



## Un traitement vient d'être proposé à Léna

Léna a un polyhandicap associant un retard mental, des convulsions non fébriles dans les premières années de vie, une marche difficile, des pieds creux, des réflexes présents mais faibles, une scoliose évolutive. L'électromyogramme montrait une anomalie de la transmission neuromusculaire (entre les nerfs et le muscle). Elle a aussi une atrophie optique.

Les études génétiques n'ont pas permis pendant des années de porter un diagnostic.

Les progrès de la génétique moléculaire, soit le séquençage à haut débit des séquences codantes de l'ensemble des gènes, a permis de découvrir deux mutations dans le gène *DPAGT1*. Ce gène est impliqué dans le métabolisme de glycosylation des glycoprotéines, c'est-à-dire qu'il participe à la fabrication d'une chaîne de sucres nécessaire aux protéines. Cette maladie s'appelle par le nom de son gène, ou CDG-IJ.

Cette maladie est connue pour donner deux présentations : une atteinte cognitive (retard mental), ou des signes cliniques évoquant une myasthénie, ou maladie neuromusculaire chronique liée à un défaut de transmission entre le nerf et le muscle. Les impulsions nerveuses sont bloquées, entraînant un affaiblissement des muscles qui deviennent facilement fatigables. Les symptômes varient en gravité. La caractéristique principale est une fatigue fluctuante des muscles, fatigue aggravée par l'utilisation des muscles et améliorée, en partie au moins, par le repos de ces mêmes muscles. Les muscles affectés sont appelés muscles volontaires ou muscles striés. Des muscles que nous utilisons tout le temps, comme les muscles qui permettent les mouvements des yeux et ceux qui tiennent les paupières ouvertes, sont souvent impliqués. Les muscles qui permettent les expressions faciales, le sourire, la mastication, la parole ou la déglutition peuvent être atteints.

Le risque est important lorsque les muscles utilisés pour la respiration sont atteints. Si la respiration ou la toux deviennent insuffisantes, alors le patient est dit « en crise ». Dans ce cas, l'assistance respiratoire mécanique peut devenir nécessaire. Les patients ayant des difficultés à la mastication et à l'élocution sont les plus susceptibles d'avoir des difficultés respiratoires. Habituellement, avant qu'une crise ne se produise, il y a des signes d'alerte progressifs tels que la mastication, l'élocution et la respiration deviennent peu à peu compromis.

Les symptômes de la myasthénie peuvent être traités dans le CDG-IJ. En effet l'acétylcholine est un messager chimique qui transmet les signaux entre les nerfs et les muscles. Une enzyme appelée acétylcholinestérase décompose l'acétylcholine. Certains médicaments utilisés pour traiter la myasthénie grave agissent sur l'acétylcholinestérase pour arrêter la dégradation de l'acétylcholine. Ces inhibiteurs de l'acétylcholinestérase augmentent la quantité d'acétylcholine disponible et aident ainsi l'activation et la contraction musculaires. Le traitement médical repose principalement sur les médicaments anticholinestérasiques qui inhibent l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine (l'acétylcholinestérase) augmentant ainsi la quantité d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Le Mestinon<sup>®</sup> est souvent utilisé. Ces produits peuvent avoir des effets secondaires parfois gênants : perte d'appétit, coliques, diarrhée, hypersécrétion salivaire et bronchique.

Léna a été traitée par mestinon. Les parents et le kinésithérapeute de l'IEM trouvent Léna plus volontaire et plus tonique depuis le début du traitement. Elle se lève de la chaise plus facilement, les déplacements dans la maison sont plus faciles. Les mouvements des membres supérieurs sont plus amples. Une évaluation médicale va être prochainement faite.

Il ne s'agit pas du traitement curatif de la maladie mais le traitement de l'un des symptômes.

Trouver la cause d'une maladie génétique permet de mettre un nom à une maladie, porter un conseil génétique pour une maladie génétique héréditaire, et surtout permettre d'essayer de trouver un traitement, curatif, ou symptomatique comme dans le cas de Léna, pour améliorer le quotidien d'un patient.

La recherche est donc fondamentale. Elle débute par l'identification d'un gène, puis la compréhension du rôle de ce gène dans l'organisme, du retentissement des mutations de ce gène sur l'organisme, afin d'essayer de trouver un traitement. Plusieurs beaux exemples peuvent être racontés, après plusieurs années de travail. On ne peut malheureusement pas trouver et traiter toutes les maladies, mais de nombreux progrès ont été faits, grâce à un ensemble d'acteurs. On ne s'arrêtera jamais de chercher pour essayer de trouver, et améliorer l'état de vie des patients.