

Myopathie, Génétique et Pays Basque

J. Andoni URTIZBEREA

Médecin, spécialiste des myopathies, Paris.

Directeur scientifique de l'ENMC (European Neuromuscular Center) – Pays Basque

(conférence du 15 avril 2005 à Bayonne)

Myopathie, génétique, et Pays Basque, tels sont les 3 mots-clés de cette présentation destinée à illustrer comment une coopération transpyrénéenne peut s'avérer très fructueuse d'une part, et comment l'étude de certaines maladies peut nous renseigner sur les flux migratoires de la communauté basque d'autre part.

La myopathie est par définition une affection touchant la fibre musculaire et entraînant sa dégénérescence à plus ou moins brève échéance. Elle est responsable à divers degrés de paralysies dont les conséquences pour la personne malade peuvent être gravissimes (perte de la marche, insuffisance respiratoire ou cardiaque, décès prématuré). La plus connue des myopathies, et aussi la plus médiatisée, reste sans conteste celle que Duchenne de Boulogne a décrit chez des jeunes garçons à la fin du XIXème siècle. Elle entraîne la perte de la marche vers 10 ans et un décès précoce, par insuffisance cardiaque, autour de l'âge de 20 ans. Depuis, on a découvert bien d'autres formes de myopathie, lesquels varient selon leur mode de transmission génétique, l'âge de début ou leur pronostic. C'est ainsi qu'on estime à 150, chiffre régulièrement revu à la hausse, le nombre de myopathies différentes. Dans l'immense majorité des cas, il s'agit de maladies d'origine génétique et donc, dans l'état actuel de nos connaissances, inaccessibles à toute thérapeutique curative.

Tout a changé en 1987 avec la découverte du gène responsable de la myopathie de Duchenne, gène produisant la dystrophine, une protéine musculaire jusque là inconnue. A partir de cette avancée spectaculaire, tous les espoirs, y compris thérapeutiques, ont été permis, même si à ce jour nous n'avons que trop rarement dépassé le stade du laboratoire.

Parallèlement et dans le monde entier depuis 1987, une chasse aux gènes s'est engagée pour les autres myopathies afin d'élucider leurs mécanismes intimes et envisager, tout comme dans la myopathie de Duchenne, des traitements basés sur la connaissance de ces gènes. Pour

autant, il s'agit là d'un travail difficile, fastidieux, et s'appliquant à des populations de malades quelques fois réduites à quelques individus dans le monde. Cette traque est néanmoins rendue plus facile si l'on a affaire à des familles où plusieurs personnes sont atteintes de la même myopathie, où persiste une fécondité importante, et où existe une consanguinité parentale.

Ces conditions sont optimalement réunies dans ce que, dans notre jargon, nous appelons les isolats génétiques. Ceux-ci sont le fruit de l'histoire et parsèment notre planète, notamment dans des lieux clos (îles, vallées encaissées, zones désertiques, etc). Les considérations religieuses sont aussi souvent au premier plan.

Parmi les populations les plus souvent étudiées par les généticiens spécialistes des myopathies, on retiendra les Finlandais, les habitants de l'île de la Réunion, les tribus bédouines du Moyen-Orient, les Berbères du Maghreb, les anabaptistes d'Amérique du Nord (Amish et Hutterites) et, bien sûr, les Basques.

Le travail accompli dans cette traque des gènes depuis 18 ans a porté ses fruits et permis ainsi d'élucider l'origine génétique de la grande majorité des myopathies. On connaît désormais les protéines déficitaires dans ces maladies, maladies dont les descriptions par des médecins remontent pour la plupart à 150 ans. Seules résistent encore à l'analyse quelques unes d'entre elles, parmi les plus rares.

Dans le contexte du Pays Basque, nous n'avons pas d'éléments tangibles pour affirmer qu'il y a globalement plus de myopathies qu'ailleurs. Le peu d'études d'ensemble dont nous disposons plaident en faveur d'une prévalence comparable au reste de l'Europe. En revanche, la répartition de ces cas de myopathie fait apparaître des différences sensibles au niveau qualitatif : certaines de ces myopathies sont en effet plus fréquentes qu'ailleurs, en Espagne ou en France. C'est le cas notamment pour la dystrophie myotonique (appelée aussi maladie de Steinert) et pour une forme très particulière de myopathie des ceintures. A l'exception peut être de la première, on reste néanmoins dans le domaine de maladies génétiques rares concernant quelques dizaines d'individus seulement. Cependant, et à l'échelle mondiale, ceci représente une concentration de cas étonnamment élevée.

L'intérêt pour la myopathie au Pays Basque ne date pas d'aujourd'hui, surtout en Iparralde. Le Dr. Jean Démos, médecin-chercheur parisien à l'hôpital Necker, ancien grand résistant et pionnier dans la prise en charge des patients souffrant surtout de myopathie de Duchenne dans

les années 60, a mis en place une consultation et un accueil spécifique pour ces enfants et adolescents au sein du Nid Marin d'Hendaye, un établissement géré par la Croix-Rouge. Plus récemment, c'est un autre établissement hendayais, l'Hôpital Marin, géré cette fois-ci par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, qui a pris le relais de cette activité. C'est à se demander si Hendaye ne serait pas un lieu privilégié pour les chercheurs et explorateurs de tout poil. A quelques centaines de mètres du Nid Marin et de l'Hôpital Marin se dresse en effet le Château d'Abbadia, symbole de l'imagination et des travaux d'un autre grand scientifique hendayais, Antoine d'Abbadie.

