous-dural (6).

2.6.2. Signes cliniques chez la mère

Dans quelques rares cas, on a pu observer certains signes chez la femme conductrice de la maladie. Des études ont montré que ce phénomène était lié à une anomalie de l'inactivation de l'X (4). Mais en règle générale, la mère porteuse de l'anomalie génétique est asymptomatique et les signes cliniques de la maladie se manifestent tardivement (40). Parfois les signes apparaissent dès l'enfance ou dès la naissance. On peut expliquer cette apparition tardive des symptômes par le fait que les fibres musculaires pourraient exprimer un peu de

myotubularine fonctionnelle qui entraînerait une stabilisation partielle de la fibre musculaire au cours de la petite enfance (40).

De manière exceptionnelle, un déficit axial et un faciès myopathique ont été décrits chez une femme porteuse de la mutation c.1441A>T (6). Un cas a aussi été décrit représentant une forme sévère de la maladie (23). Cette patiente, âgée de 6 ans, est le deuxième enfant d'un couple de pakistanais non-consanguins. Elle était hypotonique à la naissance, avait des difficultés alimentaires et respiratoires, une atteinte faciale avec un ptosis bilatéral, une ophtalmoplégie externe, un déficit axial et proximal sévère, une scoliose, un palais ogival, une laxité ligamentaire limitée par des contractures des articulations. Les réflexes ostéo-tendineux n'ont pas été retrouvés. La biopsie musculaire retrouvait tous les critères histologiques de la myopathie myotubulaire liée à l'X. La biologie moléculaire réalisée sur l'ADN des lymphocytes mettait en évidence la mutation C1315T hétérozygote sur l'exon 12. Cette mutation transforme une arginine en codon STOP. Seulement six cas d'hommes atteints ont été décrits porteurs de cette mutation et avaient tous un phénotype sévère. Dans le cas de cette patiente l'X atteint était l'X actif.

Une paralysie spastique a été décrite chez la mère d'un patient porteur de la mutation c.1261-10A>G, mais les spécialistes ont émis des doutes quant à un lien entre les deux pathologies (6).

Les cas de deux patientes ont été décrits avec une ophtalmoplégie externe, une difficulté à la marche et à l'alimentation, mais une seule était porteuse d'une mutation touchant le gène Xq28 (23). On reporte de cas d'une femme de 39 ans avec une mutation 420FIQ. Elle a un développement normal jusqu'à l'âge de 5 ans où elle marche sans difficulté puis évolue progressivement vers une forme sévère de la maladie. Les parents sont cousins germains. La recherche d'une anomalie de l'inactivation de l'X est positive. On retrouve chez cette femme une mutation A(1315-11)G sur l'intron 11, associée à un phénotype sévère, et une mutation (499-33)C/T sur l'intron 6, associée à un phénotype bénin. Ce qui est étonnant, c'est que sa mère était elle aussi porteuse des 2 mutations et d'une anomalie de l'inactivation de l'X, mais n'avait aucun symptôme de la maladie (40).

2.7. Signes para-cliniques

2.7.1. Biologie

Sur le plan biologique, on a parfois observé l'existence d'une sphérocytose, un déficit en vitamine K1 et des dysfonctionnements hépatiques, avec une cytolyse et une cholestase responsable d'un prurit. La péliose hépatique, observée dans de rares cas, est une maladie caractérisée par la présence de poches de sang microscopiques au niveau du parenchyme hépatique pouvant aller jusqu'à la congestion et la nécrose. Un cas porteur de la mutation c.1261-10A>G de l'intron 11 est décédé à l'âge de 17 mois d'une hémorragie hépatique (6).

Le dosage des C-protéines kinases (CPK) est normal (37) contrairement aux myopathies.

Les investigations métaboliques sont normales (10).

2.7.2. Anatomo-pathologie

L'examen clef est **la biopsie musculaire**.

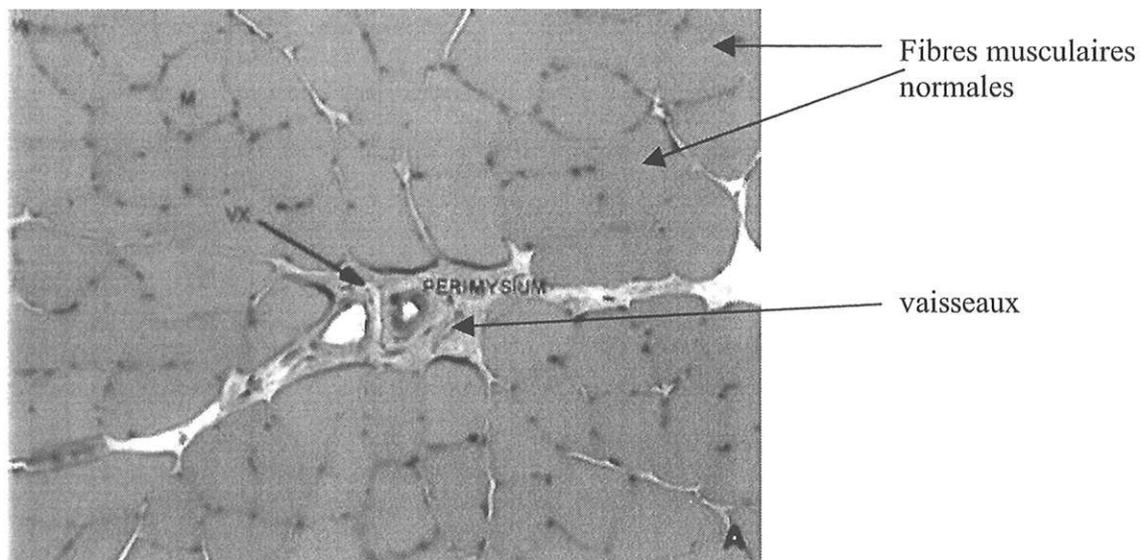
2.7.2.1. Microscopie optique

2.7.2.1.1. Forme liée à l'X

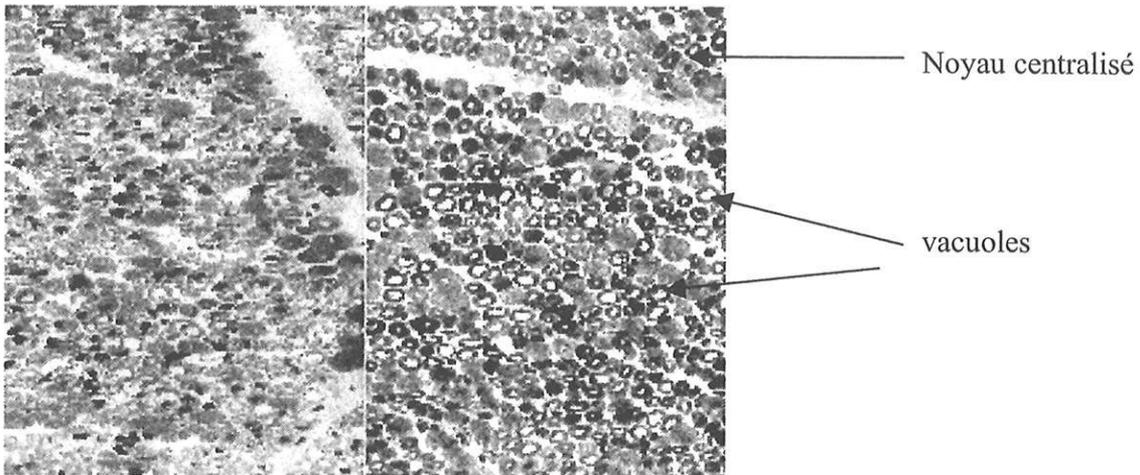
On retrouve une grande abondance de fibres musculaires ressemblant à des myofibrilles observés chez le fœtus. Ces fibres sont petites et ont un gros noyau central entouré d'un halo pauvre en myofibrilles, qui sont les éléments contractiles de la fibre musculaire, mais riches en mitochondries. Les cellules satellites sont rares. Les fibres B de Wohlfart sont présentes normalement. Il y a une grande ressemblance avec les myotubes fœtaux normaux avant le stade de migration des noyaux vers la périphérie des fibres musculaires (3).

La maladie met en évidence des centralisations nucléaires bien particulières, différentes de celles qui sont observées dans les autres myopathies ou dans le processus de dénervation chronique. Le noyau centralisé est unique pour une fibre en section transversale et réalise des chaînettes avec de larges espaces intranucléaires en section longitudinale. Le noyau central est retrouvé dans 60 % des fibres musculaires (3). La présence d'un halo clair péri-nucléaire est très spécifique de la maladie (figures 18 et 19). La technique oxydative montre une accentuation de la coloration des espaces péri-nucléaire et internucléaire alors que la recherche d'ATPases y est négative. L'aspect radiaire péri-nucléaire du réseau, intermyofibrillaire est bien révélé par les différentes colorations histochimiques (figure 20). Il existe une prédominance des fibres de types 1 mais elles sont hypotrophiques (environ 6-7 μm de diamètre pour une normale entre 10 et 100 μm), arrondies et disséminées (figure 21).

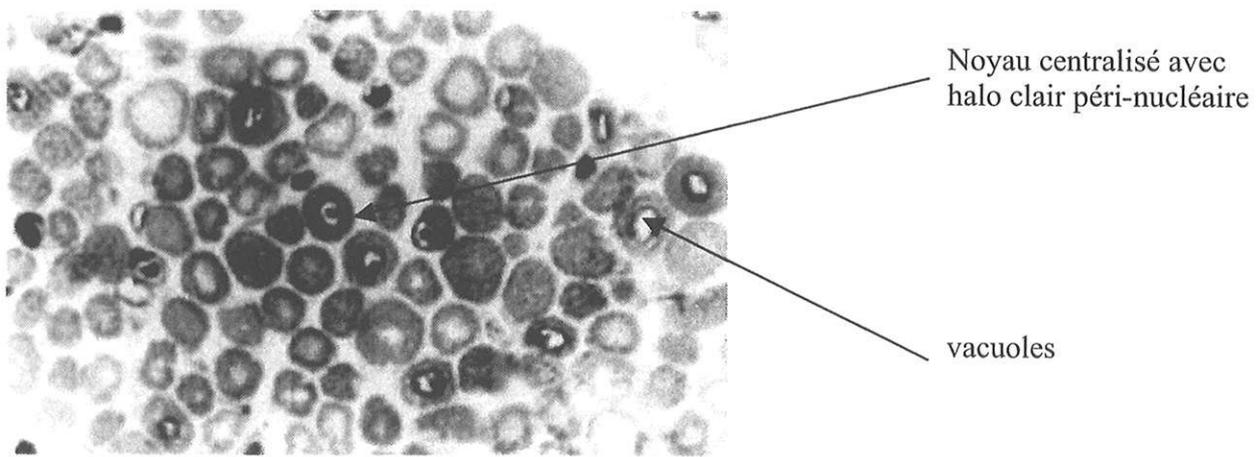
Figure 17 : Biopsie du muscle normal (51)



Figures 18 et 19 : Particularités nucléaires des fibres musculaires sur une biopsie musculaire de XMTM (51)

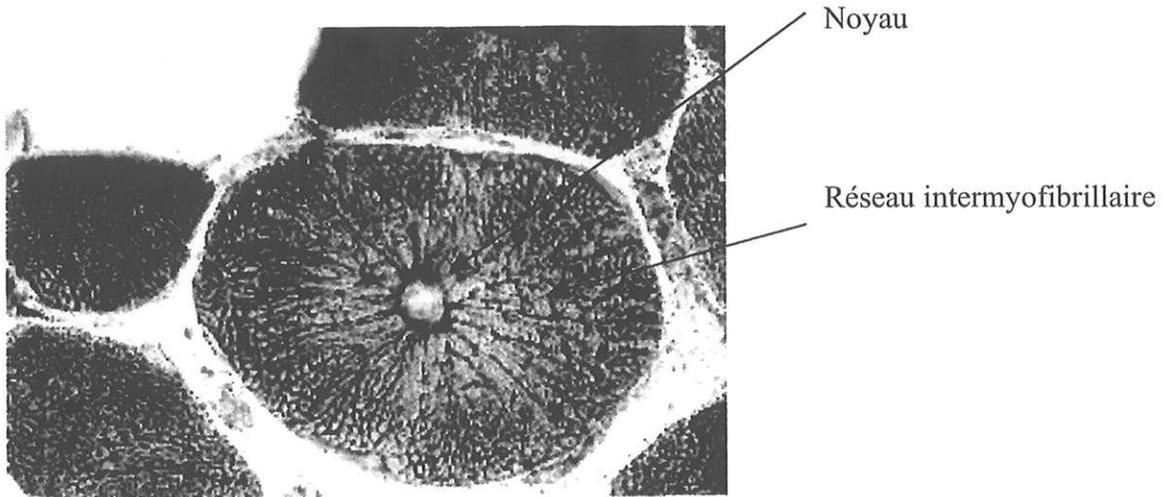


(hémateïne-éosine et trichrome de Gomori X 225)



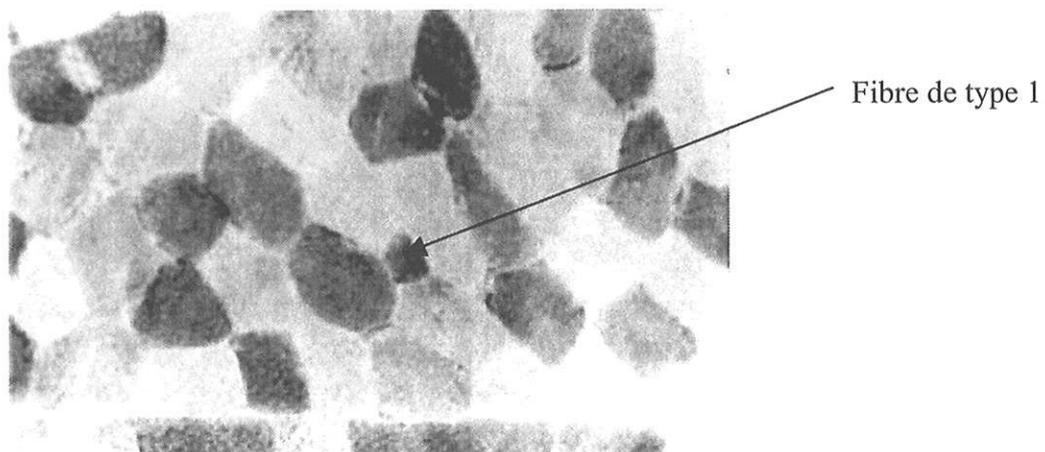
(Coupe semi-fine colorée au bleu de toluidé)

Figure 20 : Aspect péri-centronucléaire du réseau intermyofibrillaire dans la XMTM (51)



(nicotinamide-adénine-dinucléotide-tétrazolium-réductase $\times 560$)

Figure 21 : Fibres atrophiées de type 1 dans la XMTM (51)



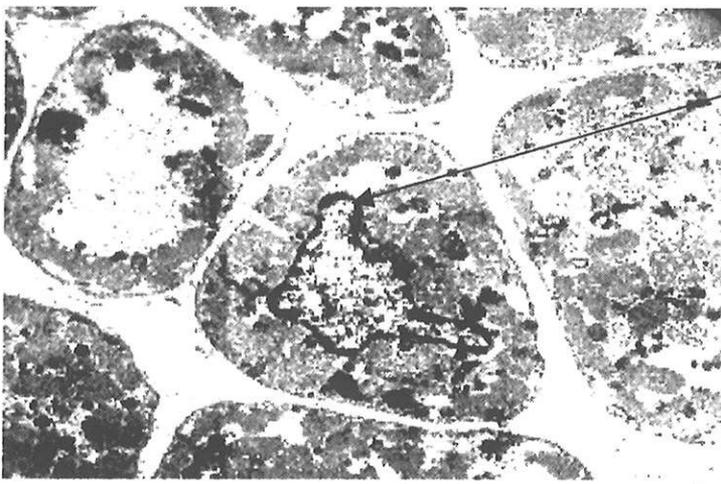
2.7.2.1.2. Forme autosomique

Les fibres musculaires de petit diamètre sont mélangées aux fibres de grand diamètre. Il n'y a pas de signes de dégénération ou de régénération. Le nucléus central est retrouvé dans 60 à 80% des cas, entouré par un halo clair. L'activité enzymatique est forte dans la région centrale et dans le halo péri-nucléaire. On retrouve une répartition du glycogène identique à la forme liée à l'X (13).

2.7.2.2. Microscopie électronique

On retrouve des agrégats de glycogène et de mitochondries dans le halo clair. Les myofibrilles péri-nucléaires ont un diamètre inférieur aux myofibrilles périphériques qui sont désorganisées.

