

# AVANCÉES dans les dystrophies musculaires congénitales

- > DMC
- > DMC avec déficit primaire en mérosine
  - > DMC de type Ullrich
- > DMC avec déficit en sélénoprotéine N
  - > Alpha-dystroglycanopathies
  - > DMC de type Fukuyama
- > Syndrome MEB (muscle-eye-brain)
- > Syndrome de Walker-Warburg

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares, d'origine génétique. Le terme regroupe plusieurs maladies différentes caractérisées par une atteinte musculaire ("dystrophie") entraînant une faiblesse musculaire - hypotonie et difficultés motrices - se manifestant dès la naissance ou dans les premiers mois de vie ("congénitale"). Le muscle squelettique est le siège d'un processus dystrophique observable au microscope. Cette atteinte musculaire peut se compliquer de rétractions musculo-tendineuses et de difficultés respiratoires.

Ce document, publié à l'occasion des Journées des Familles 2015 de l'AFM-Téléthon, présente les actualités de recherche dans les dystrophies musculaires congénitales : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales... Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les dystrophies musculaires congénitales :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Concerné par la maladie > [Dystrophies musculaires congénitales](#)



## Sommaire

### Rédaction

▪ Myoinfo,  
Département d'information sur  
les maladies neuromusculaires  
de l'AFM-Téléthon, Évry

### Validation

▪ Dr. Valérie Allamand, Centre  
de Recherche en Myologie,  
UMRS 974, Institut de  
Myologie, Hôpital Pitié-  
Salpêtrière, Paris.

<b>Des évènements médico-scientifiques.....</b>	<b>5</b>
<b>Des études et des essais cliniques .....</b>	<b>5</b>
Des bases de données .....	5
Des essais cliniques.....	5
L'omigapil .....	6
<b>D'autres avancées médico-scientifiques.....</b>	<b>6</b>
Les anomalies dans le gène <i>POMK</i> entraînent des signes cliniques variés .....	6
Une nouvelle anomalie dans le gène <i>DAG1</i> entraîne une absence complète de l' $\alpha$ - et du $\beta$ -dystroglycanes.....	6
Trois gènes <i>FKTN</i> , <i>ISPD</i> et <i>DYSF</i> impliqués dans des DMC sans atteinte du cerveau ou de l'œil .....	7
De nouveaux modèles animaux .....	7
Des miARN comme marqueurs biologiques dans la DMC1A .....	7
Effets bénéfiques de plusieurs cyclosporines dans différents modèles de myopathie liée au collagène VI .....	8

\*

\*            \*

*Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes, nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.*

Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) sont des maladies rares, d'origine génétique. Elles sont liées à des anomalies de l'ADN (mutations) qui sont généralement héritées des deux parents (maladies autosomiques récessives) ou parfois d'un seul (maladies autosomiques dominantes). Il existe aussi de nombreuses formes dominantes *de novo*, qui peuvent représenter jusqu'à la moitié des myopathies liées au COLVI par exemple.

Ces anomalies génétiques à l'origine des DMC, conduisent généralement au déficit d'une protéine donnée, cette protéine ayant une fonction importante pour la cellule musculaire.

Il existe plusieurs formes de dystrophies musculaires congénitales qui diffèrent, parfois beaucoup, les unes des autres. La classification des DMC n'est pas figée et évolue avec les découvertes de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies.

On distingue à ce jour 3 grands groupes de DMC :

- celui où des **protéines liées à la matrice extracellulaire** sont en cause :  
- DMC avec déficit primaire en **laminine  $\alpha$ 2** (ou mérosine) lié à des anomalies dans le **gène *LAMA2* : les DMC1A**. La laminine  $\alpha$ 2 appartient à



un réseau de protéines situées à l'interface entre la membrane de la fibre musculaire et le tissu de soutien du muscle (tissu conjonctif). Ce réseau, appelé lame basale, entoure chaque fibre musculaire.

