

## Lu pour Vous Génétique

J. Andoni Urtizbera

### La première glycogénose musculaire humaine à transmission autosomique dominante

#### Résumé

Les auteurs cités en référence [1] rapportent l'observation très originale d'une grande famille comprenant treize membres atteints et dont l'arbre généalogique, qui s'étalait sur quatre générations, suggérait fortement une hérédité autosomique dominante. Les symptômes musculaires étaient assez peu spécifiques car de début tardif, avec peu d'éléments d'orientation en dehors d'une faiblesse musculaire lentement progressive de début proximal et s'étendant à la musculature distale (d'abord au niveau des membres inférieurs puis des membres supérieurs). Aucune atteinte cardiaque ou respiratoire n'a été mise en évidence chez aucun des treize patients. Les taux de CPK étaient normaux ou légèrement élevés. Les biopsies musculaires réalisées chez huit individus ont mis en évidence une surcharge nette en glycogène avec des anomalies de signal de la myophosphorylase allant dans le sens de son accumulation dans la fibre musculaire. Une surcharge concomitante en desmine avait fait évoquer une possible myopathie myofibrillaire. Des tests génétiques ont permis d'éliminer la plupart des glycogénoses connues. Une étude d'exome entier a permis d'identifier une mutation faux-sens dans le gène *PYGM* codant la myophosphorylase, ségrégeant au sein de cette famille selon une hérédité autosomique dominante. Des études complémentaires ont ensuite permis de confirmer le caractère causal de cette mutation en mettant au jour un mécanisme inédit. Si la myophosphorylase était bien présente dans le muscle des malades, son activité enzymatique était en effet perturbée.



© Canopé-CNDP/Universcience/MGEN/Inserm/EDUCAGRI

Institut de Myologie, Paris,  
France  
[andoni.urtizbera@gmail.com](mailto:andoni.urtizbera@gmail.com)

#### Commentaire

Les glycogénoses musculaires constituent un groupe hétérogène de myopathies métaboliques, tant sur le plan clinique que génétique. Dans l'immense majorité des cas, elles sont transmises selon un mode autosomique récessif et plus exceptionnellement selon un mode récessif lié à l'X. La découverte de cette forme transmise selon un mode autosomique dominant constitue donc une première, pour ne pas dire une petite révolution, en tout cas chez l'Homme. La forme autosomique récessive de déficit en myophosphorylase est connue sous le nom de maladie de McArdle. Sa symptomatologie est généralement très évocatrice (intolérance à l'effort avec crampes et phénomène dit de second souffle). Le tableau clinique de cette glycogénose musculaire d'un nouveau type s'en éloigne fortement, bien qu'elle soit liée au même gène *PYGM*. Le mérite de cette étude est d'avoir apporté la preuve de l'implication de la mutation faux-sens identifiée dans le gène *PYGM* sur la base d'études complémentaires très sophistiquées. L'accumulation de desmine observée dans la fibre musculaire semble secondaire. Il s'agit d'une maladie de surcharge primitivement glycogénique. Cette observation illustre enfin parfaitement, s'il en était besoin, l'intérêt du séquençage à haut débit (NGS pour *next generation sequencing*) dans la résolution d'impasses diagnostiques et dans la découverte de nouveaux gènes ou de mécanismes physiopathologiques inédits. ♦

#### Identification of the first autosomal dominant human glycogenosis

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCE

1. Echaniz-Laguna A, Lornage X, Laforêt P, et al. A new glycogen storage disease caused by a dominant *PYGM* mutation. *Ann Neurol* 2020 May 9. doi: 10.1002/ana.25771.