Figure 22 : Fibre musculaire dans le XMTM en microscopie électronique (x 5000) (51)



Augmentation de contenu glycogénique dans l'espace péri-nucléaire

2.7.2.3. Histo-enzymologie et immuno-histochimie

Ces techniques d'analyse permettent de différencier les fibres de types I, IIA et IIB et leurs répartitions dans le muscle. L'immuno-histochimie utilise des anticorps mono-clonaux à la recherche de protéines anormales. Des sections transverses de tissu congelés sont utilisées et placées pendant 1 heure dans une chambre d'incubation en présence d'un anticorps monoclonal. Il existe une accumulation de desmine, de vimentine et de dystrophine péri-centronucléaire qui est très particulière et résulte de la disposition inhabituelle des myofibrilles et du réseau inter-myofibrillaire. L'augmentation de l'activité oxydative est caractéristique ainsi qu'une diminution du marquage par l'adénosine triphosphatase dans les régions péri-nucléaires. Plutôt qu'un arrêt de la maturation, il s'agirait d'un arrêt de la myogenèse. En effet, la desmine et la vimentine sont deux protéines des filaments intermédiaires et des marqueurs de la myogenèse. Ces deux protéines sont normalement trouvées ensemble dans le myotube fœtal. Puis la vimentine diminue et disparaît à 36 SA. Parfois, la desmine va normalement décroître progressivement lors du dernier mois de la vie fœtale. Parfois, la desmine et la vimentine peuvent être exprimées en cas de régénération musculaire, mais ici aucun signe de régénération n'a été retrouvé. Il existe donc un défaut d'inhibition de l'ontogenèse musculaire et cela pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse. En accord, avec cette hypothèse, l'arrêt de la maturation des myofibrilles serait dû à la persistance des filaments de vimentine et de desmine qui figerait le nucléus et les mitochondries dans leur position myotubulaire fœtale. À noter qu'il existe une différence entre la forme liée à l'X et la forme autosomique. En effet, la vimentine est retrouvée de façon plus abondante dans la forme liée à l'X, ce qui suggère que la forme autosomique possède des myotubes plus matures (13 ; 19 ; 28). Cette élévation anormale de la desmine et de la vimentine n'est pas retrouvée par tous les spécialistes et n'est pas spécifique de la maladie. Elle est aussi présente dans l'amyotrophie spinale (13).

L'immuno-histochimie permet de mettre en évidence une forte expression de l'isoforme embryonnaire de la chaîne lourde de la myosine ce qui traduit un arrêt de la maturation des fibres. Cette anomalie n'est pas généralisée car des fibres, avec un marquage de myosine ATPasique normal, sont fréquemment notés.

L'expression de la myosine semble difficile à interpréter en période péri-natale, dans la mesure, où les fibres apparemment normales peuvent avoir un marquage positif pour la myosine fœtale au moins jusqu'à 1 mois de vie.

Plus rarement, on a pu constater des variations de l'expression de NCAM, de l'utrophine, de la lamine $\alpha 5$ et de HLA1 Ag.

2.7.2.4. Dosage de la myotubularine

Une expérience a été réalisée sur des souris mutantes déficientes en myotubularine qui est la protéine synthétisée par le gène MTM1 muté dans la myopathie myotubulaire (8). Elles ont montré un retard de croissance puis un déficit moteur avec une amyotrophie des membres postérieurs à 4 semaines de vie. Ce déficit s'est aggravé et s'est généralisé. Les souris sont décédées entre 1 et 3 mois de vie d'une insuffisance respiratoire et de cachexie.

L'étude histologique du muscle squelettique des souris confirme l'étendue des lésions. Il existe une hypotrophie généralisée des fibres à noyaux centraux ou para-centraux qui augmente en nombre avec l'étendue de la maladie. Ceci suggère une altération du maintien de l'ultrastructure des fibres et confirme l'importance du rôle de la myotubularine dans le muscle squelettique.

Le dosage de la myotubularine dans les lignées cellulaires par immuno-précipitation, décrit par Laporte et al., est réalisé dans les cas expérimentaux et l'on peut suspecter une corrélation entre le niveau de myotubularine et la gravité de la maladie. En effet, le taux de myotubularine est anormalement bas dans les phénotypes bénins. En revanche, en cas d'insertion ou de délétion de quelques AA en dehors des domaines fonctionnels, le taux de myotubularine peut être proche de la normale et est préférentiellement associé à un phénotype bénin. Des cas de patients sont décrits ayant un taux bas de myotubularine, voire même indétectable, dans la myopathie myotubulaire liée à l'X. Dans les cas où le dosage est normal, la forme autosomique est fortement suspectée (8 ; 33).

2.7.3. Examens radiologiques

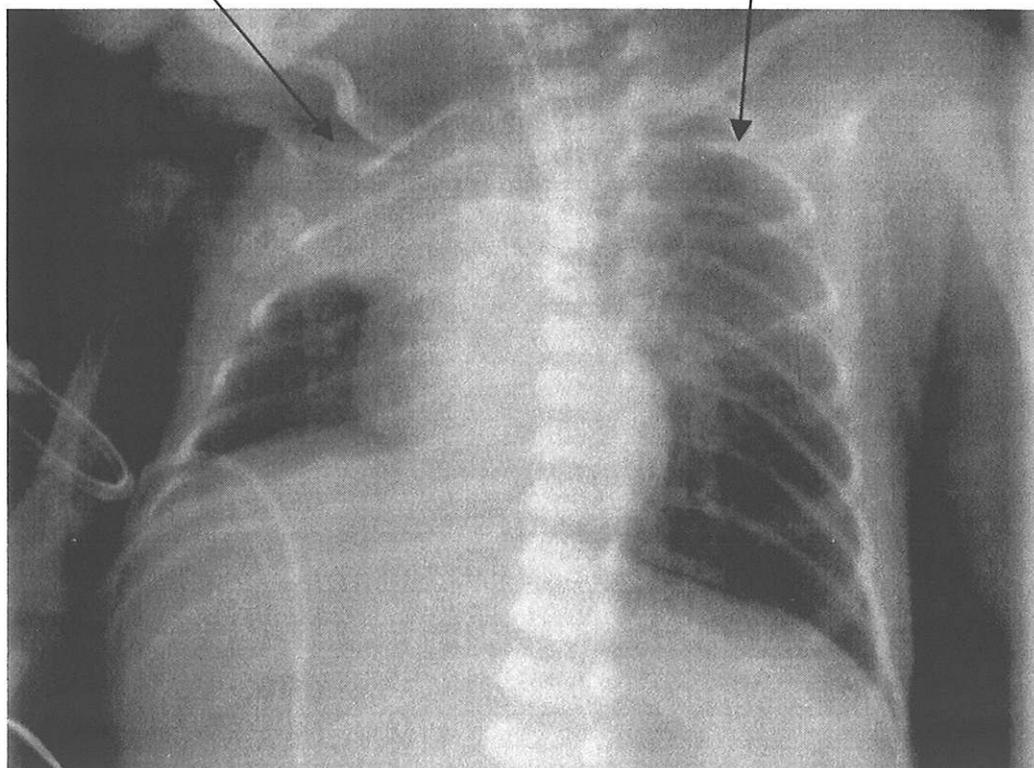
2.7.3.1. Radiographie pulmonaire

Classiquement, on retrouve des côtes fines et horizontales avec de fréquentes atélectasies pulmonaires (figure 23).

Figure 23 : Radiographie pulmonaire de face (source personnelle)

Atélectasie du lobe supérieur droit

côtes graciles



2.7.3.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire

L'IRM musculaire met en évidence une atrophie sévère et une absence de développement musculaire avec un hyposignal en T1 en regard des masses musculaires. Cette hypotrophie est hétérogène. Au niveau des membres inférieurs, les muscles préférentiellement atteints sont le tibial antérieur, le long extenseur des orteils et les deux gastrocnémiens (23).

Les images varient en fonction de l'âge, car le muscle est remplacé par de la graisse ou du tissu conjonctif. Ainsi, l'IRM à 3 mois de vie montre une faible croissance du tissu conjonctif et, à 6 mois, une prolifération du tissu conjonctif et de la graisse (23).

Rarement, on a pu observer des anomalies du système nerveux central avec une hydrocéphalie, une microcrânie ou une atrophie cérébrale avec une anomalie de la différenciation cortico-sous-corticale (33).

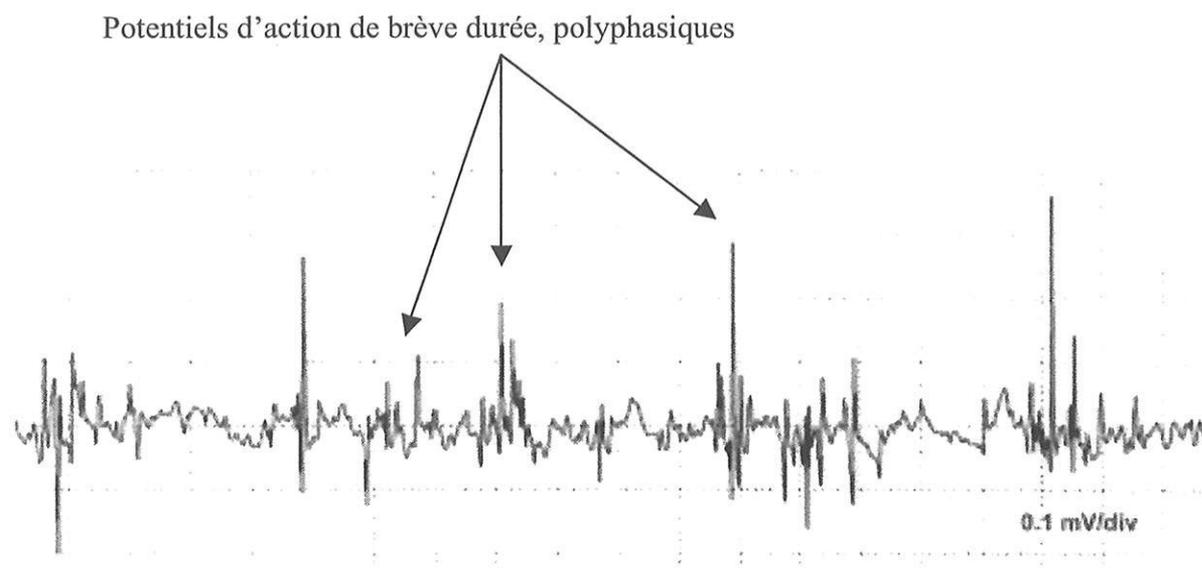
2.7.3.3. Autre examens radiologiques

L'échographie transfontanellaire, l'électro-encéphalogramme et le scanner cérébral ne retrouvent aucune anomalie spécifique de la maladie (10).

2.7.4. Électromyogramme

On retrouve un tracé de type myopathique caractéristique. Au repos, il existe un silence électrique avec parfois des aspects neurogènes (fibrillations, potentiels lents positifs). À la contraction musculaire volontaire, les unités motrices sont sollicitées au maximum et un tracé interférentiel, trop riche, apparaît au début de la contraction. Le contraste entre la richesse du tracé et la faiblesse du mouvement est caractéristique du tracé myopathique. Les potentiels d'action sont de durée brève (< 4 millisecondes), d'amplitude diminuée et d'aspect polyphasique (figure 24). La sonorité est craquante et crépitante. Les vitesses de conduction nerveuse sont en principe normales.

Figure 24 : Tracé myogène à la contraction volontaire (<http://www.spiral.univ-lyon1.fr/>)



2.7.5. Étude des fonctions respiratoires

L'analyse des fonctions respiratoires par spirométrie dynamique ou pneumotachographie met en évidence un syndrome restrictif plus ou moins important en fonction du phénotype de la maladie, de l'existence d'une scoliose et des complications infectieuses aiguës respiratoires (10).

2.8. Classification des maladies neuro-musculaires

Les maladies neuro-musculaires sont des maladies évolutives, provoquées par des anomalies fonctionnelles des nerfs et des muscles de l'organisme. Elles entraînent une dégénérescence et un affaiblissement progressif des muscles.

La classification des maladies neuro-musculaires se fait en fonction du niveau de l'atteinte : muscle squelettique, jonction neuro-musculaire, nerf périphérique, motoneurone mais aussi en fonction du mode de transmission génétique.

Figure 25 : Classification des maladies neuro-musculaires selon le niveau d'atteinte (58)

NIVEAU DE L'ATTEINTE :	CARACTERISTIQUES :
Maladies du muscle squelettique	<ul style="list-style-type: none"> - dystrophie musculaire - myopathie congénitale avec anomalies structurelles - myopathie inflammatoire - myopathie (autre que dystrophie ou maladies des canaux ioniques) - maladies des canaux ioniques - myopathies métaboliques
Maladies de la jonction neuro-musculaire	<ul style="list-style-type: none"> - sporadique - sporadique/paranéoplasique - acquis - autosomique dominant - autosomique récessif
Maladies du nerf périphérique	<ul style="list-style-type: none"> - Charcot-Marie-Tooth (CMTX 1) - CMTX 2 - CMTX 3 - neuropathies axonales sensitivo-motrices avec surdité et retard mental
Amyotrophie spinale et autres maladies du moto-neurone	<ul style="list-style-type: none"> - lié à l'X - autosomique dominant - autosomique récessif - acquis
Ataxie héréditaire	

Les maladies du muscle squelettique regroupent les maladies musculaires qui portent sur une atteinte directe du muscle squelettique. Il s'agit :

- des dystrophies musculaires (dystrophies musculaires de Duchenne, de Becker et d'Emery-Dreifuss et dystrophies musculaires des ceintures),
- des myopathies avec anomalies structurales (myopathies à axe central, myopathies à némaline , **la myopathie myotubulaire**),
- des myopathies inflammatoires (dermatomyosite, myosite à corps d'inclusion et polymyosite), les myotonies (maladie de Rippling et maladie de Brody),
- des maladies des canaux ioniques ou channelopathies (myotonie congénitale, syndrome d'Andersen, paramyotonie congénitale) et
- des myopathies métaboliques (myopathies mitochondriales, maladie de la Pompe et d'autres formes de glycoséoses). (58)

Les maladies de la jonction neuro-musculaire sont classées en fonction du mode héréditaire. Les cas sporadiques sont généralement liés au système immunitaire de l'organisme et peuvent se déclencher lorsque ce système est soumis à des stress ou des pressions qui provoquent une réaction auto-immune. Les cas para-néoplasiques réfèrent aux facteurs déclencheurs de ces pathologies, générant une affection cancéreuse. Les cas acquis sont des affections provoquées par d'autres facteurs tels une infection ou un traumatisme.

Les maladies des nerfs périphériques concernent la maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X type 1 (CMTX1) ou la neuropathie sensitivo-motrice liée à l'X (HMSN_X), CMTX 2, CMTX 3, la neuropathie axonale sensitivo-motrice avec surdité et retard mental.(58)

Les ataxies sont généralement causées par des mutations génétiques qui attaquent les cellules nerveuses de la moelle épinière ou du cerveau. Les maladies de ce groupe sont appelées ataxies de Friedreich ou même ataxie spinocérébelleuse de Charlevoix-Saguenay.

Figure 26 : Classification des principales maladies musculaires génétiquement déterminées à l'exception des cytopathies mitochondriales et des neuropathies héréditaires sensitivo-motrices selon le mode de transmission (2)

Mode de transmission récessif lié au sexe :

Myopathie de Duchenne

Myopathie de Becker

Dystrophinopathies mineures

Myopathie d'Emery-Dreifuss

Myopathie myotubulaire

Syndrome de Kennedy

Mode de transmission autosomique récessif :

Amyotrophies spinales infantiles (Werdnig-Hoffmann, Kugelberg-Welander)

Sarcoglycanopathies

Déficit primitif en mérosine

Calpaïnopathie

Myopathie distale type Miyoshi

Myopathie à bâtonnets

Syndromes cérébromusculaires : Fukuyama, Walker-Warburg, Santavuori

Mode de transmission autosomique dominant :

Dystrophie myotonique de Steinert

Myopathie facio-scapulo-humérale (FSH)

Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)

Central core disease

Myopathie de Bethlem

Myopathie distale type Welander

Laminopathie

Myopathie centronucléaire

Desminopathies

Inclusion body myopathy (IBM)

2.9. Les principaux diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels de la myopathie myotubulaire liée à l'X sont ceux d'une hypotonie néonatale sévère, à savoir le syndrome de Prader-willi, la dystrophie myotonique de Steinert et le syndrome de Werdnig-Hoffmann.

2.9.1. La dystrophie myotonique de Steinert

2.9.1.1. Définition et épidémiologie

La myotonie de Steinert est une maladie génétique de transmission autosomique dominante avec anticipation c'est-à-dire qu'elle tend à s'aggraver et à apparaître plus précocement avec les générations. Elle présente une grande variabilité d'expression inter et intra-familiale ; la définition clinique n'est donc pas univoque puisqu'il existe des formes bénignes tardives et des formes graves néo-natales. Sa prévalence est estimée à 1/25 000 naissances en Europe. Un suivi annuel multidisciplinaire est préconisé pour la prise en charge et la surveillance des patients atteints de cette affection. Le gène de la myotonie de Steinert est localisé sur le bras long du chromosome 19 (19q13-2) et code pour la myotonine, une protéine-kinase AMPc-dépendante, dont le rôle précis reste encore inconnu. Le diagnostic prénatal est possible sur biopsie de trophoblaste réalisée à 12 semaines d'aménorrhée. Le diagnostic génétique préimplantatoire est également possible pour la myotonie de Steinert. Cependant, compte tenu des grandes difficultés de sa réalisation et du risque important d'échec de la procréation médicale assistée, il n'est, en règle générale, proposé qu'aux familles déjà confrontées à une interruption médicale de grossesse (59).

2.9.1.2. Signes cliniques

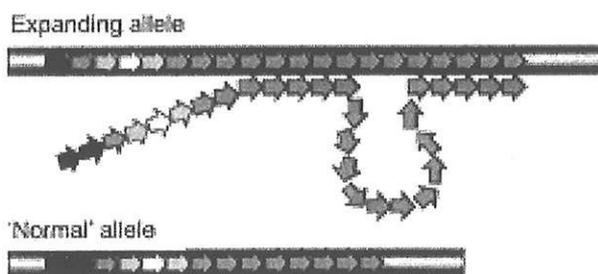
En période néonatale, on note fréquemment une détresse respiratoire et une hypotonie. Les signes cliniques principaux sont une amyotrophie avec une agénésie musculaire, un faciès figé, une anomalie des glandes endocrines, une cardiopathie congénitale, une cataracte et un testicule atrophié, absent ou petit. La transmission de la maladie se fait selon un mode autosomique dominant (59).