- DMC de type Ullrich (DMCU) lié à un déficit en **collagène VI**. Il est dû à des anomalies dans l'un des **3 gènes COL6A1, A2 ou A3** qui codent les sous-unités du collagène VI. Le collagène VI est un des constituants principal du tissu conjonctif musculaire qui entoure les fibres musculaires (matrice extracellulaire) et dont le rôle est de les soutenir et de les protéger.

- DMC due à un déficit primaire en **collagène XII**, due à des anomalies du **gène COL12A1**. Comme le collagène VI, le collagène XII participe à la constitution du tissu conjonctif musculaire qui entoure les fibres musculaires pour les protéger.

- DMC due à des anomalies du gène de l'**intégrine alpha 7**, une protéine transmembranaire, en contact avec des protéines de la matrice extracellulaire.

▪ celui où des **protéines sont impliquées dans le bon fonctionnement de l'alpha-dystroglycane** :

- Syndrome de Walker-Warburg ou WWS
- Syndrome Muscle-œil-cerveau ou MEB
- DMC de Fukuyama ou FCMD
- Dystrophie musculaire précoce avec microcéphalie et retard mental
- Forme avec des anomalies du gène *DPM3* avec réduction de la N-glycosylation et de la O-mannosylation de l'alpha-dystroglycane

Pour fonctionner correctement, l'**alpha-dystroglycane** a besoin de molécules de sucres à sa surface : on appelle glycosylation la fixation de ces sucres. Ces sucres lui permettent d'interagir avec des protéines de la matrice extracellulaire, comme les laminines.

L'absence d'ajout de sucres à la surface de l'alpha-dystroglycane fait qu'il ne peut plus se lier aux protéines de la matrice extracellulaire. Le lien entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule est alors rompu, fragilisant ainsi la cellule musculaire.

*La **lame basale** (ou membrane basale) est une forme particulière de matrice extracellulaire spécifique à quelques tissus. Elle est constituée de protéines qui s'enchevêtrent les unes aux autres pour former un réseau qui entoure une ou plusieurs cellules.*

*La **matrice extracellulaire** est un réseau complexe de protéines dans lequel baignent les cellules. Elle assure la cohésion des cellules au sein d'un tissu et joue un rôle essentiel dans la constitution, le maintien, l'adhérence, le mouvement et la régulation des cellules. La matrice extracellulaire du muscle est spécialisée pour répondre aux contraintes mécaniques inhérentes à l'activité contractile des fibres musculaires.*