Le Nid Marin a aussi été le lieu, en 1994, d'une rencontre capitale pour l'étude de la myopathie des ceintures en Euskadi. A l'occasion d'une conférence donnée sur place, en ma qualité de Directeur Médical de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), sur les progrès accomplis en matière de prise en charge de ces patients, mais aussi à l'initiative du président de l'association guizpucoane des myopathes, Iñaki Errasti, j'ai eu la chance de rencontrer pour la première fois un collègue neurologue de l'hôpital de Donosti, le Dr. Adolfo Lopez de Munain, ainsi que plusieurs membres de son équipe dont Ana-Maria Cobo, généticienne de formation. Nous avons rapidement établi une collaboration scientifique car il apparaissait clairement que beaucoup de familles du Guipuzcoa, toutes proportions gardées à l'échelle des maladies rares, souffraient d'une des formes de myopathie dites des ceintures précédemment décrite dans deux autres isolats génétiques dans le monde ; celui des petits blancs des Hauts de l'Ile de la Réunion, et celui touchant les communautés Amish de Pennsylvanie et de l'Indiana, deux isolats qu'il m'avait été donné d'étudier avec le Professeur Fardeau, grand spécialiste des myopathies à l'Institut de Myologie de Paris.

Cette myopathie des ceintures, autrement appelée calpainopathie, du nom de l'enzyme musculaire en cause dans cette maladie, touche aussi bien les garçons que les filles, débute plus tardivement que la myopathie de Duchenne, mais n'en a pas les caractères de gravité. Toutefois, une proportion non négligeable de patients se retrouvent au fauteuil roulant vers 30-40 ans. Beaucoup des patients diagnostiqués provenaient de la région de Deva, mais d'autres patients ont été repérés de la sorte de l'autre côté de la Bidasoa, le tout aboutissant à un panel d'une soixantaine de patients environ.

A partir de cet isolat, lequel a fait l'objet d'une étude approfondie sur le plan clinique et biologique, il est vite apparu que la même anomalie génétique (ou mutation) était retrouvée chez la très grande majorité des malades d'origine basque. Cette mutation se situe dans le

gène codant pour une protéine du muscle, la calpaïne, protéine précisément découverte et étudiée par les chercheurs du Généthon à Evry.

Pour autant, cette mutation dite « basque » du gène de la calpaïne est distincte des autres mutations retrouvées chez les Réunionnais et chez les Amish. Il n'y a donc pas de filiation entre ces différents groupes de populations. En revanche, des études complémentaires conduites plus tard par nos collègues généticiens d'autres pays du monde, ont permis de constater que ladite mutation était aussi retrouvée chez d'autres malades ne résidant pas en Euskadi. Rien que de très banal, en première analyse, notamment pour les patients vivant dans le reste de la péninsule ibérique ou en Amérique Latine. L'histoire des migrations basques pouvait aisément en rendre compte. En revanche, il reste des faits troublants pour lesquels nous n'avons pas encore d'explications complètement satisfaisantes. C'est ainsi que nous n'avons pas encore retrouvé la mutation calpaïne basque ni en Argentine ni au Chili, deux pays à forte immigration basque, alors qu'à l'inverse, le Brésil, terre de moindre peuplement basque, est le siège d'un foyer non négligeable de patients, le deuxième en importance après celui du Guipuzcoa. Plus étrange encore est de retrouver cette myopathie et cette mutation relativement spécifique chez des patients vivant actuellement à Chicago (d'ascendance irlandaise), en Louisiane (d'origine cajun) ou aux Antilles françaises (d'origine créole). Des études de génétique des populations sont en cours pour tracer la migration de cette mutation au fil de l'histoire, mais tout laisse à penser qu'elle est survenue en des temps très anciens. La propension des basques à migrer ou simplement à voyager y est sans doute pour beaucoup même si cela reste encore à établir sur des bases scientifiques encore plus solides.

Tout au long de ces années, un travail collaboratif de grande qualité a donc été conduit entre équipes de médecins et de biologistes des deux côtés de la Bidasoa. Ceci a abouti à de nombreuses publications de niveau international, participant ainsi au rayonnement scientifique d'Euskadi. Ce travail n'aura jamais pu voir le jour non plus sans le soutien constant de l'AFM (l'association française contre les myopathies) laquelle au travers du Téléthon qu'elle organise chaque année, finance de nombreux projets de recherche notamment dans le domaine de la myopathie.

Ceci n'est néanmoins qu'une première étape. Au delà ce premier travail descriptif, nous espérons en effet nous tourner prochainement vers des protocoles thérapeutiques destinés à

stopper ou, à tout le moins, infléchir le cours de la maladie. Ce sera long, difficile, mais notre détermination dans ce domaine est intacte. Qu'il s'agisse de thérapie génique ou de thérapies plus conventionnelles, les progrès vont vite et tous les espoirs sont permis.

L'autre remarque est plus un vœu : il faudrait que les décideurs, politiques et/ou financiers prennent la mesure des enjeux humains, scientifiques et technologiques dans le domaine des maladies génétiques rares au Pays Basque. A la différence des Finlandais qui ont depuis des années établi des registres de malades, financé des équipes de recherche et valorisé leur patrimoine génétique, la recherche au Pays Basque reste un parent pauvre dans ce domaine et dépend pour l'essentiel de financements extérieurs, le plus souvent modiques.