2.9.1.3. Mécanisme de la mutation

L'anomalie génétique consiste en une expansion anormale de la répétition de codons CTG située à l'extrémité 3' non codante du gène sur chromosome 19. Les allèles normaux comportent le plus souvent de 5 à 37 répétitions, alors que, au-delà de 50 répétitions, l'allèle est pathologique (59).

Figure 27 : Mécanisme de répétition du triplet CTG

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)



Diseases such as myotonic dystrophy (DM) result from the effects of an expansion of a repeat sequence (red arrows) of DNA. In the case of DM, it is not yet clear whether the expansion affects just the myotonic dystrophy protein kinase gene, or multiple genes. [Reproduced from Richards, R.I. and Sutherland, G.R. (1997) Trends Biochem. Sci. 22, 432-43, with permission.]

D'une manière générale, l'élévation du nombre de répétitions s'accompagne d'une plus grande sévérité de la maladie. (59).

2.9.2. Le syndrome de Prader-Willi

2.9.2.1. Définition et épidémiologie

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique le plus souvent sporadique dont la fréquence est de 1/10.000 à 1/30.000. De 0 à 2 ans, le tableau clinique est marqué par une hypotonie majeure et des difficultés alimentaires. C'est dès la naissance que le diagnostic doit être porté. Secondairement s'installent une hyperphagie et une obésité, associées à un retard mental, le plus souvent modéré, avec des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement variables. D'autre part, un retard statural et pubertaire avec hypogonadisme est souvent constaté. Ce syndrome est lié à une anomalie sur le chromosome 15 avec dans 70% des cas, une délétion 15 q11-q13. Dans 25% des cas, il existe une disomie maternelle de cette région. Plus rarement, il existe une translocation ou une altération de la structure du chromosome 15. Il est important de caractériser précisément le défaut génétique en biologie moléculaire pour guider le conseil génétique donné aux familles, car une prise en charge précoce peut influencer l'évolution de la maladie. Le traitement est jusqu'ici symptomatique et préventif, concernant les problèmes diététiques, psychomoteurs et comportementaux. Le traitement par hormone de croissance permet d'améliorer le retard statural et diminue la masse grasse. D'autres déficits hypophysaires peuvent être présents (thyroïdien et hypogonadisme) et doivent être pris en charge. La prise en charge est, dans l'idéal, précoce, multidisciplinaire, adaptée à l'individu et familiale. (59).

2.9.2.2. Les signes cliniques

Les signes principaux sont un retard de croissance intra-utérin, une hypotonie, des mains courtes avec brachydactylie, une microcéphalie, un micropénis, une petite taille voir un

nanisme, des pieds courts avec une brachydactylie des orteils et une néphropathie glomérulaire.

2.9.3. Le syndrome de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale de type 1

Les amyotrophies spinales (SMA) sont un groupe de maladies neuromusculaires caractérisées par une dégénérescence des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière, responsable d'un déficit musculaire à prédominance proximale ou distale associé à une amyotrophie. Les formes infantiles sont les plus fréquentes avec une incidence de 1 pour 6000 naissances et le mode de transmission est autosomique récessif. Selon l'âge de début des symptômes et leur évolutivité, on distingue les SMA de type I (ou maladie de Werdnig-Hoffmann), les formes intermédiaires ou de type II et les formes juvéniles ou de type III (ou maladie de Kugelberg Welander). Il existe une forme de l'adulte ou de type IV. Le gène SMN impliqué dans les SMA proximales est localisé sur le chromosome 5q13. Les anomalies du gène SMN consistent, chez 95% des patients, en une délétion homozygote touchant au moins l'exon 7. Chez les patients non porteurs de cette délétion, des mutations intragéniques ont été retrouvées. Les anomalies du gène SMN ont été aussi retrouvées dans des SMA associées à une arthrogrypose. Le diagnostic d'amyotrophie spinale peut donc être facilement confirmé par la détection directe d'une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN. Cette même analyse peut permettre un diagnostic prénatal fiable. Des formes autosomiques dominantes ont été reconnues chez l'adulte et sont beaucoup plus rares. Enfin, il existe une forme de l'adulte récessive liée à l'X et appelée syndrome de Kennedy. Cette forme est due à une expansion anormale du triplet codant pour la glutamine et localisée dans la région codante du récepteur aux androgènes (59).

2.10. Traitement et évolution

2.10.1. Évolution et pronostic

L'évolution de la myopathie myotubulaire liée à l'X est fonction du phénotype de départ. De manière logique, les phénotypes bénins et intermédiaires ont une espérance de vie supérieure et une évolution plus favorable que les phénotypes sévères. Certains cas ont décrits une amélioration des symptômes avec les années, après une période néonatale critique (exemple de la mutation C.676C>A), tandis que d'autres cas initialement bénins ont évolué vers une aggravation sévère ou létale (exemples de la mutation c.540T>G ou c.1441A>T) (1 ; 6).

Sur le plan moteur, pour un phénotype sévère initial, l'évolution est généralement fatale avant la première année de vie avec une dépendance respiratoire permanente et une atteinte motrice importante. Rarement l'évolution se fera vers un phénotype moins sévère. En ce qui concerne les phénotypes intermédiaires et bénins, les enfants ont une espérance de vie plus importante et acquièrent la position assise, voire même la marche, et peuvent pratiquer une activité physique et sportive comme la danse, la natation ou l'équitation (33). L'atteinte musculaire n'est pas progressive et la force musculaire s'améliore doucement avec le temps (38).

Sur le plan respiratoire, un certain nombre acquiert une indépendance respiratoire permanente ou diurne permettant un retour à domicile la journée. Une étude américaine a démontré que les survivants à long-terme ont une dépendance prolongée au respirateur et un déficit musculaire limité (33). Seulement un petit groupe, autonome du point de vue respiratoire, peut envisager une prise en charge exclusive à domicile. Les progrès de la réanimation ont permis une augmentation de l'espérance de vie (19). Toujours aux Etats-Unis, une autre équipe a constaté que parmi les survivants au-delà de l'âge d'un an, 60% ont besoin d'une assistance respiratoire continue, 20% d'une assistance respiratoire partielle, et 20% ne nécessitent aucune assistance respiratoire (38).

Sur le plan morphologique, la majorité des patients atteints de myopathie myotubulaire liée à l’X ont une courbe de croissance normale. L’âge osseux est, en général, avancé. La puberté est précoce bien que plusieurs études aient montré l’absence d’anomalie endocrinienne chez les quelques cas de garçons ayant atteint l’âge adulte. À ce jour, aucun cas d’homme atteint n’a eu d’enfants (38).

Sur le plan orthopédique, les malades présentent une faiblesse de tous les groupes musculaires et des déformations du squelette. La scoliose est un problème important qu’il faut diagnostiquer et prendre en charge précocement pour éviter son implication dans la survenue d’une aggravation respiratoire.

Le pronostic est lié :

- à l’importance du déficit respiratoire,
- à l’évolution du déficit moteur, notamment à l’acquisition de la marche en raison des complications trophiques liées au décubitus prolongé,
- à l’importance des déformations rachidiennes,
- aux complications viscérales.

Il est important de noter qu’il existe une certaine différence, en terme de survie, des patients dans les cohortes étudiées en Europe et aux Etats-Unis (28 ; 33). En effet, le nombre de survivants à long terme est supérieur aux Etats-Unis. Ceci peut s’expliquer par les différences culturelles, religieuses, de santé, d’éthique ou de lois entre ces deux pays. En revanche, dans toutes les études, la proportion de patients indépendants d’un respirateur reste faible et comparable dans le monde (28).

2.10.2. Traitement et surveillance

La prise en charge est symptomatique, comme pour la plupart des autres maladies neuro-musculaires, car il n’existe pas encore de traitement spécifique. Cette prise en charge doit être multidisciplinaire (pédiatre, pneumologue, neurologue, kinésithérapeute, généticien et médecin spécialiste en rééducation fonctionnelle).

2.10.2.1. Prise en charge respiratoire

L'appareillage respiratoire se fait en fonction du niveau de dépendance respiratoire. Si la dépendance est partielle, une respiration non invasive à pression positive peut être envisagée et réalisée la nuit au domicile du malade. En revanche, les patients dépendants d'un respirateur nécessitent la mise en place d'une trachéotomie et, dans certains cas, leur prise en charge peut également être envisagée à domicile. Pour faciliter la communication, les sondes de trachéotomie sont équipées de canules parlantes.

La kinésithérapie respiratoire doit être précoce et fréquente, de manière à éviter les encombrements bronchiques et les surinfections pulmonaires, souvent responsables du décès. Il existe une pratique qui permet une croissance thoraco-pulmonaire harmonieuse. C'est une technique de ventilation préventive à partir d'un appareil manométrique, nommé Bird, avec un embout buccal ou masque nasal et une vitesse d'insufflation réglée pour un remplissage thoracique correct et sans fatigue. Le patient garde son autonomie d'inspiration et d'expiration. Elle est utilisée 30 minutes à 1 heure par jour avec une gaine abdominale ou un corset (42).

2.10.2.2. Prise en charge orthopédique

L'expression clinique va dépendre plus de la sévérité de l'atteinte que du type de myopathie. Les déformations néonatales sont les plus graves. La période pubertaire peut démasquer ou aggraver une complication orthopédique. Le pronostic fonctionnel est lié à la précocité de la prise en charge par la kinésithérapie et l'appareillage. Les appareillages nocturnes sont privilégiés pour faciliter les acquisitions motrices (38).

La kinésithérapie va insister sur la mobilisation passive. Elle doit être précoce, permanente et personnalisée. Le modelage thoracique et l'étirement des flancs est très important (figure 28).

Les corsets sont importants pour le maintien et le soutien du tronc dans une position facilitant la respiration, l'alimentation et améliorant les déformations notamment scoliotiques (figure 29). L'acquisition de la marche va dépendre du maintien des hanches. Pour

l'alimentation, la rétraction cervicale en extension entraîne des anomalies morphologiques et fonctionnelles du carrefour aérodigestif pouvant provoquer des fausses-routes. Le rachis cervical doit être positionné en délordose (2 ; 38).

Parfois les techniques orthopédiques ne suffisent pas et les déformations rachidiennes nécessitent une prise en charge chirurgicale (figure 30).

Le port du casque est important en raison de l'instabilité à la marche et du risque de chute et de traumatisme crânien associé. Pour les malades ne pouvant pas acquérir la station debout, un fauteuil roulant devra leur être prescrit (2).

Photo 8 : Etirement des masses musculaires et lutte contre les rétractions (2)



Photo 9 : Corsets (26)

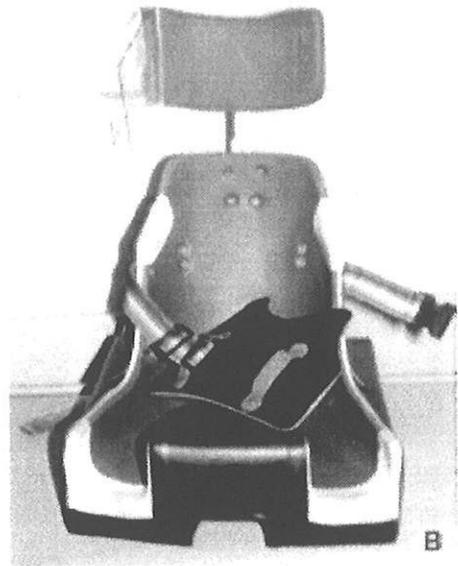
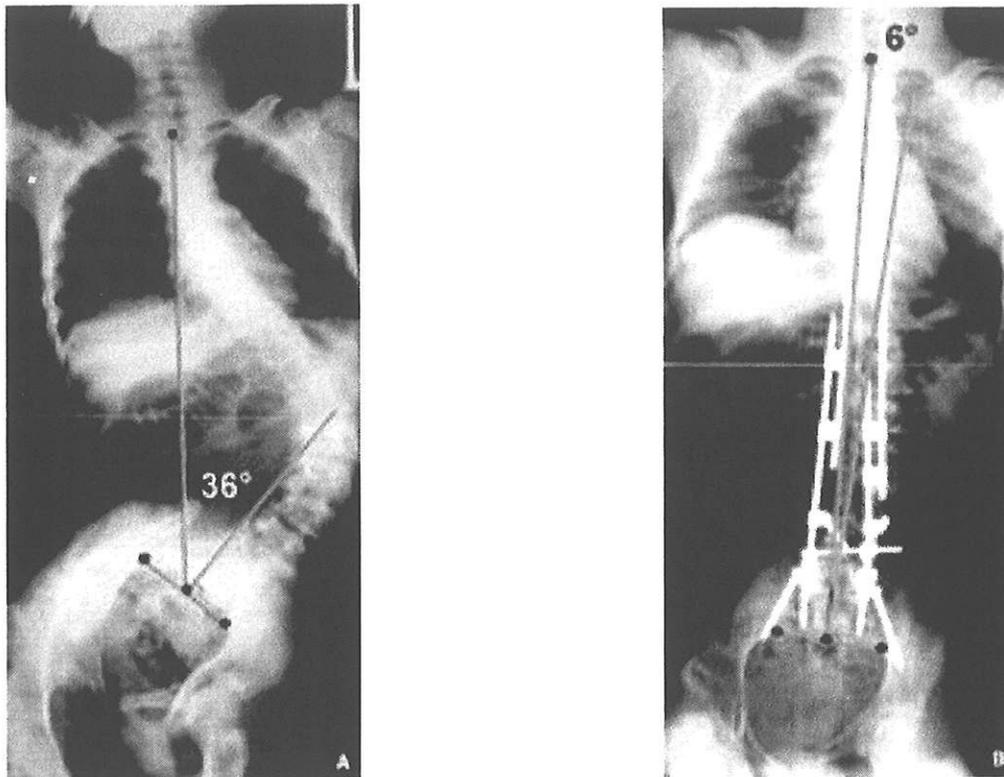


Figure 30 : radiographie d'une scoliose thoraco-lombaire avant et près correction chirurgicale (26)



2.10.2.3. Prise en charge alimentaire

En période néonatale, les nouveaux-nés requièrent une alimentation entérale par sonde naso-gastrique. Par la suite, ils peuvent acquérir une indépendance alimentaire, mais si les troubles de la déglutition persistent, une sonde de gastrostomie ou de jéjunostomie doit être envisagée afin d'optimiser la prise en charge nutritionnelle de ces enfants. Dans les cas de sténose du pylore associée, dont le diagnostic doit être systématiquement évoqué en cas de vomissements répétés, un traitement chirurgical par pyloroplastie est pratiqué.

Les malocclusions et les déformations dentaires nécessitent des soins spécialisés.

2.10.2.4. Le nursing

Il est essentiel pour lutter contre les troubles trophiques liés à l'alitement prolongé. Les soins infirmiers sont quotidiens et les changements de position les plus fréquents possible, en prévention de la survenue d'escarres.

2.10.2.5. L'éducation

Elle doit être envisagée d'autant plus que ces enfants ont un niveau intellectuel normal. Les cours sont dispensés en milieu hospitalier pour les malades hospitalisés ou à domicile, lorsque le déplacement est difficile ou pour limiter l'exposition aux agents infectieux. L'insertion en milieu scolaire collectif est possible avec un encadrement médical spécialisé et avec la collaboration du corps enseignant.

2.10.2.6. Prise en charge de la famille

Le soutien psychologique et financier des familles est indispensable afin de privilégier l'insertion sociale des patients. Un support continu est apporté par les associations de malades et l'équipe médicale doit informer au mieux la famille sur la pathologie de leur enfant, les techniques de prise en charge avancées et le rôle du conseil génétique. Un diagnostic anté-natal devra être proposé à ces familles en cas de grossesse ultérieure.

2.10.2.7. Surveillance biologique et radiologique

Les recommandations suivantes concernent surtout les survivants à long terme de plus de un an :

- un bilan biologique avec évaluation de la fonction hépatique annuel
- une échographie abdominale (en raison des quelques cas décrits de péliose hépatique mais les risques de saignement même en cas d'atteinte sont inconnus)
- si une hémolyse ou une anémie inexpliquée surviennent, il faut rechercher une sphérocytose
- avant toute chirurgie, orthopédique ou viscérale, il est conseillé de faire une recherche d'une anomalie de la coagulation même si deux malades sont décédés au cours d'une chirurgie avec des bilans biologiques normaux (38).