### Dix-huit gènes impliqués dans les alpha-dystroglycanopathies

#### Les gènes codant une protéine qui transfère une molécule de sucre sur l'alpha-dystroglycane :

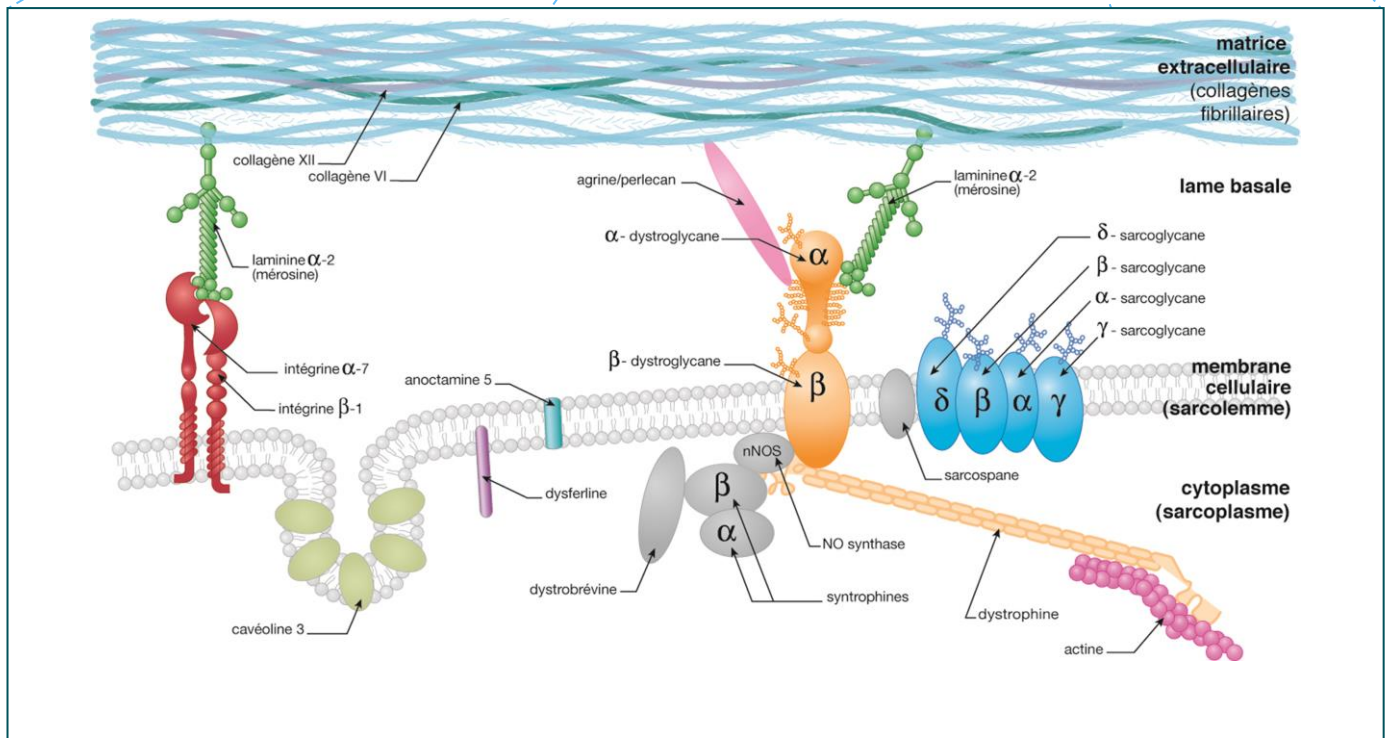
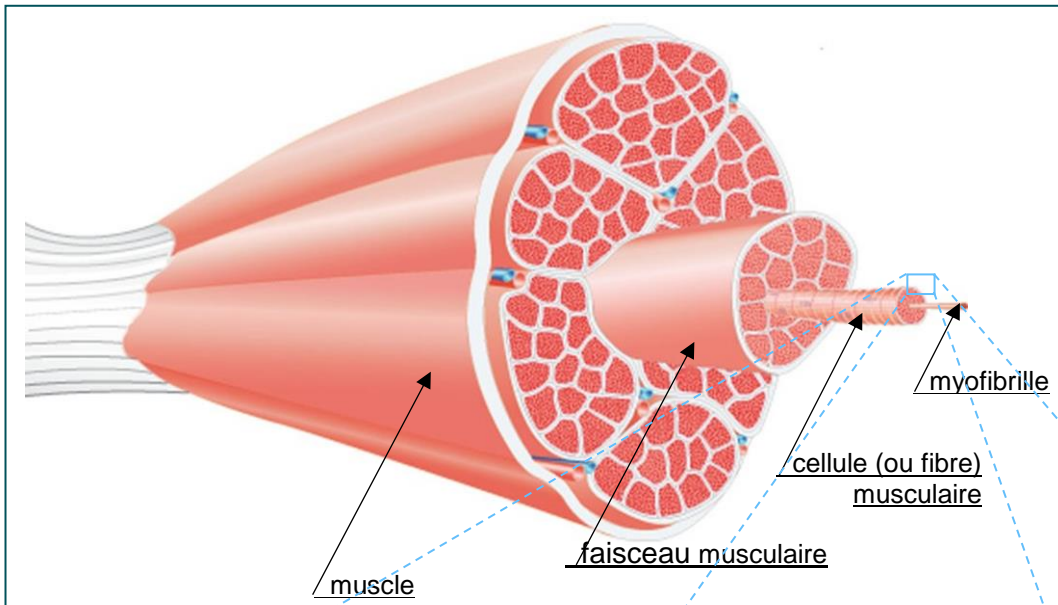
- le gène *FKTN* (chromosome 9),
- le gène *FKRP* (chromosome 19),
- le gène *LARGE* (chromosome 22),
- le gène *POMGnT1* (chromosome 1),
- le gène *POMT1* (chromosome 9),
- le gène *POMT2* (chromosome 14),
- le gène *ISPD* (chromosome 7),
- le gène *TMEM5* (chromosome 12) ;
- le gène *GTDC2* (chromosome 3) ;
- le gène *B3GNT1* (chromosome 11) ;
- le gène *B3GALNT2* (chromosome 1) ;
- le gène *GMPPB* (chromosome 3) ;
- le gène *SGK196* ou *POMK* (chromosome 8).