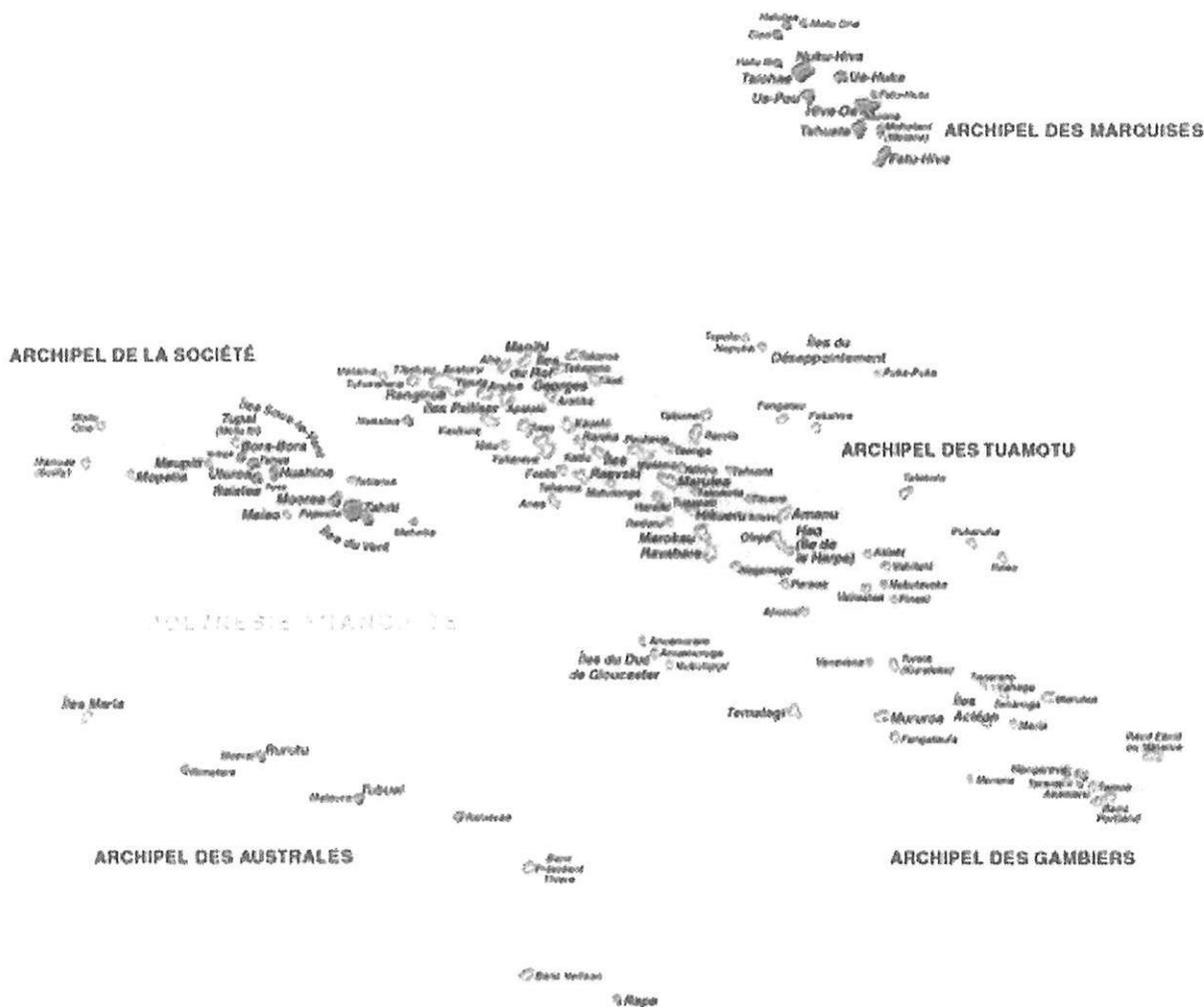
3. Présentation de la Polynésie française et aspects anthropologiques et éthiques

3.1. Géographie

3.1.1. La Polynésie française

La Polynésie Française, annexée à la France depuis 1880, est située au milieu de l'océan Pacifique. Elle est constituée d'un ensemble de 118 îles, regroupées en cinq archipels : l'archipel de la Société (avec notamment les îles de Tahiti et Bora Bora), l'archipel des Australes, l'archipel des Marquises (lieu de prédilection de Brel et de Gauguin), l'archipel des Tuamotu et l'archipel des Gambiers. Sa superficie globale est de 4 167 km².

Figure 31 : Carte de la Polynésie française (60)



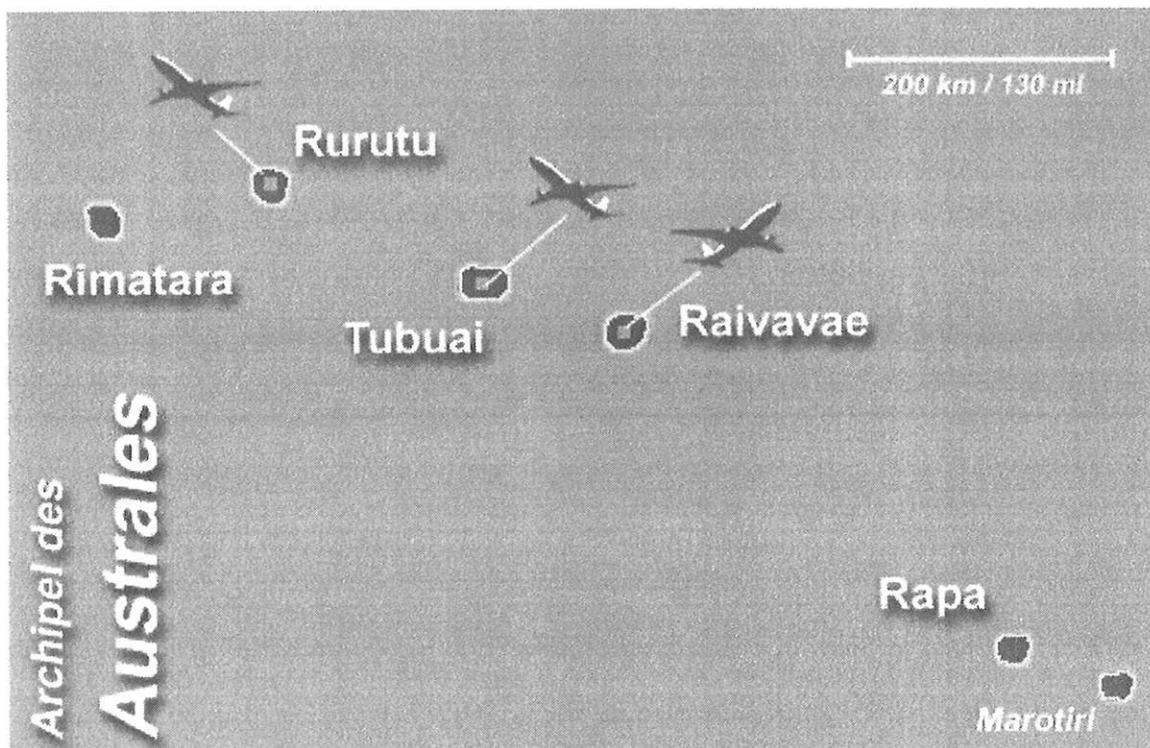
Le premier aéroport construit en Polynésie le fût pendant la deuxième guerre mondiale, en 1943, par les Américains, sur l'île de Bora-Bora.

Le climat est de type tropical humide.

Sur le plan politique, la Polynésie est un Territoire d'Outre-Mer depuis 1946, avec un statut d'autonomie au sein de la République Française. Le Président du gouvernement de la Polynésie Française est élu par l'Assemblée de Polynésie Française, composé de 41 conseillers issus des 5 archipels. Le Haut-Commissaire nommé par le gouvernement de la République française, en est le représentant et contrôle la légalité des actes des autorités du Territoire.

3.1.2.L'archipel des Australes

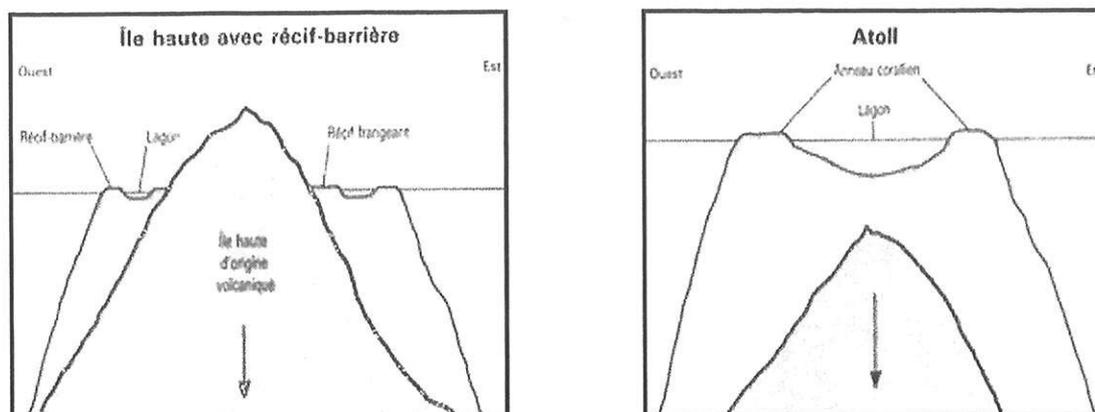
Figure 32 : Carte de l'archipel des îles Australes (64)



L'archipel des Australes, situé à l'extrême sud de la Polynésie française, est constitué de 5 îles dites hautes: Rurutu, Tubuai, Raivavae, Rapa et Rimatara. Ces îles sont dites hautes car elles sont jeunes. En effet, la formation d'une île débute par une éruption volcanique puis cette île va progressivement s'enfoncer et fait naître, dans le même temps le récif de corail. Par la suite, l'île centrale disparaît pour ne laisser place qu'à la barrière de corail que l'on appelle atoll (figure 33).

Figure 33 : Formation d'une île haute et d'un atoll

([http:// www-sv.cit.fr/](http://www-sv.cit.fr/))



Ultimes terres habitées du Pacifique sud, hors des circuits touristiques habituels, les îles Australes sont d'anciens volcans, mais aux reliefs plus doux et aux sommets moins élevés que ceux des autres archipels, à l'exception de Rapa.

Avec leur "marae", lieux de cultes anciens, leurs grands « tiki » de pierre érigés il y a des centaines d'années, et les murets encore intacts de leur "pa", forteresses millénaires, ces îles n'ont toujours pas livré tous leurs secrets. Leur climat plus tempéré est propice aux cultures maraîchères.

Les îles Australes sont également le lieu de rendez-vous des baleines que l'on peut découvrir chaque année de fin juillet à Octobre (64).

3.1.3. Rimatara

Rimatara, île haute, est la plus occidentale de l'archipel des Australes. Elle est située par 22°39'sud et 152°49'ouest. Sa superficie est de 8,6 km² et son plus haut sommet culmine à 106 mètres. Il s'agit d'un petit plateau volcanique très fertile, boisé, entouré d'un récif frangeant presque continu et soulevé à 8-10 mètres de hauteur comme à Rurutu.

Figure 34 : île de Rimatara (48)

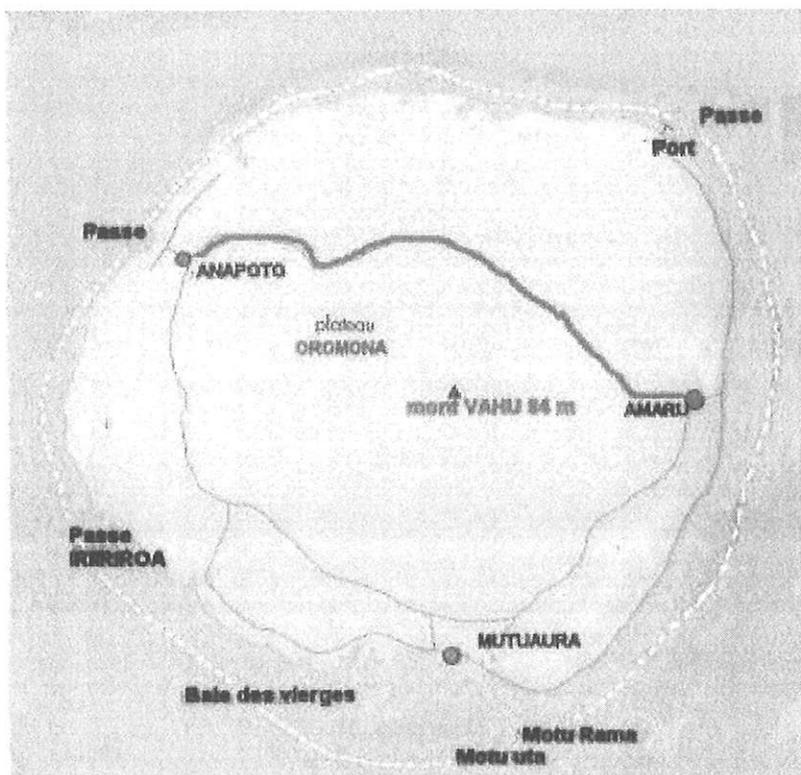
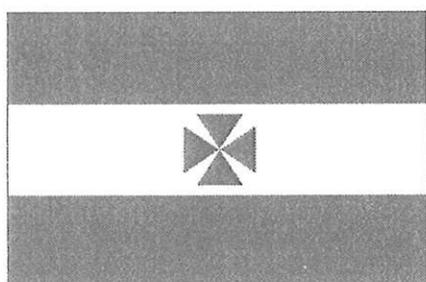
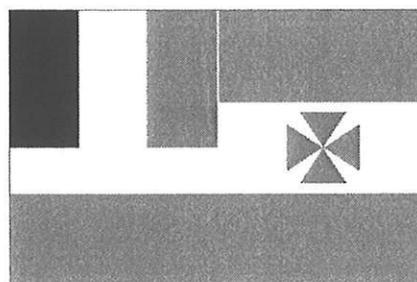


Figure 35 : Drapeaux de Rimatara de 1856 à 1891 et de 1891 à 1900 (62)



1856-1891



1891-1900

Les drapeaux de la figure 35 symbolisent l'île de Rimatara, à partir de 1856, modifié en 1891, au moment de l'imposition du protectorat français qui a obligé le rajout du drapeau tricolore à celui du canton. Ce drapeau a été supprimé le 25 août 1900 lors de l'adhésion de l'archipel à la Polynésie française. L'île fut une des dernières découvertes par les Européens

en Polynésie: c'est le pasteur William Henry qui y débarqua en 1821 et y fonda une mission protestante (62).

L'île compte, au recensement général de la population de 1996, 929 habitants qui se livrent essentiellement aux cultures vivrières et sont regroupés en trois villages : Amaru le chef-lieu (322 habitants), Anapoto (273 habitants) et Mutuaura (334 habitants).

Ses 8 Km² font de Rimatara la plus petite île des Australes. Sans lagon, elle est néanmoins barrée par les coraux qui interdisent l'accostage des bateaux. C'est l'île la moins connue, et rares, sont les voyageurs qui ont entendu parler d'Amaru, son village principal, siège de la mairie. Toutes les deux à trois semaines, le cargo Tuhaa Pae III déverse divers approvisionnements dans les baleinières qui, ensuite, profitent de la houle pour franchir le corail barrant la plage.

Les visiteurs de passage sont logés en chambres d'hôtes. On retrouve ici les bonheurs de la vie saine, conviviale, et de la marche à pied car, l'île n'a ni d'hôtel, ni bar, ni restaurant, ni moyens de transport à louer (60 ; 64 ; 65)

3.2. Aspects anthropologiques et éthiques

Face à la réticence de la famille, étudiée dans notre observation, nous avons tenté de comprendre ce sentiment de crainte et ce mutisme face à l'équipe soignante. En effet, malgré nos efforts, nos explications, notre patience et notre compréhension, la maman Y. évitait soigneusement tout entretien d'ordre médical, du moins avec l'équipe pédiatrique, représentant l'image d'un deuil difficile à vivre, celui de son enfant. Toutefois, Y. a poursuivi ses consultations avec son obstétricien possible symbole d'un avenir gai et annonciateur d'un renouveau, permettant de tourner une page du passé sans pour autant l'oublier. Etait-ce un défaut d'explication de notre part ? un manque de compréhension d'un côté comme de l'autre ? un manque de patience ? une vision de la maladie radicalement opposée ? une croyance particulière, ne nécessitant pas d'explication et qui permet d'accepter de façon fataliste les malheurs et les épreuves de la vie ? Ou bien, est-ce encore une crainte face à une certaine vérité apportée par des étrangers et une science non acceptée car incomprise ?

Nous avons vraiment eu le sentiment que Y. voulait nous aider et participer à notre enquête, mais elle a aussi clairement exprimé l'interdiction imposée par son mari de dévoiler quoi que se soit sur leur famille. Ce dernier était resté sur Rimatara et communiquait par téléphone avec sa femme et le reste de sa famille domiciliée à Tahiti. Nous avons rapidement compris qu'il serait impossible de le rencontrer et de le convaincre de participer à l'enquête familiale.

Pour tenter de nous éclairer, nous avons rencontré Bruno Saura, maître de conférences en civilisation polynésienne et Eric Conte, maître de conférences en éthno-archéologie, tous deux enseignants à l'Université de Polynésie française. Tous deux ont été surpris par l'attitude observée chez cette patiente pour deux raisons :

- tout d'abord, parce que l'île de Rimatara est connue pour abriter des familles porteuses de la mutation responsable du syndrome d'Alport. Cette maladie génétique, transmise par le chromosome X et, entraînant une glomérulopathie, est très bien décrite et répertoriée sur l'île, grâce à des travaux de recherche généalogique réalisés il y a quelques années par le Docteur Charles Tetaria en collaboration avec le Docteur Alain Fournier, chef du service de néphrologie du Centre Hospitalier de la Polynésie Française. Ainsi, une grande partie de la population de l'île a été cartographiée généalogiquement et, surtout, sensibilisée aux problèmes des maladies génétiques. Les personnes habitantes de l'île de Rimatara devraient donc être les premières habilitées à comprendre l'enjeu familial d'une telle enquête et ce d'autant que, cette fois, la maladie est fatale.
- ensuite, parce que même isolées, les populations insulaires sont aujourd'hui de plus en plus ouvertes à la médecine occidentale. En effet, le contraste entre la médecine traditionnelle polynésienne et la médecine occidentale est saisissant. Pour expliquer les réticences, encore observées aujourd'hui face à la médecine européenne par les anciens, mais aussi certains jeunes influencés par les aïeux, il est nécessaire de connaître quelques points d'histoire du peuple polynésien.

3.2.1. Les Polynésiens et la conception

Avant l'arrivée des Européens, et donc du christianisme, le peuple polynésien avait une théorie de la conception qui lui était propre. Ainsi, Allan Hanson anthropologue, publia en 1970 un modèle de conception dans « Théorie rapaienne de la conception » (20). Cette étude fut réalisée au cours des étés 1960 et 1961 à Tahiti et à Rapa, île appartenant à l'archipel des Australes. « Selon les Rapaiens, un fœtus est formé par le sperme pénétrant l'utérus et s'unissant au sang qui s'y trouve. L'existence des ovaires et des trompes de Fallope est ignorée. La menstruation cesse après la conception, car tout le sang est consacré à la croissance du fœtus. Si la conception n'a pas lieu, le sang frais, ayant perdu de sa fraîcheur, est expulsé par la menstruation puis remplacé par du sang frais. L'utérus s'ouvre et se ferme à intervalles réguliers, s'ouvrant chaque mois pour permettre au vieux sang de s'écouler. Le raisonnement des Rapaiens est que l'utérus doit être fermé la plupart du temps, car autrement le sang s'écoulerait en permanence.

La notion indigène de la période de fertilité s'interprète en fonction de ce mécanisme de l'utérus. Le sperme ne pouvant pénétrer lorsque l'utérus est fermé, il n'y a donc aucune possibilité de conception pendant la plus grande partie du cycle. La conception pourrait facilement résulter d'un rapport pendant la menstruation, mais des notions de contamination de l'homme par le sang l'interdisent. Toutefois, l'utérus fermant lentement après l'expulsion du sang, un rapport dans les quelques jours qui suivent la menstruation provoquera probablement la fécondation. » (20)

On peut remarquer que cette théorie proche de celle des îles Tonga, situées au Sud-ouest de Tahiti. Il existe en fait deux théories décrites par Maurice Godelier dans « Un homme et une femme ne suffisent pas à faire un enfant » (17) où il réalise une analyse comparative de quelques théories culturelles de la procréation et de la conception. Selon la première théorie, « l'homme fabrique les os et le squelette de l'enfant avec son sperme. Celui-ci se mélange au sang menstruel de la femme et le tout forme un caillot. Le sang de la femme fabrique alors la chair et le sang de l'enfant qui devient fœtus. À ce stade, une âme prend possession du fœtus et cette âme est un don des ancêtres mais aussi des dieux aux humains .

Aujourd'hui encore, les cheveux d'un nouveau-né sont appelés « cheveux du dieu ». Dans cette vision, les substances féminines, le sang et un liquide appelé « eau de vie »

(correspondant peut-être au liquide amniotique), étaient considérées comme dotées de capacités créatrices de vie que n'avaient pas les hommes. » Selon la deuxième théorie, qui existait dans l'ancien Tonga « toute la substance provient de la femme : la chair, le sang, les os, la peau, etc. Le sperme de l'homme ne joue qu'un seul rôle : bloquer le sang menstruel dans l'utérus de la femme. Un caillot se forme alors, qui forme un embryon puis un fœtus, par l'intervention non seulement des dieux, mais du Tu'i Tonga, le chef suprême ». Ici, le rôle géniteur de l'homme disparaît complètement, il n'est que le partenaire sexuel de la femme. Son rôle est de préparer la femme à être fécondée par un dieu. « Celui-ci, chef suprême du royaume, imprègne donc toutes les femmes de sa semence, désubstantifiée, devenue un souffle fécondateur » (17).

Ces théories paraissent être d'un autre temps. Avec les connaissances médicales actuelles et l'enseignement dans les écoles, on pourrait penser, qu'en 2006, ces théories ont disparu. Nombreuses sont encore les femmes à penser que la conception se fait au moment des règles et à ignorer l'existence des ovaires. Récemment, aux urgences obstétricales du Centre Hospitalier de Polynésie Française, une jeune fille de 26 ans s'est présentée pour douleurs abdominales, retard de règles et métrorragies. Elle avait déjà eu deux grossesses sans problème particulier. Elle ne prenait pas de contraception. Après les examens clinique, biologique et échographique, le médecin lui annonce qu'elle débutait une troisième grossesse. Elle fut d'abord surprise du diagnostic puis finalement heureuse de cette grossesse visiblement non attendue. Après les conseils et explications d'usage face aux métrorragies du premier trimestre, elle annonce qu'elle ne comprend pas comment une telle chose a pu arriver. Le médecin lui explique que ne prenant pas de contraception, elle n'a donc aucune protection contre le risque d'une grossesse éventuelle. Encore toute étonnée, la jeune fille répond : « mais tu sais *taote* (docteur en tahitien), je ne fais jamais l'amour avec mon *tane* (homme en tahitien) pendant mes règles et les jours d'après comme ma grand-mère me l'a bien expliqué... ». Surpris de cette vision des choses, le médecin lui répond que cette méthode n'est certainement pas la meilleure et la preuve en est qu'elle avait déjà eu deux grossesses, certes très bien acceptée, mais non désirées. Le médecin lui explique la fécondation et le cycle menstruel. Elle fut ravie et repartie un peu bouleversée d'apprendre que sa grand-mère s'était trompée mais finalement heureuse d'avoir compris comment son corps fonctionnait. Là encore, le poids des anciens sur les jeunes polynésiens est frappant.

Les traditions sont toujours très présentes dans le cœur des anciens et il est parfois difficile de les allier aux connaissances de la médecine scientifique occidentale. Mais parfois, les traditions peuvent parfaitement être respectées en les alliant aux règles fondamentales de la médecine moderne. Par exemple, le placenta et le cordon ombilical ont un devenir qui leur est propre et spécifique au peuple polynésien. Pour comprendre ces rituels, il est important d'expliquer les bases de la représentation traditionnelle de la conception, de la naissance et de la socialisation. Alain Babadzan nous l'expose dans « Une perspective pour deux passages » (5).

Dans la théorie de la conception, « la femme n'est qu'un simple réceptacle, amorcé en elle par un principe mâle. Sans l'action de ce principe mâle, implanté lors du coït, la fécondité féminine, ne pouvait se déployer que dans la seule négativité: aussi les menstruations, écoulement de sang fécondable et non fécondé, susceptibles d'une activité ultérieure incontrôlable, étaient particulièrement redoutées. » (20) Ainsi, le sperme de l'homme était l'élément unique qui représentait le futur enfant et permettait aussi de bloquer l'écoulement et figer le sang. Le rôle de la femme est négligé et réduit à un simple lieu de protection et de croissance du fœtus. Les menstruations sont clairement définies comme impures et « tapu » (interdites en langue polynésienne).(20)

Après cette première étape de la conception, l'embryon va ensuite croître, mais il est nécessaire qu'il reçoive le « varua », en tahitien, ou « wairua », en maori. Ce terme a été traduit par les Européens par « âme ». Aussi bien dans la culture maorie que tahitienne, le « varua » est essentiel à la croissance de l'embryon, à toute forme de vie et à toute forme d'existence en général. Un vieux sage maori disait : « Toutes les choses possèdent un wairua, autrement elles ne pourraient pas exister. La matière ne peut pas exister sans un tel principe. C'est indéniable. Si cette pierre ne possédait pas de wairua, alors vous ne pourriez pas la voir ; elle ne pourrait pas exister, elle ne désintégrerait et disparaîtrait. » Au contraire, lorsque quelque chose ou quelqu'un meurt, le « varua » sort et disparaît. Ainsi, par ce concept, la vie et la mort sont intimement liées » (18 ; 20).

Une autre théorie très intéressante vient renforcer cette idée du mâle dominant. La croissance de l'enfant, échappant totalement à l'intervention masculine, la grossesse sera considérée comme « un état où la négativité féminine menace toujours de faire irruption »(20). C'est la raison pour laquelle, pendant leur grossesse, ou du moins lors de son

stade ultime, la mère maorie devait être tenue à l'écart du village jusqu'à l'accouchement, dans une hutte isolée et construite pour l'occasion. Il en était de même pour les malades et les mourants. Par la suite, cette hutte était brûlée. Cette homologie entre les interdits, lors des accouchements et des funérailles, est fondée sur le fait que la femme enceinte est associée au monde des morts. Au commencement était le « Po », traduit par l'indifférencié, le vide ou la nuit. Par la suite, aux premières ères, apparaissent toutes une série de créatures qui composent la « physis » polynésienne. Au sein de ce monde du « Po », apparaissent ensuite les divinités qui créent les premiers hommes. Les hommes ne pouvant pas vivre dans le même lieu que les dieux, un monde leur a été consacré le « Ao » où la lumière est apparue. « les dieux sont donc, dans les mythologies polynésiennes, définis comme des créatures au même titre que les humains, c'est-à-dire comme les produits d'une genèse amorcée antérieurement, en dehors du divin. Toutefois, à la différence des humains, les dieux sont des créatures du Po, alors que les hommes n'apparaissent qu'à la lumière du jour, dans le Ao... Po et Ao s'opposent donc, comme le monde des origines au monde contemporain, le monde des dieux au monde des hommes. » Le « Po » est aussi le monde des morts, ancêtres des vivants. Le « Po » désigne ainsi le monde des ancêtres et des dieux mais les dieux sont les êtres originels du « Po » alors que les ancêtres les rejoignent post-mortem (5 ; 20).

Cela étant, en quoi la femme a-t-elle une relation avec le monde du « Po » ? D'après Babadzan, « En tant que créature humaine, la femme participe à l'univers du Ao. Or, elle se trouve néanmoins placée en rapport étroit avec le monde du « Po », le monde des dieux et des ancêtres, l'univers du transcendant et de l'interdit. Au sein de l'être humain, le rapport masculinité/féminité est pensé comme une opposition du type Ao/Po.... La dimension déterminante est ici l'impureté : la féminité est « tapu » en raison de son impureté, par ce qu'elle véhicule dans ces cultures de négativité et de périls... Ce n'est que dans une seconde étape qu'elle se trouve associée au « Po »... le « Po » est par définition le domaine de l'interdit » (5).

Il est intéressant d'analyser les différents rituels marquant la naissance en Polynésie et qui sont toujours respectés et mis en œuvre de nos jours. Ces pratiques ont pour but d'assurer, par étapes, une socialisation de l'enfant. « Tous ces rites visent...à extraire le nouveau-né du milieu matriciel et du « Po » pour l'intégrer au monde des humains, « Ao », le passage de la nature à la culture étant clairement déterminé, comme passage d'un univers féminin et négatif à un univers masculin et positif » (5). Ces rituels tournent autour de deux éléments essentiels, que sont le placenta et le cordon ombilical.

Tout d'abord, le placenta représente l'élément le plus impur et négatif car il représente la face maternelle. La séparation de l'enfant d'avec le placenta, c'est-à-dire la coupure du cordon ombilical, traditionnellement effectuée par un sacerdote (prêtre), reste un temps fort dans les pratiques rituelles. En Polynésie, le placenta est appelé « Pufenua » ou « fenua » qui veut dire « terre » respectivement en paumotu (langue des habitants de îles Tuamotu) ou tahitien. Il représente la première demeure de l'enfant, sa première enveloppe et il est traditionnellement emporté hors du village et enterré. Étant considéré comme « tapu », il est enterré loin des regards et l'endroit sera soigneusement évité par la population. De nos jours, cette tradition perdue et de nombreuses familles, fidèles aux traditions, poursuivent cette pratique. Le placenta n'est pas considéré comme quelque chose d'inerte, mais de bien vivant, et peut être utilisé en sorcellerie. À Raivavae, aux îles Australes, un rituel consistait à « tuer » le placenta avant de l'enterrer. À Rurutu, également aux Australes, le placenta est enterré devant une des portes de l'habitation. Ce rituel a pour but de prémunir l'enfant contre un excès de honte ou de timidité et lui permettre d'aller sans crainte vers les autres, en franchissant le seuil de la maison (5).

Le cordon ombilical, ou « pito », a, quant à lui, un devenir totalement différent. Le cordon est considéré comme une relique de l'enfant. Le cordon doit être coupé à mi-longueur. Son détachement du ventre de l'enfant représente la fin de la période de réclusion de la mère, qui dure cinq à six jours, dans les îles de l'archipel de la Société. Le « pito » d'un enfant de haut rang est enterré dans les « marae ». Pour les autres, le cordon est introduit dans les cavités de certains arbres ou conservé dans une bouteille par le père. Cette pratique se fait toujours nos jours. À Rurutu, le « pito » est placé dans une coquille de turbo (coquillage) et jeté à la mer, devant une passe. Ainsi, l'enfant deviendra un bon plongeur ou un bon pêcheur, il ne craindra pas les tempêtes et sera protégé lorsqu'il prendra la mer (5).

3.2.2. Les Polynésiens et la maladie

3.2.2.1. Le désastre humain

Avant l'arrivée des Européens, les Tahitiens semblaient indemnes de la majorité des affections faisant ravage au même moment en Europe. Bougainville attribue aux Anglais la responsabilité de l'introduction de la syphilis sur le sol polynésien. La maladie existait, mais elle semblait contrôlée. Bougainville écrit en mai 1768 : « ... la santé et la force des insulaires... et la beauté singulière de leurs dents qu'ils conservent dans le plus grand âge... Les végétaux et le poisson sont leur principale nourriture ; ils mangent rarement de la viande... de leurs boissons ; ils n'en connaissent d'autre que l'eau : l'odeur seule du vin et de l'eau-de-vie leur donnait de la répugnance ; ils en témoignent aussi pour le tabac, les épices... ». « Dans les maladies un peu graves, tous les proches parents se rassemblent chez le malade... chacun le soigne et le veille à son tour. Ils ont aussi l'usage de saigner... un taoua, c'est-à-dire un médecin ou prêtre inférieur frappe avec un bois tranchant sur le crâne du malade, il ouvre par ce moyen ... la veine sagittale... le lendemain, il lave la plaie avec de l'eau » (18).

Les Européens sont donc émerveillés par la santé « saine et vigoureuse », décrite par Banks, scientifique de Cook, de cette population (18). Les principales affections, touchant les habitants de l'île, étaient des affections de la peau, des ophtalmies, des rhumatismes, la filariose, des traumatismes et des blessures. Certaines maladies coïncidaient avec des périodes de famine ou la saison chaude et humide, correspondant à l'été austral allant de novembre à avril. Anderson, chirurgien de Cook remarque : « Leur savoir en matière de médecine est plus restreint, parce que leurs maladies sont moins nombreuses que leurs accidents. » Ces propos sont confirmés par Morrison, marin anglais de la Bounty : « Leurs maladies sont peu nombreuses et ils n'ont point de remèdes pour leurs douleurs internes... et bien que leurs médicaments soient toujours accompagnés de prières ; mais en chirurgie, ils sont excellents et réussissent des guérisons surprenantes... » (18).

Par la suite, lorsque les colons décidèrent de s'installer, le discours changea. Les maladies nouvelles, apportées par les Européens, ravagèrent la population qui n'avait jamais été mise en contact avec ces nouveaux germes importés. Dans le même temps, les Européens entamèrent les stocks de nourriture de manière importante, perturbant les systèmes

d'échanges internes et les festivités, affaiblissant ainsi la population. Les navigateurs ayant besoin de bois pour le feu, ont abattu surtout des arbres fruitiers. Comme aucun soin n'était efficace contre les maladies nouvellement introduites, beaucoup de cochons furent sacrifiés aux dieux sur les maraes, qui sont les lieux de culte des Polynésiens (figure 36).

Figure 36 : Carte postale représentant un rituel de sacrifice
(<http://www.janeresture.com>)



Sur le plan démographique, ce fut un véritable massacre. Les tahitiens moururent par milliers. Les épidémies vont se succéder pendant cent cinquante ans : syphilis, tuberculose, tétanos, gale, dysenterie, affections vénériennes, variole, grippe, coqueluche, rougeole, typhoïde... La population de Tahiti était estimée à 70 000 personnes avant l'arrivée des Européens, au milieu du XVIIIe siècle, puis à 16 050 âmes en 1797 et finalement à 6 100 habitants en 1857. Les Tahitiens ne sont plus que l'ombre décadente de leurs pères dont la santé éclatante en faisait les égaux des dieux. C'est à ce moment-là, que les missionnaires

évangéliques apparaissent : d'après ces derniers, un peuple ayant vécu si longtemps dans l'ignorance de Dieu et profitant, sans se soucier, des bienfaits de l'endroit où il vivait, ne pouvait avoir plus juste punition. Ce sera le début de l'évangélisation des archipels polynésiens.

3.2.2.2. Les soignants

Dans la majorité des rares écrits, le peuple tahitien distinguait trois catégories de soignants.

Tout d'abord, on distingue les **prêtres prieurs** qui officiaient sur les maraes. Le prêtre narrait, à la population, les soins prodigués par les soignants. Ce qui sous-entendait que chacun détenait un certain savoir pour les soins courants.

Figure 37 : Marae Arahuraru, Pa'ea, Tahiti
(<http://personal.inet.fi/surf/polynesia/tanssinhistoria.html>)



Il y avait aussi des **guérisseurs** ou « tahu'a », qui pouvaient être des oracles ou des devins qui possédaient leurs propres maraes. La tradition polynésienne est par définition

orale, c'est-à-dire que rien, ou presque, n'est écrit. Une grande partie des connaissances se transmet, de génération en génération, oralement. Ainsi, le secret des soins était transmis au sein d'une famille de guérisseurs, bénéficiant d'un respect particulier pour une relation privilégiée avec un dieu guérisseur familial. Le secret était une des conditions de réussite des préparations et des soins comme les massages, les préparations à base de plantes, l'exorcisme et les actes chirurgicaux. Les malades étaient opérés à l'aide de bistouris en bambou, l'os du crâne pouvait être réparé avec de la coque de noix de coco à demi mûre. La réduction des fractures des membres et la pose de bois particulier sur les os des membres étaient des actes connus. L'hygiène était un principe fondamental et une préoccupation majeure, avant l'arrivée des colons, pour le peuple polynésien. Ainsi, Morrison dira : « Ils ont une aversion naturelle pour la saleté, et la propreté incomparable de leurs corps et de leurs vêtements les rend... très agréables... leur évitent beaucoup d'affections dont nous sommes affligés... se baignent constamment... trois fois par jour... lavent toujours leur bouche et leurs mains avant et après chaque repas... passent leur temps à tailler leurs cheveux... leur barbe et enlèvent les poils de leurs bras, jambes, aisselles et autres parties du corps... » (18).