#### Les gènes impliqués dans la fabrication d'un précurseur du sucre :

- le gène *DOLK* (chromosome 9),
- le gène *DPM1* (chromosome 4),
- le gène *DMP2* (chromosome 9) ;
- le gène *DMP3* (chromosome 1).

#### Le gène codant l'alpha-dystroglycane :

- le gène *DAG1* (chromosome 3).



**Protéines qui font le lien entre la cellule musculaire et son environnement (matrice extracellulaire).**

La zone de contact entre la fibre musculaire et le tissu conjonctif qui l'entoure est très importante pour la cohésion entre les fibres musculaires qui constituent le muscle. Dans les DMC, ce lien est altéré et le muscle est fragilisé.

La **laminine alpha2**, le **collagène VI**, le **collagène XII**, l'**intégrine alpha7** et l'**alpha-dystroglycane** participent, chacune à leur niveau, au maintien d'une liaison entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ce système d'amarrage entre les deux milieux permet à la cellule musculaire de s'adapter aux contraintes mécaniques, en particulier aux déformations qu'elle subit lors d'une contraction du muscle.



### Autres formes :

- Syndrome de la colonne raide (*Rigid spine syndrome*) liée à des anomalies du gène **SEPN1** qui code la **séléprotéine N**, une protéine impliquée dans la régénération musculaire.
- Forme sévère liée à des anomalies sporadiques du gène **LMNA** qui code les lamines A/C (*LMNA*).
- Forme avec anomalies mitochondriales liée à des anomalies du gène **CHKB** qui code la choline kinase  $\beta$ .
- Forme avec lissencéphalie et neuropathie périphérique.
- Forme avec retard mental et cataracte congénitale.
- Forme avec myocardiopathie primitive.
- Forme liée à **BAG3**, que l'on retrouve impliqué aussi dans les myopathies myofibrillaires.

### Des évènements médico-scientifiques

- Le **13<sup>e</sup> Congrès international des maladies neuromusculaires**, soutenu par l'AFM-Téléthon, a réuni plus de mille médecins et chercheurs à Nice du 5 au 10 juillet 2014. Il a été l'occasion de faire le point sur la recherche fondamentale et clinique dans les maladies neuromusculaires, y compris dans les dystrophies musculaires congénitales.
- Un *workshop* (atelier de travail) organisé par l'ENMC portant **sur les modèles animaux dans les DMC** a été organisé du 29 au 31 mai 2015 à Naarden (Pays-Bas). Les thèmes discutés ont porté sur les avantages et les inconvénients des différents modèles (poissons zèbres, souris...) et sur l'utilisation de ces modèles de DMC pour comprendre les mécanismes impliqués dans le développement de ces maladies, pour tester des approches thérapeutiques et pour identifier et valider des marqueurs d'efficacité de ces approches.

*L'European Neuromuscular Centre (ENMC) est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales (workshop ou atelier de travail en français) rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*

**WEB** [www.enmc.org/](http://www.enmc.org/)

### Des études et des essais cliniques

#### Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement des personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci et d'établir des corrélations génotype/phénotype.