Enfin, les **sorciers** et les **exorcistes** communiquaient avec les esprits familiers au moyen de figurines appelées **ti'i**, (photo 8) sur des grands maraes spéciaux, en souvenir de **Ti'i** (le premier homme).

Photo 10 : Photos de ti'i ([http://www.prm.ox.ac.uk /](http://www.prm.ox.ac.uk/))



Ces sorciers faisaient pénétrer dans des statuettes, entreposées dans leurs maisons, les esprits des démons. Pour nuire, ils mobilisaient les esprits des défunts « dévorants et aux dents longues » (18). Le sorcier était considéré comme le père des esprits, à son service, qui s'exprimaient parfois par le son d'un coquillage. Les sorts étaient préparés dans un récipient, à l'aide d'un objet corporel ou non, appartenant à la victime. L'image de la victime était emprisonnée dans des capteurs d'âmes, miroirs faits de récipients sombres emplis d'eau. Un esprit ou un dieu pouvait être congédié et la statue enterrée pour neutraliser son pouvoir. Les exorcistes devaient identifier le jeteur de sort afin de lui retourner le mal(18).

3.2.2.3. Les guérisseurs d'aujourd'hui

Une étude a été réalisée par Simone Grand, au début du siècle, à Tahiti, concernant quarante-deux personnes pratiquant des soins basés sur la médecine traditionnelle (18). Certains vivent grâce aux dons des patients et au soutien de leurs enfants et d'autres exercent une activité principale salariée et ne soignent que le week-end. Pour une majorité, leur savoir provient de leurs aïeux qui leur ont transmis les pratiques, les recettes et les secrets d'une guérison réussie.

Les pratiques sont variées : formules magiques, statuettes ensorcelées, voyance sur de la terre battue, massages au monoï, remèdes à base de plantes, utilisation de piqûres d'abeilles, bains de plantes, fabrication d'onguents capables de guérir de nombreux maux, utilisation de ventouses associées à la scarification etc.... Le monde des guérisseurs apparaît complexe et hétérogène. En ce qui concerne l'herboristerie, le domaine est effectivement très complexe avec des remèdes à base de plusieurs plantes ramassées à une heure particulière, bouillies ou pilées de manière rituelle, et administrées au malade en tisane ou massage, voire en inhalation. Pour eux, les plantes qui soignent sont un don du seigneur et ils déplorent qu'elles se raréfient dans le mépris, l'ignorance et l'indifférence.

Pour certains, cette pratique est une vocation et un don qui constituent un héritage familial devant être conservé et transmis à leurs propres enfants ; tandis que pour d'autres, cette tâche est vécue comme une servitude. C'est une contrainte qu'il a fallu accepter et

apprendre à apprécier. La majorité de ces soignants est favorable à la médecine occidentale et prête à travailler en collaboration avec les médecins, mais, une minorité y est totalement opposée. Cet échange est unilatéral. En effet, les médecins sont, pour une grande majorité, réticents à la médecine traditionnelle et parfois intolérants lorsque la population se tourne vers ces guérisseurs avant de les consulter.

Tous ces guérisseurs sont en bonne santé ainsi que leur famille. Aucun n'est obèse, à la différence d'une grande partie de la population polynésienne. En effet, la surcharge pondérale est une préoccupation incontournable des services de santé publique. Ces soignants insistent sur l'importance d'une hygiène alimentaire et de vie, comportant des soins corporels et une attention particulière aux émotions et aux sentiments, comme la convoitise, la jalousie et la rancune. Pour être efficace, il importe que le soignant soit motivé, en bonnes dispositions d'esprit et de corps, optimisant la guérison. À un moment de leur vie, ces femmes et ces hommes ont mobilisé tout leur être, toutes leurs énergies, pour sauver ou soulager la souffrance d'une personne chère après que les officiels de santé aient déclaré forfait. Aucun guérisseur ne tire un réel profit financier des soins qu'il dispense et insiste sur le fait que les soins doivent être gratuits. Leurs conditions de vie restent modestes, et parfois à la limite de la précarité.

Certes, la médecine tahitienne a fait ses preuves, mais, aujourd'hui les soins sont accessibles à tous. Il nous est difficile de comprendre, alors, ce qui motive la population à se tourner vers la médecine traditionnelle. En raison d'une confrontation entre ces deux cultures, la médecine occidentale ne répond peut-être pas, précisément, aux attentes de cette population. Par exemple, « l'opération chirurgicale est considérée comme une atteinte à leur intégrité. Les soins traditionnels n'agiraient plus, une fois, que le chirurgien a ouvert, prélevé et modifié quelque chose » (18). De plus, l'influence de l'entourage familial est encore très forte ainsi que le respect de l'avis des anciens.

3.2.2.4. L'installation du système de santé

Le premier médecin professionnel à Tahiti s'installe en 1836. C'est un Écossais du nom de Johnstone qui soigne les consuls étrangers, les missionnaires et la reine Pomare. Pendant le protectorat, en 1842, le premier service de santé voit le jour, assuré par le

personnel militaire. Par la suite, le premier hôpital est construit : trois chirurgiens, un pharmacien et quatre religieuses de St Joseph de Cluny y exercent. Ils accueillent les militaires, les fonctionnaires coloniaux, les Européens et les riches familles polynésiennes. Il faudra attendre 1864 pour qu'un lit soit réservé aux basses classes de la population locale, au sein de l'hôpital. En 1867, l'hôpital s'ouvre à tous avec remboursement des actes. Puis les premières notions d'hygiène collective et de prophylaxie publiques germent. Ainsi, en 1912, le premier village de lépreux est créé. Tahiti devient l' « île-hôpital », tandis que les autres archipels restent des déserts sanitaires. En 1919, les premiers cours de formation aux soins infirmiers sont organisés. Un service de radiologie est ouvert en 1922, une maternité en 1927. Après 1945, le service de santé devient civil, tout en recevant le soutien militaire dans l'encadrement médical. La Caisse de Prévoyance Sociale (CPS), toujours en vigueur aujourd'hui, est créée en 1964. Le système actuel de soin est de la compétence du gouvernement territorial (18). Les enfants grandissent dans le cadre d'une politique de protection infantile et scolaire, avec l'installation du centre de protection infantile (CPI). On peut constater l'allongement de l'espérance de vie qui de 75 ans pour les femmes et 68 ans pour les hommes (55). Les chiffres clé sont répertoriés dans le tableau de la figure 38.

Figure 38 : Tableau comparatif de la France et de la Polynésie en chiffres clé (55)

	Unité	2000	2000	2001	2001
		France	Polynésie F	France	Polynésie F
Population		58,9 M	231,500	59,1 M	235,200
Taux de natalité	0/00	13,2	20,3	13,1	20,1
Taux de mortalité	0/00	9,1	4,4	8,9	4,8
Mortalité infantile	0/00	4,5	7,0	4,5	7,1
Taux nuptial	0/00	5,2	4,6	5,1	3,9

La croissance démographique est d'environ 1,9% par an et la population peut être considérée comme jeune avec 43,1% des habitants en dessous de 20 ans, les plus de 60 ans représentant 6% de la population (55).

3.2.3. Les Polynésiens et la mort

Le monde des vivants est appelé Ao. Le monde des morts est appelé Po. Lorsque l'esprit quitte le corps, il est saisi par d'autres esprits qui le conduisent au monde du Po. Cette composante, transportée d'un monde à l'autre et que nous traduisons par esprit, n'est autre que le varua que nous avons évoqué plus haut (Les Polynésiens et la conception, p 96). Il est lié à l'essence de l'être humain autant qu'à son apparence, et il est donc inexact de le traduire par esprit ou âme. Le varua a la possibilité de voyager pendant le sommeil, et sa séparation définitive avec le corps : est la mort. En post-mortem, le varua acquiert le statut d'ancêtre. Durant quelques jours après le décès, le varua du mort demeure aux alentours du cadavre. Encore lié à l'être humain, il se présente sous les traits du mort, essentiellement à l'occasion d'apparitions. On dit que l'esprit cherche l'absolution de ses fautes auprès des vivants, avant de quitter ce monde. Une fois dans le monde du Po, le varua va subir des modifications. Il est dépouillé de sa forme primitive par un phénomène de mastication et de digestion par les ancêtres des morts et des divinités. On dit que l'âme est dévorée, mastiquée et même râpée. Par ce phénomène, le sang du varua sort et s'écoule. Ce sang est récupéré par une divinité femelle dans une gourde, où il prend à nouveau un aspect humain mais de nature spirituelle. Ceci est considéré comme une procédure nécessaire à la conversion d'âmes non dégrossies, c'est-à-dire encore souillées par la mort, en esprits affinés capables de participer à la vie de l'au-delà. C'est à ce moment-là que le varua acquiert le statut d'ancêtres. Ce statut était refusé aux femmes, aux cadets ou aux individus de rang inférieur (5 ; 18).

En Polynésie, il y avait divers modes de traitement du corps après la mort et quantité de façon de disposer les ossements. Il y avait deux cérémonies. La première avait lieu immédiatement après le décès et comportait un certain nombre de manipulation du cadavre. À Tahiti et aux îles Marquises, il était embaumé, exposé à l'air libre où il se desséchait avant d'être inhumé. Au bout de plusieurs semaines ou mois se déroulaient les secondes funérailles. Le corps était exhumé et l'on prélevait du cadavre le crâne et les os longs qui étaient placés dans une cachette d'accès difficile ou sur un site funéraire. La préservation des restes humains, destinés à devenir objets de culte, est commune à l'ensemble de la Polynésie. Handy a suggéré : ceci « s'est peut-être fondé sur la croyance que l'âme n'était pas véritablement installée dans l'autre monde tant que la chair n'avait pas disparu. Il est hors de doute que l'on croyait qu'un rapport intime existait entre l'âme et le squelette. Après la

disparition de la chair, l'âme était considérée comme définitivement installée dans l'au-delà » (5).

Ces rituels s'opéraient dans les temps anciens, avant l'évangélisation par les missionnaires. Les rituels religieux étaient liés à presque tous les actes quotidiens. Avec l'arrivée du christianisme, les ancêtres et les dieux ont été traités de faux-dieux. Ceci explique la destruction et l'abandon des maraes, car le maintien des valeurs polynésiennes était assimilé à une régression infantile et perverse (5 ; 18).

3.3. Discussion

Au vu, des différentes croyances polynésiennes face à la naissance, la maladie et la mort, nous allons tenter d'expliquer les difficultés rencontrées, lors de l'enquête génétique, pour l'obtention du diagnostic de myopathie myotubulaire liée à l'X, en raison de la réticence de la famille étudiée. Il est important de noter que ce diagnostic rare est le premier à avoir été porté en Polynésie française. Cela peut être, en partie, expliqué par les difficultés liées à l'éloignement géographique et l'isolement retardant l'installation de structures médicales optimales.

La naissance d'un enfant est considérée, dans toutes les cultures comme un moment important, porteur d'un sentiment de joie immense. De nos jours, les femmes, vivant dans des îles dénuées de structure médicale, viennent accoucher à Tahiti. Ce fut le cas pour N. et Y., alors que leurs maris étaient restés à Rimatara. Nous avons vu que, dans la conception, le rôle du père est majeur mais qu'en est-il en cas de décès de l'enfant ? Le père se sent-il responsable ? Nous n'avons pas retrouvé de témoignages anciens évoquant le décès d'un nouveau-né. Il est certain que l'absence de collaboration dans notre enquête génétique de N. et Y. a été, en grande partie, liée au fait que les maris y étaient totalement opposés. Probablement, sous l'influence des sociétés occidentales, les maris sont devenus les chefs de famille, ce qui est paradoxal, car initialement, le système était culturellement matriarcal. Comme il a été dit précédemment, le poids des anciens, dépositaires des croyances ancestrales, a, par l'intermédiaire de leur mère, jouait, certainement, un rôle important dans le manque de confiance, de N. et Y., envers notre équipe. Dans certaines traditions, l'homme

n'est pas le seul géniteur ; l'enfant est, en partie, conçu par un dieu et se trouve sous sa protection. Le rôle de la femme est réduit à celui de simple réceptacle. Les parents ne peuvent donc pas aller à l'encontre de la volonté des dieux.

Concernant la maladie, qui a touché les deux enfants, elle a été acceptée et subie comme une fatalité, face à laquelle personne ne peut rien, la douleur étant tout de même très présente. A nos yeux, N. et Y. ont eu une attitude passive. Cette absence de désir d'explication et d'envie, de leur part, de faire tout ce qu'il est possible d'envisager, aujourd'hui, pour éviter la récurrence est difficile à comprendre. Le contraste entre l'équipe médicale, désireuse de trouver un diagnostic, de manière à faire bénéficier la future mère d'un diagnostic pré-natal et la passivité de cette dernière devenait contrariant. De nos jours, l'exigence des familles occidentales est de plus en plus importante envers le milieu médical. Ces dernières n'acceptent plus qu'un enfant parfait avec un risque obstétrical zéro. La mort et le handicap sont refusés, inenvisageables et liés à la responsabilité du corps médical, à la différence des cultures polynésiennes, où l'importance du dieu dans la conception lui donne tout pouvoir sur le devenir de l'enfant.

En ce qui concerne la mort, les Polynésiens la considèrent comme un retour vers les ancêtres dans le monde du Po. La mort est donc acceptée beaucoup plus facilement que chez nous. Les Polynésiens expriment leur souffrance d'une manière différente et restent discrets dans l'expression de leur sentiment. Ils parlent peu lorsqu'ils sont face aux médecins et sont toujours en accord avec eux, même s'il en est autrement. Il existe une réelle pudeur et un très grand respect du corps médical.

Nous n'avons pas retrouvé de données concernant le devenir des corps des deux nouveaux-nés décédés ni de leur placenta. Avons-nous respecté les traditions et permis à la famille de réaliser correctement les rituels de deuil ?

Il existe une autre notion qu'il serait intéressant d'aborder : l'adoption. Le Polynésien considère que son enfant ne lui appartient pas, qu'il appartient à la famille au sens large, au *feti'i*, avec les oncles, les tantes, les cousins, les grands-parents... Lorsque les parents ne peuvent pas s'occuper de leur enfant, pour des raisons financières ou autres, ce dernier est facilement donné en adoption à un autre membre de la famille : c'est un enfant *faa'amu* (adopté). Cette pratique courante n'est pas toujours signalée aux autorités. Il est donc

parfois difficile de savoir qui sont les réels parents biologiques, surtout sur les îles éloignées, sachant que l'informatique existe peu et que les cyclones dévastent tout sur leur passage, y compris les documents d'état-civil. Ceci vient renforcer le risque de consanguinité déjà important dans les îles peu peuplées.

L'attitude de N. et Y. a-t-elle était réellement passive ? De nos jours, il existe, encore, des guérisseurs et des sorciers qu'elles ont peut-être consultés. Pour cela, nous n'avons aucune preuve.

D'autre part, ne persiste-t-il pas une rancœur vis-à-vis des Européens, que les Polynésiens pourraient considérer comme responsables de l'introduction des maladies, ayant provoquée la décadence de leur peuple ? A l'origine, les Polynésiens étaient un peuple à la santé vigoureuse, avec une population importante et gardent en eux la cicatrice d'une colonisation douloureuse. Les missionnaires, en introduisant la religion, ont voulu détruire les coutumes et anéantir leurs dieux.

La réalisation d'un arbre généalogique complet de cette famille fut difficile en raison du mutisme familial. Ceci pourrait s'expliquer par une possible honte. Le fait de ne pas pouvoir procréer, et surtout d'engendrer des garçons, peut être considéré comme une tare. Dans la société polynésienne actuelle, avoir des enfants est encore primordial pour un couple. La femme, ne remplissant son rôle de procréatrice, pourrait porter préjudice aux dieux et à son mari. Le régime polynésien étant patriarcal, la naissance de garçons est très importante.

Le Dr Tetaria, membre de comité d'éthique de Polynésie française, a considéré, au vue de la gravité de la pathologie, que le reste de la famille avait un droit d'information concernant la myopathie myotubulaire liée à l'X et devait être mise au courant d'une éventuelle possibilité d'atteinte par cette maladie. D'autre part, l'île de Rimatara, connue pour être un berceau pour le syndrome d'Alport, a été cartographiée généalogiquement, en rappelant que le risque de consanguinité, dans ces îles, est très important. En collaboration avec Le Dr Fournier, chef du service de néphrologie, nous avons recherché les arbres généalogiques se rapportant à la famille de N. et Y. Malheureusement, la famille qui nous concernait n'était pas répertoriée, hormis une branche très éloignée. Au moment même où notre enquête piétinait, nous apprenions que, la surveillante du service d'hémodialyse

appartient à la famille étudiée. Sa collaboration a été précieuse et nous a permis de rencontrer la grand-tante et les cousines de N. et Y., vivant à Tahiti. Ces dernières ont pleinement collaboré à notre étude et, ainsi, nous avons obtenu l'intégralité de leur généalogie. La figure 38 montre que la mère de Y. et N., que nous appellerons V., a quatre sœurs, P., N*, A.M, et T. et deux frères I. et N.

Figure 39 : Généalogie de V.

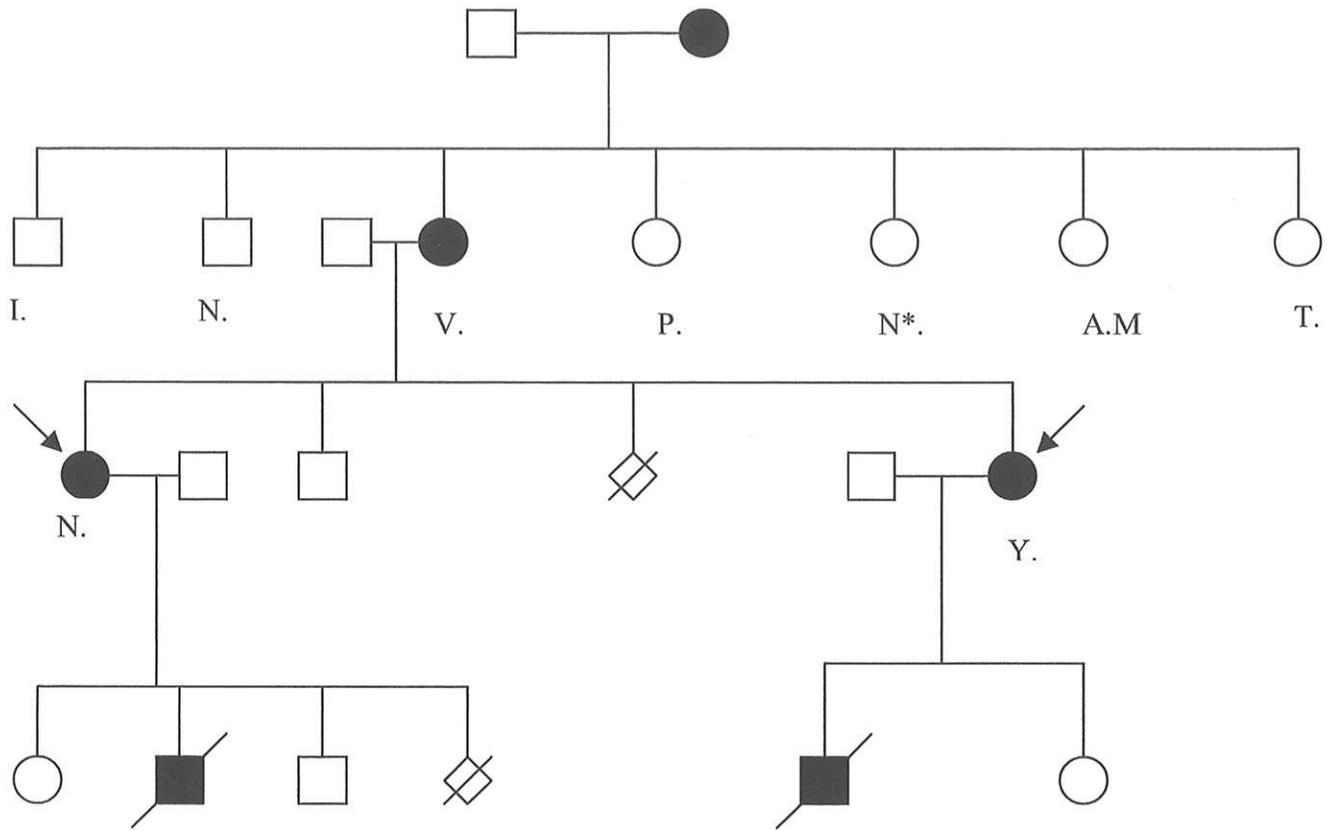


Figure 40 : Généalogie de P.

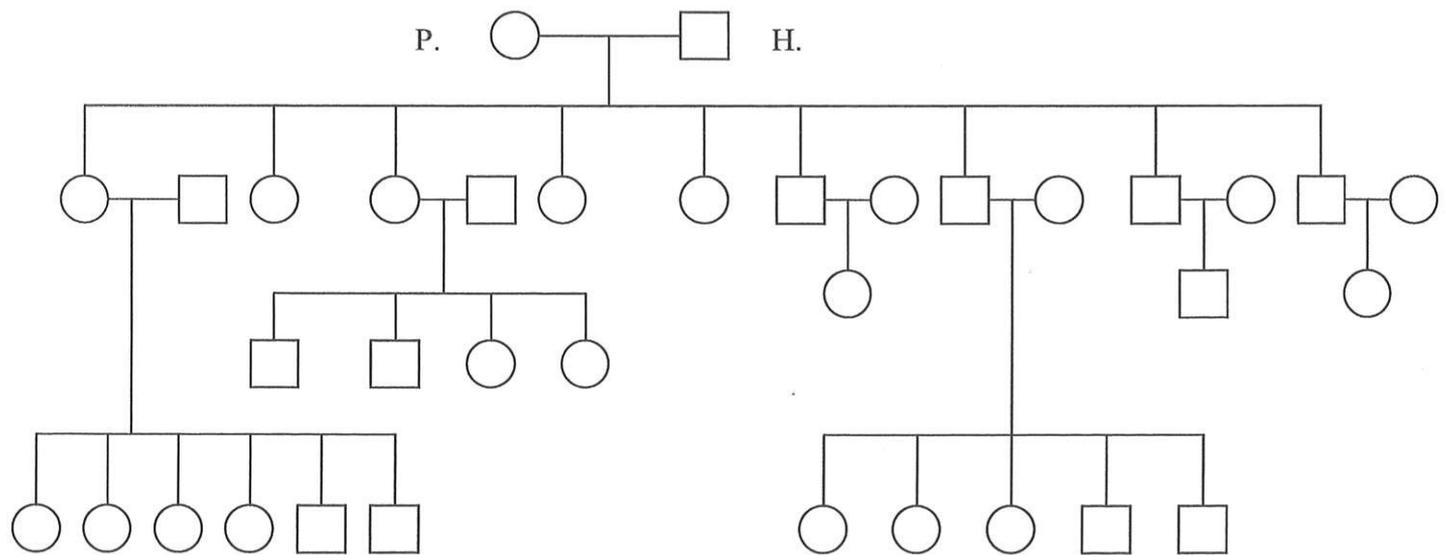


Figure 41 : Généalogie de A.M.

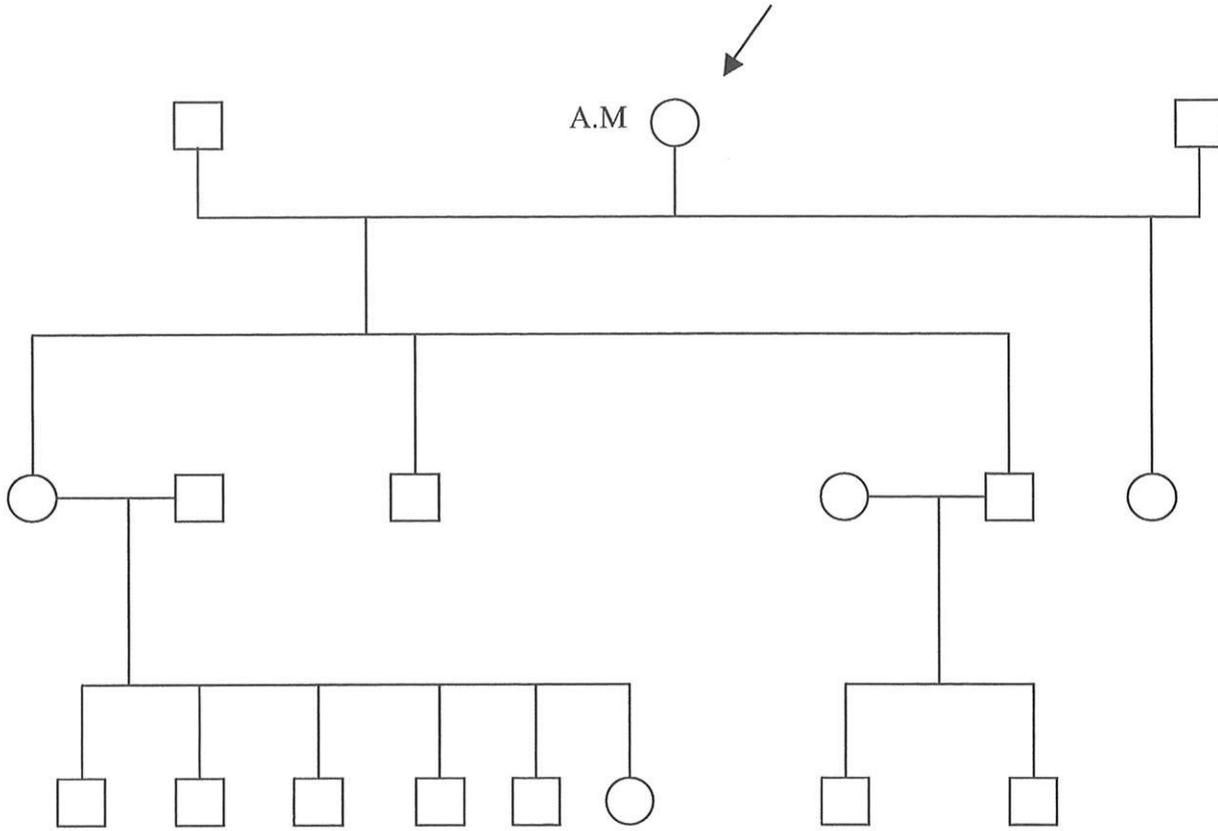


Figure 42 : Généalogie de N*.

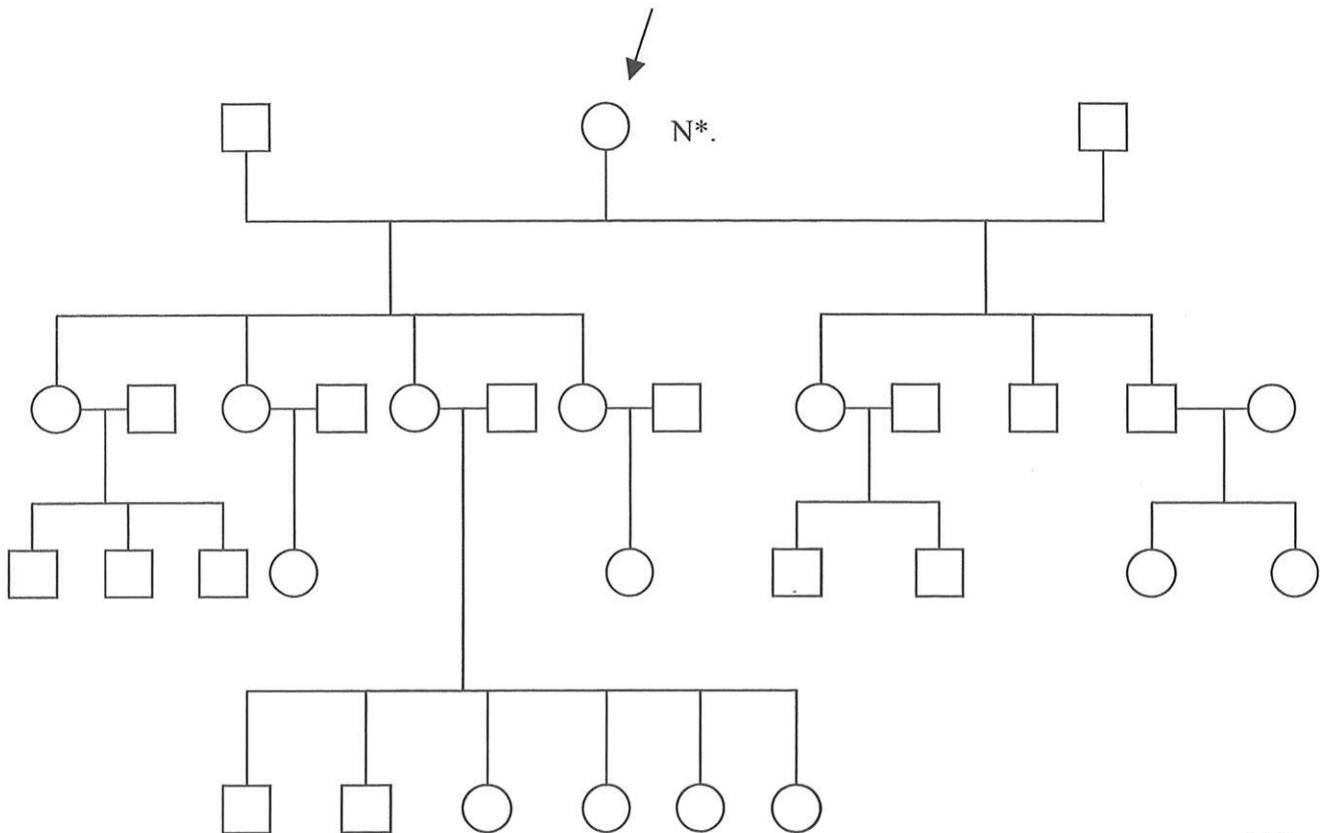
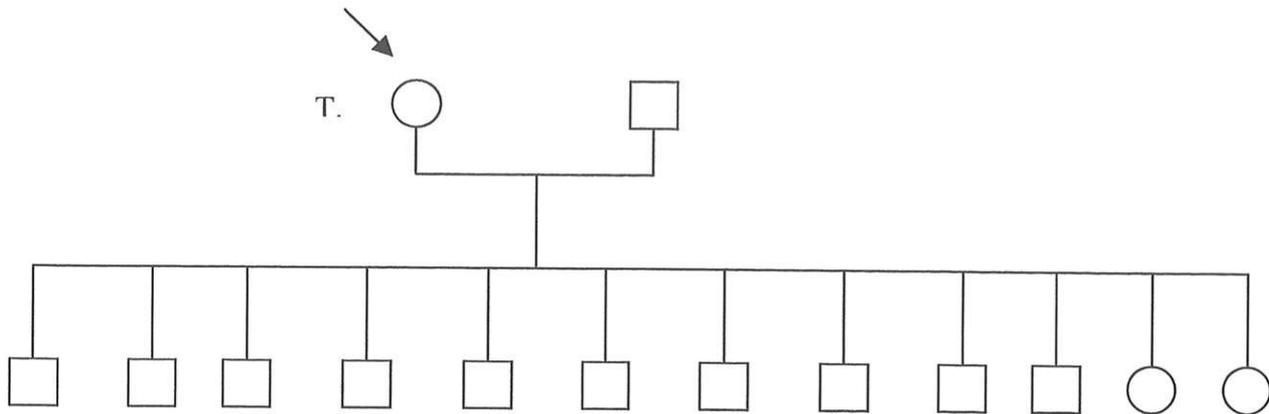


Figure 43 : Généalogie de T.



En dehors de la lignée issue de V., nous n'avons pas retrouvé la notion d'enfants mort-nés ou de fausse-couche. Toutes les femmes de cette famille, dont nous avons pu retracer la descendance, ont eu des garçons indemnes de la XMTM. Les descendants de P. (figure 40), A.M. (figure 41), N* (figure 42) et T. (figure 43) ne sont pas atteints de la XMTM. En analysant l'ensemble des données recueillies, l'hypothèse d'une deuxième branche porteuse de la mutation c.1261-10A>G paraît peu probable. Il serait néanmoins intéressant de faire des analyses et une recherche par biologie moléculaire auprès des sœurs de V., pour écarter cette éventualité avec certitude. En effet, si ces dernières ne sont pas porteuses de la mutation, leur descendance en est indemne.

Nous n'avons pas récupéré l'arbre généalogique des deux frères de V., partant du principe qu'ils étaient en vie et en bonne santé et donc non porteur de cette mutation qui, nous le rappelons, est toujours associée à un phénotype sévère.

CHAPITRE 4
CONCLUSION

La myopathie myotubulaire liée à l'X est une maladie dont le pronostic reste sévère et dont la prise charge est de nos jours symptomatique. Dans notre étude, il s'agit des deux premiers cas, de myopathie myotubulaire liée à l'X, diagnostiqués en Polynésie française. Les avancées récentes dans le diagnostic moléculaire de cette maladie laisse cependant un espoir de thérapie génique à l'avenir. Certaines études restent à envisager notamment la relation entre le dosage de myotubularine et le phénotype, l'analyse génétique des grands-parents à réaliser de façon systématique de manière à quantifier l'importance des mutations de novo, le soin de déterminer avec précision le rôle de la myotubularine. La liste des mutations responsables de la pathologie reste toutefois incomplète. Des modèles cellulaires et de souris porteuses de la myopathie myotubulaire liée à l'X sont en construction.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Akiyama C, Nonaka I.**
A follow-up study of congenital non-progressive myopathies.
Brain & development sept-oct 1996 ;18 (5) : 404-408.
2. **Andoni J, Urtiz B, Miranda A.**
Bilan et prise en charge des maladies neuromusculaire.
Kinésithérapie- Médecine physique- réadaptation. 26-475-A-10, 2001.
3. **Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, Dulac O, Mancini J.**
Neurologie Pédiatrique, deuxième édition ; ed Flammarion
4. **Avner P. Unité de Génétique moléculaire murine – URA CNRS 2578.**
L'inactivation du chromosome X.
Rapport d'activité 2005 – Institut Pasteur.
5. **Babadzan A.**
Une perspective pour deux passages.
L'Homme, juil.-sept. 1983, XXIII (3), p81-99.
6. **Biancalana V, Caron O, Gallati S, Baas F, Kress W, Novelli G, D'Apice MR, Lagier-Tourenne C, Buj-Bello A, Romero NB, Mandel JL.**
Characterization of mutations in 77 patients with X-linked myotubular myopathy, including a family with a very mild phenotype.
Hum Genet. 2003 Feb ;112(2) :135-42. Epub 2002 Nov 28.
7. **Buj-Bello A, Biancalana V, Moutou C, Laporte J, Mandel JL.**
Identification of novel mutations in the MTM1 gene causing severe and mild forms of X-linked myotubular myopathy.
Hum Mutat. 1999 ; 14(4) :320-5.
8. **Buj-Bello A, Laugel V, Messaddeq N, Laporte J, Pellissier JF, Mandel JL.**
Caractérisation d'un modèle murin pour la myopathie myotubulaire.
Premières assises de génétique humaine et médicale-Marseille-18 au 20 janvier 2002.
9. **Campbell MJ, Rebeiz JJ, Walton JN.**
Myotubular, centronuclear or peri-centronuclear myopathy ?
Journal of the Neurological Sciences may-jun 1969 ; 8(3) : 425-443. Abstract.
10. **Chanzy S, Routon MC, Moretti S, De Gennes C, Mselati JC.**
Unusual good prognosis for X-linked myotubular myopathy
Arch Pediatr. 2003 Aug ; 10(8) : 707-9.