#### **Base de données internationale des dystrophies musculaires congénitales (CMDIR)**

Faciliter l'identification des personnes atteintes de DMC pour des essais cliniques, améliorer le diagnostic et la prise en charge et collecter des données globales sur la DMC  
(Promoteur : Cure CMD)

Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Internationale	2009

#### Des essais cliniques

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) dans le but de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.*





## L'omigapil

Des recherches pré-cliniques réalisées par la société *Santhera Therapeutics* ont montré que l'omigapil entraînait une diminution de la sévérité des symptômes et une augmentation de la survie de modèles animaux de la DMC1A.

*Au cours d'un essai clinique de phase I un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).*

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### Essai de phase I

Évaluer le devenir dans l'organisme et les effets secondaires à court terme afin de déterminer la dose optimale d'omigapil chez des personnes atteintes de DMC1A ou de DMC de type Ullrich  
(Promoteur : *Santhera Pharmaceuticals*)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée	Début - Fin
Recrutement en cours	24 (5 à 16 ans)	États-Unis	8 semaines	Décembre 2014 – Septembre 2016

## D'autres avancées médico-scientifiques

### Les anomalies dans le gène *POMK* entraînent des signes cliniques variés

Une équipe allemande avait identifié en février 2014 des anomalies dans le gène *POMK* (pour *protein O-mannosyl kinase*) à l'origine d'une dystroglycanopathie. Cette protéine est impliquée dans les phénomènes de glycosylation de certaines protéines musculaires.

Dans un article publié en juin 2014, une collaboration internationale a décrit 2 nouvelles familles qui présentent des anomalies dans le gène *POMK* avec des signes cliniques allant du syndrome de Walker-Walbourg (forme la plus sévère) à la myopathie des ceintures en passant par une forme de myopathie des ceintures associée à des troubles cognitifs. L'étude de biopsies musculaires a montré qu'**au cours du développement fœtal humain, la protéine POMK était fortement exprimée dans le muscle et le cerveau** laissant supposer qu'elle joue un rôle important au cours de cette période.

#### *POMK mutations disrupt muscle development leading to a spectrum of neuromuscular presentations.*

DiCostanzo S, Balasubramanian A, Pond HL, Rozkalne A, Pantaleoni C, Saredi S, Gupta VA, Sunu CM, Yu TW, Kang PB, Salih MA, Mora M, Gussoni E, Walsh CA, Manzini MC. *Hum Mol Genet.*, 2014 (Juin).

### Une nouvelle anomalie dans le gène *DAG1* entraîne une absence complète de l' $\alpha$ - et du $\beta$ -dystroglycanes

Grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération, une équipe a mis en évidence chez une famille atteinte du syndrome de Walker-Warburg une nouvelle anomalie dans le gène *DAG1* qui code l' $\alpha$ - et le  $\beta$ -dystroglycane. Cette anomalie présente la particularité d'entraîner **une perte complète à la fois de l' $\alpha$ -dystroglycane et du  $\beta$ -dystroglycane.**

Jusqu'à présent, les anomalies décrites dans le gène *DAG1* concernaient soit l' $\alpha$ -dystroglycane, soit le  $\beta$ -dystroglycane. Elles provoquaient des

*Les techniques de séquençage nouvelle génération permettent de rechercher de nouveaux gènes ou d'identifier de nouvelles anomalies génétiques dans des gènes connus. Elles peuvent être plus rapides et plus précises que les techniques standards.*



manifestations cliniques moins sévères que chez cette famille qui ne présente ni  $\alpha$ -, ni  $\beta$ -dystroglycane.

**Absence of  $\alpha$ - and  $\beta$ -dystroglycan is associated with Walker-Warburg syndrome.**

Riemersma M, Mandel H, van Beusekom E, Gazzoli I, Roscioli T, Eran A, Gershoni-Baruch R, Gershoni M, Pietrokovski S, Vissers LE, Lefeber DJ, Willemsen MA, Wevers RA, van Bokhoven H.  
*Neurology*. 2015 (Mai).