11. Chaussade C.

Etude de la myotubularine, une phosphoinositide phosphatase : fonction et implication dans l'action de l'insuline ; Etude des mécanismes de régulation de niveau des Insulin Receptor Substrate-1/2 (IRS-1/2).

Thèse de Docteur de Science présentée le 19 dec 2005 ; Université de Nice-Sophia Antipolis.

12. Chevessier et coll.

The origin of tubular aggregates in human myopathies.

Journal of pathology, 2005 nov 207(3) : 313-23.

13. Costa JM, Hadjrabia S, Faivre L, Tachdjian G, Gautier E, Benachi A.

Nouvelle stratégie de prise en charge dun diagnostic prénatal des maladies liées à l'X : analyse de l'ADN fœtal dans le serum maternel.

Premières assises de génétique humaine et médicale-Marseille-18 au 20 janvier 2002.

14. Fève G.

Polynésie, Polynésiens hier et aujourd'hui.

Ed L'Harmattan, 1997.

15. Flex E, De Luca , D'Apice MR, Buccino A, Dallapiccola B, Novelli G.

Rapid scanning of myotubularin (MTM1) gene by denaturing high-performance liquid chromatography (DHLPC).

Neuromuscular Disorders, june 2002 ; 12 (5) : 501-505

16. Fred L. Robinson and Jack E. Dixon.

Myotubularin phosphatases: policing 3-phosphoinositides

Trends in Cell Biology, aug 2006 ; 16 (8) : 403-412

17. Godelier M.

Un homme et une femme ne suffisent pas à faire un enfant, analyse comparative de quelques théories culturelles de la procréation et de la conception.

Ethnologies comparées n°6, printemps 2003 ; Océanie, début de siècle.

18. Grand S. sous la direction de Dunis S.

Contribution à une anthropologie de la maladie à Tahiti : pour une médiation entre les mondes de soins et en ethnopsychiatrie.

Université de Polynésie française, [s.n] 2004.

19. Guiraud-Chaumeil C, Laporte J, Mandel JL, Warter JM.

Myotubular myopathy

Rev Neurol(Paris). 2000 Nov ; 156(11) :960-4.Review.French.

20. Hanson A.

Théorie rapaienne de la conception.

Bulletin de la Société des Etudes Océaniques, Polynésie orientale, Tome XIV n°9, n°170, mars 1970.

21. **Herman GE, Kopacz K, Zhao W, Mills PL, Metzenberg A, Das S.**
Characterization of mutations in fifth North American patients with X-linked myotubular myopathy.
Hum Mutat. 2002 Feb ;19(2) :114-21.
22. **Hu L et al.**
Myopathie myotubulaire et hypogénitalisme.
Médecine/Sciences n°4, vol 12, avril 96 ; 542.
23. **Jungbluth H, Sewry CA, Buj-Bello A, Kristiansen M, Orstavik KH, Kelsey A, Manzur AY, Mercuri E, Wallgren-Pettersson C, Muntoni F.**
Early and severe presentation of X-linked myotubular myopathy in a girl with skewed X-inactivation.
Neuromuscul Disord. 2003 Janv ;13(1) :55-9.
24. **Karpati G, Carpentier S and Nelson RF.**
Type I muscle fibre atrophy and central nuclei , a rare familial neuromuscular disease.
Journal of the Neurological Sciences, may 70 ;10 (5) : 489-500. Abstract.
25. **Kassis M, Galacteros F, Ferec C, Delpech M.**
Place du conseil génétique en médecine fœtale.
Pédiatrie/Maladies infectieuses 4-002-T-10, 2005.
26. **Khorni N, Vialle R, Miladi L, Bataille J, Hamida M, Dubousset J, Guillaumat M.**
Déformation du rachis d'origine neurologique et musculaire : stratégies thérapeutiques.
Appareil locomoteur 15-878-A10, 2006.
27. **King Engel W, Karpati G.**
Impaired skeletal muscle maturation following neonatal neurectomy.
Developmental Biology, june 1968 ; 17 (6) : 713-723. Abstract.
28. **Laporte J, Biancalana V, Tanner SM, Kress W, Schneider V, Wallgren-Pettersson C, Herger F, Buj-Bello A, Blondeau F, Liechti-Gallati S, Mandel JL.**
MTM1 mutations in X-linked myotubular myopathy.
Hum Mutat. 2000 ;15(5) :393-409. Review.
29. **Laporte J, Mandel JL.**
Le clonage du gène de la myopathie myotubulaire définit une nouvelle famille de tyrosine phosphates.
Médecine/Sciences n° 6-7, vol. 12, juin-juillet 96, 856-857.
30. **Manaranche R.**
Myopathie myotubulaire liée à l'X : l'état se resserre sur le gène.
Informations scientifiques, AFM, N°19 dec 94, p5.

31.Mandel JL, Laporte J, Buj-Bello A.

Myopathie myotubulaire et analyse fonctionnelle d'une famille de phosphoinositides phosphatases : les myotubularines.

Génétique humaine, 2004.

32.Manta P, Mamali I, Zambelis T, Aquiviva T, Kararizou E, Kalfakis N.

Immunocytochemical study of cytoskeletal proteins in centronuclear myopathies.

Acta Histochemica, nov 2006 ; 108 (4) : 271-276

33.McEntegart M, Parsons G, Buj-bello A, Biancalana V, Fenton I, Little M, Krawczak M, Thomas N, Herman G, Clarke A, Wallgren-Pettersson C.

Genotype-phenotype correlations in X-linked myotubular myopathy.

Neuromuscul Disord. 2002 Dec ;12(10) :939-46.

34.Mussini JM, N'guyen Te Tich S, Péréon Y, Mahé JY.

Myopathies congénitales Myopathies structurales.

Neurologie 17-173-A-10

35.Odent S, Peudenier S.

Hypotonie du jeune enfant.

Institut Mère-enfant, annexe pédiatrie, Hopital Sud. 2 mars 1999.

36.Robert H. Michell, Victoria L. Heath, Mark A. Lemmon and Stephen K. Dove.

Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate: metabolism and cellular functions

Trends in Biochemical Sciences, jan 2006 ; 31(1) : 52-63

37.Serratrice G.

Introduction aux affections musculaires.

Neurologie 17-171-A-80.

38.Soma Das, PhD, Gail Ellen Herman, MD, PhD.

X-Linked Myotubular Myopathy

GeneReviews 2004

www.genetests.org

39.Tachi N, Kozuka N, Chiba S, Miyaji M, Watanabe I.

A double mutation in a patient with X-linked myotubular myopathy.

Pediatr Neurol. 2001 Apr ; 24(4) :297-9.

40.Tanner SM, Orstavik KH, Kristiansen M, Lev D, Lerman-Sagie T, Sadeh M, Liechti-Gallati S.

Skewed X-inactivation in a manifesting carrier of X-linked myotubular myopathy and in her non-manifesting carrier mother.

Hum Genet. 1999 Mar ; 104(3) :249-53.

41. **Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S, Minami N, Murayama K, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I.**

Characterization of MTM1 mutations in 31 Japanese families with myotubular myopathy, including a patient carrying 240 kb deletion in Xq28 without male hypogonadism. *Neuromuscul Disord.* 2005 Mar ; 15(3) :245-52. Epub 2005 Janv 28.

Liste des références internet

42. **Association française contre les Myopathies**

Myopathie congénitale myotubulaire

<http://www.afm-France.org/>

43. Chromatographie liquide haute performance (HLPC)

<http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/CHIM/>

44. **Girard-Orgeolet S**

Caryotype humain: Techniques-Indications.

<http://college-genetique.cnrs.fr/Enseignement/genchrom/caryotype.html/>

45. <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/>

46. <http://neurobranches.chez-alice.fr/>

47. <http://prevost-pascal.free.fr/>

48. <http://www.chez-mana.pf/>

49. <http://www.codina.net/>

50. <http://www.ens-lyon.fr/>

51. <http://www.emc-consulte.com/>

52. <http://www.eso.org/>

53. <http://exposition.bnf.fr/lumiere/arret/03.html/>

54. <http://www.law.umkc.edu/>

55. <http://www.letahititraveler.com/general/socdemo.asp/>
56. <http://www.lindahall.org/>
57. <http://www.membres.lycos.fr/polynésie/>
58. <http://www.muscle.ca/>
58. <http://www.nmm.ac.uk/>
59. <http://www.orpha.net/>
60. <http://www.presidence.pf/>
61. <http://www.prm.ox.ac.uk/>
62. <http://www.rbvex.it/oceanpag/rurutu.html/>
63. <http://www.science.nasa.gov/>
64. <http://www.tahiti-fenua.com/>
65. <http://www.tahitiguide.com/>
66. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/119439.html/>

ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des laboratoires réalisant le diagnostic de myopathie myotubulaire liée à l'X par pays (59)

1. ALLEMAGNE

- Ville : **WÜRZBURG** Humangenetik Würzburg
- Molecular diagnosis of myotubular myopathy
- Contact : Herr Dr Wolfram KRESS

2. FRANCE

- Ville : **STRASBOURG** HUS - Faculté de médecine Université Louis Pasteur
Laboratoire de diagnostic génétique
- Diagnostic en biologie moléculaire de la myopathie myotubulaire liée à l'X
- Contacts : Mme Dr Valérie BIANCALANA et M. Pr Jean-Louis MANDEL

3. ITALIE

- Ville : **ROMA** Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Tor Vergata
Dipartimento di Medicina di Laboratorio
- Molecular diagnosis of myotubular myopathy
- Contacts : Sig Dr Mario BENGALA et Sig Pr Giuseppe NOVELLI

4. PORTUGAL

- Ville : **PORTO** Instituto de Genética Médica Unidade de Genética Molecular
- Molecular diagnosis of congenital myopathy (MTM1, RYR1, SEPN1, DYSF genes)
- Contact : Sra. Dr Maria Rosário DOS SANTOS

5. ROYAUME-UNI

- Ville : **CARDIFF** University Hospital of Wales (Cardiff University) Institute of Medical Genetics
- Molecular diagnosis of X-linked Myotubular Myopathy (linkage only)
- Contacts : Dr Rachel BUTLER et Lazarus LAZAROU

6. SUISSE

- Ville : **BERN** Inselspital Division of Human Genetics - Department of Pediatrics
- Molecular diagnosis of X-linked myotubular myopathy
- Contacts : Frau Pr Sabina GALLATI et Frau Dr Franziska JONCOURT

ANNEXE 2 : Liste des associations de malades atteints de la myopathie myotubulaire liée à l'X par pays (59)

1. Autriche :

- Ville : **LINZ**
- Nom de l'association : MARATHON-Verein von Eltern und Angehörigen gegen Muskelerkrankungen bei Kindern
- Contact : Frau Brigitte OBERLEITNER

2. Belgique :

- Ville : **HASSELT**
- Nom de l'association : NEMA vzw : Vlaamse Vereniging Neuromusculaire aandoeningen vzw
- Contact : Mr. Dr Danny BLOCKX

3. Espagne :

- Ville : **BARCELONA**
- Nom de l'association : ASEM ESPAÑA : Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sra. Teresa BALTÀ VALLS

- Ville : **BARCELONA**
- Nom de l'association : ASEM Catalunya : Associació Catalana de Malalties Neuromusculars
- Contact : Sr. Juan José MORO VIÑUELAS

- Ville : **BILBAO**
- Nom de l'association : BENE : Asociación de Enfermos Neuromusculares de Bizkaia
- Contact : Sr. Marcelino Guillermo FERNÁNDEZ GARCÍA

- Ville : **GIJÓN**
- Nom de l'association : ASEM Asturias : Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sra. Teresa BALTÀ VALLS

- Ville : **GRANADA**
- Nom de l'association : ASEM Andalucía : Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sra. Isabel FOLGUERAS SANZ

- Ville : **MADRID**
- Nom de l'association : ASEM Madrid : Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sra. Teresa BALTA VALLS

- Ville : **SALAMANCA** Local Famosa
- Nom de l'association : ASEM Castilla y León : Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sra. Teresa BALTA VALLS

- Ville : **SANTANDER** Centro de Usos Múltiples "Matías Sáinz Ocejo"
- Nom de l'association : ASEM Cantabria : Asociación Española contra las enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sra. Teresa BALTA VALLS

- Ville : **VALENCIA**
- Nom de l'association : ASEM Comunidad Valenciana : Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sr. Eugenio GÓMEZ PEIRÓ

- Ville : **VIGO**
- Nom de l'association : ASEM Galicia : Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares
- Contact : Sr. Jean Louis BOUVY SIDAINE

4. Finlande :

- Ville : **TURKU**
- Nom de l'association : Lihastautiliitto ry
- Contact : Mrs Liisa RAUTANEN

5. France :

- Ville : **EVRY** BP 59
- Nom de l'association : AFM : Association Française contre les Myopathies
- Contact : Mme Laurence TIENNOT HERMENT

6. Italie :

- Ville : **PADOVA**
- Nom de l'association : UILDM : Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare
- Contact : Sig Alberto FONTANA

- Ville : **PISTOIA**
- Nom de l'association : AIM Rare : Associazione Italiana contro le Miopatie Rare
- Contact : Sagra Caterina CAMPANELLI

7. PAYS-BAS :

- Ville : **BAARN**
- Nom de l'association : VSN : Vereniging Spierziekten Nederland
- Contact : Hr W.N.M. VAN DER HAM

8. Portugal :

- Ville : **LISBOA** Hospital de Sta. Maria Pavilhão da associação (à consulta de pediatria)
- Nom de l'association : Associação Portuguesa de Miastenia Gravis, Doenças Neuromusculares e Fibromialgia
- Contact : Sr. Dr Fernando MORGADO

- Ville : **PORTO**
- Nom de l'association : APN : Associação Portuguesa de Doentes Neuromusculares
- Contact : Sra. Maria da Assunção BESSA

9. Royaume-Uni :

- Ville : **CREWE** Climb Building
- Nom de l'association : CLIMB : Children Living with Inherited Metabolic Diseases
- Contact : Mrs Pamela DAVIES (CONTACT PERSON)

- Ville : **CREWE** Climb Building
- Nom de l'association : NIACMD : The National Information and Advice Centre for Metabolic Diseases
- Contact : Mrs Pamela DAVIES (CONTACT PERSON)

10. Suisse :

- Ville : **AUBONNE**
- Nom de l'association : ASRIM : Association de la Suisse Romande et Italienne contre les Myopathies
- Contact : M. Emmanuel DUBOCHET

- Ville : **ZÜRICH**
- Nom de l'association : SGMK : Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke
- Contact : Herr Hans THALMANN

11. Etats-Unis :

- Site : <http://www.mtmrg.org/>

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

SON A IMPRIMER N° 156

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LALANDE Stéphanie - LES DIFFICULTES D'UNE ENQUETE GENETIQUE EN POLYNESIE FRANCAISE A PROPOS D'UNE FAMILLE PORTEUSE DE LA MUTATION c.1261-10A>G RESPONSABLE DE LA MYOPATHIE MYOTUBULAIRE LIEE A L'X.- (Thèse : Méd. ; Limoges ; 2006)

RESUME en français: Nous rapportons pour la première fois les cas de deux nouveaux-nés cousins germains, décédés en période néo-natale précoce atteints de myopathie myotubulaire liée à l'X sur le territoire de la Polynésie Française. Le diagnostic de la maladie a permis la réalisation d'un diagnostic pré-natal lors d'une nouvelle grossesse de la mère de l'un des enfants décédés. Cette grave pathologie, dont le site de mutation n'a été identifié qu'en 1996, doit être évoquée devant la présence d'un tableau d'hypotonie néo-natale sévère conduisant à un décès précoce. La notion familiale de fausse-couches ou de décès en période néonatale de nouveau-nés de sexe masculin, la présence d'un hydramnios et la diminution des mouvements fœtaux au troisième trimestre de grossesse, sont les éléments diagnostiques principaux. Le phénotype de la maladie est variable en fonction du génotype et est responsable de tableaux cliniques très hétérogènes. La réalisation d'un arbre généalogique est indispensable à l'établissement d'un diagnostic anténatal. Une meilleure connaissance des aspects anthropologiques spécifiques à la culture polynésienne concernant la conception, la maladie et la mort, nous permettra de tenter d'expliquer les difficultés diagnostiques auxquelles nous avons été confrontés.

MOTS-CLES :

- Myopathie myotubulaire liée à l'X
- Hypotonie néonatale
- Aspect anthropologique de la médecine polynésienne

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.R.F :

Centre Hospitalier Territorial de Polynésie Française
PAPEETE
TAHITI

JURY :

Président	:	Monsieur de Professeur DELUMLEY WOODYEAR
Juges	:	Monsieur le Professeur SALLE Monsieur le Professeur STURTZ Monsieur le Professeur VALLAT
Directeur de thèse	:	Mademoiselle le Docteur GUYOT
Membres invités	:	Madame le Docteur LAROCHE