**Trois gènes *FKTN*, *ISPD* et *DYSF* impliqués dans des DMC sans atteinte du cerveau ou de l'œil**

Le séquençage de l'exome entier, c'est-à-dire de tous les exons du génome, chez 5 personnes atteintes de DMC d'évolution rapide et sans atteinte de l'œil ou du cerveau a mis en évidence des anomalies dans 3 gènes : **le gène *FKTN* codant la fukutine, le gène *ISPD* codant la protéine *ISPD* et le gène *DYSF* codant la dysferline.**

Cette étude montre la grande variété des signes cliniques des DMC ainsi qu'une grande hétérogénéité génétique puisque les gènes *ISPD* et *FKTN* sont déjà connus pour être impliqués dans des DMC avec atteinte cerveau ou l'œil. Les auteurs proposent d'intégrer l'analyse du gène *DYSF* dans le diagnostic moléculaire des DMC d'évolution rapide.

**Whole Exome Sequencing Reveals *DYSF*, *FKTN*, and *ISPD* Mutations in Congenital Muscular Dystrophy Without Brain or Eye Involvement.**

Ceyhan-Birsoy O, Talim B, Swanson LC, Karakaya M, Graff MA, Beggs AH, Topaloglu H.  
*J Neuromuscul Dis*. 2015. 2(1) : 87-92.

**De nouveaux modèles animaux**

Pour étudier les mécanismes moléculaires en jeu dans les dystrophies musculaires congénitales et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des modèles animaux qui reproduisent les anomalies génétiques et au moins certains signes cliniques de la maladie.

- Plusieurs modèles animaux ont ainsi été récemment développés ou décrits :
  - un modèle spontané de myopathie avec des anomalies du collagène VI chez un labrador retriever,
  - des modèles de souris n'exprimant ni laminine  $\alpha 2$ , ni dystrophine ou n'exprimant ni laminine  $\alpha 2$ , ni  $\beta$ -sarcoglycane qui présentent des manifestations cliniques très sévères (dégénérescence musculaire, inflammation, fibrose, espérance de vie courte) mais épargnant les muscles cardiaque et extra-oculaire ; ces modèles montrent que la perte de la dystrophine ou du  $\beta$ -sarcoglycane renforce la sévérité des symptômes des souris avec un déficit en laminine  $\alpha 2$ .

**Loss of dystrophin and  $\beta$ -sarcoglycan significantly exacerbates the phenotype of laminin  $\alpha 2$  chain-deficient animals.**

Gawlik KI, Holmberg J, Durbeej M.  
*Am J Pathol*. 2014 (Mars). 184(3) : 740-52.

**Sarcolemmal specific collagen VI deficient myopathy in a Labrador Retriever.**

Marioni-Henry K1, Haworth P, Scott H, Witte P, Guo LT, Shelton GD.  
*J Vet Intern Med*. ,2014 (Jan-Feb).

**Des miARN comme marqueurs biologiques dans la DMC1A**

L'étude de l'expression des microARN (miARN) dans des muscles de souris modèles de DMC1A a mis en évidence **une dérégulation de l'expression**

*Les gènes sont structurés en une alternance de sections codantes, les **exons**, et de sections non codantes, les introns. Les exons sont les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine.*

*Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (à la fois sur le plan génétique et sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements potentiels.*

*Les **micro-ARN (miARN)** sont des petits ARN produits par la cellule qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messager de ces derniers en protéine. L'expression de ces miARN varie en fonction des situations. Dans les maladies neuromusculaires, certains miARN sont exprimés et d'autres ne le sont pas, et la combinaison des miARN exprimés est différente d'une maladie neuromusculaire à l'autre et spécifique de chacune*



### des miARN spécifiques du muscle, les miARN-1, miARN-133a et miARN-206, ainsi que des miARN-223 et miARN-21.

Ces miARN pourraient servir de marqueurs biologiques pour suivre l'évolution de la maladie ou l'efficacité de traitements potentiels.

#### [Laminin \$\alpha\$ 2 Chain-Deficiency is Associated with microRNA Deregulation in Skeletal Muscle and Plasma.](#)

Holmberg J, Alajbegovic A, Gawlik KI, Elowsson L, Durbeej M.  
*Front Aging Neurosci.* 2014 (Juil). 6 : 155.

### Effets bénéfiques de plusieurs cyclosporines dans différents modèles de myopathie liée au collagène VI

Dans les myopathies liées à des anomalies du collagène VI, les fibres musculaires atteintes sont le siège d'une mort prématurée liée à un dysfonctionnement des mitochondries, les centrales énergétiques de la cellule. Des traitements par la cyclosporine améliorent les anomalies mitochondriales et diminuent l'apoptose.

Cette année, une équipe a étudié les effets de **la cyclosporine NIM811 dans des poissons zèbres, des cellules humaines ou des souris, modèles de myopathie liée au collagène VI**. Les auteurs rapportent dans ces modèles, une diminution des anomalies observées au niveau des mitochondries et dans la souris, une augmentation de la force musculaire. Une autre équipe a montré dans des souris modèles de myopathie liée au collagène VI que non seulement la cyclosporine agit sur les mitochondries et sur l'apoptose des cellules musculaires, mais aussi qu'elle stimule la régénération musculaire et préserve la quantité de cellules satellites.

#### [Cyclosporin A Promotes in vivo Myogenic Response in Collagen VI-Deficient Myopathic Mice.](#)

Gattazzo F, Molon S, Morbidoni V, Braghetta P, Blaauw B, Urciuolo A, Bonaldo P.  
*Front Aging Neurosci.* 2014 (Sept). 6 : 244.

#### [NIM811, a cyclophilin inhibitor without immunosuppressive activity, is beneficial in collagen VI congenital muscular dystrophy models.](#)

Zulian A, Rizzo E, Schiavone M, Palma E, Tagliavini F, Blaauw B, Merlini L, Maraldi NM, Sabatelli P, Braghetta P, Bonaldo P, Argenton F, Bernardi P.  
*Hum Mol Genet.*, 2014 (Oct). 23(20) : 5353-63.

#### [Melanocytes from Patients Affected by Ullrich Congenital Muscular Dystrophy and Bethlem Myopathy have Dysfunctional Mitochondria That Can be Rescued with Cyclophilin Inhibitors.](#)

Zulian A, Tagliavini F, Rizzo E, Pellegrini C, Sardone F, Zini N, Maraldi NM, Santi S, Faldini C, Merlini L, Petronilli V, Bernardi P, Sabatelli P.  
*Front Aging Neurosci.* 2014 (Nov). 6 : 324.

*L'apoptose est une mort cellulaire physiologique, qui se déroule de manière ordonnée en plusieurs étapes au terme desquelles l'ensemble de la cellule et de son contenu est éliminé sans que les cellules avoisinantes soient endommagées. L'apoptose est en équilibre constant avec la multiplication des cellules pour assurer le renouvellement cellulaire.*

*Les cellules satellites sont des cellules souches situées sous la lame basale des cellules musculaires. Les cellules souches possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...). Lors d'une lésion du muscle squelettique, les cellules satellites sont rapidement activées pour régénérer le muscle.*

Pour en savoir plus sur la recherche dans les dystrophies musculaires congénitales vous pouvez consulter le Zoom sur...la recherche dans les dystrophies musculaires congénitales qui présente les connaissances scientifiques et les pistes thérapeutiques dans les dystrophies musculaires congénitales

➤ [Le Zoom sur... la recherche dans les dystrophies musculaires congénitales](#)

Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur le site de l'AFM-Téléthon :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Voir toutes les Actus > Maladies