

# myoline

N° 5

Fév./Mars 1993

## Hyperthermie maligne : où en est la recherche ?

**La susceptibilité à l'hyperthermie maligne est une maladie musculaire héréditaire. Elle se traduit lors de l'exposition à certains produits anesthésiques par une crise d'hyperthermie rapidement fatale en l'absence de mesures thérapeutiques précoces (refroidissement, dantrolène). Des résultats importants commencent à cerner la génétique de ce syndrome rare mais grave.**

**C**hez les sujets susceptibles à l'hyperthermie maligne, l'exposition aux anesthésiques halogénés et/ou aux curares dépolarisants entraîne une libération excessive de calcium, responsable d'une contracture musculaire et d'un hypermétabolisme - réalisant une crise d'hyperthermie maligne (voir p. 2).

Toute personne ayant fait à l'occasion d'une anesthésie générale un accident de ce type, parfois mal étiqueté, devrait faire l'objet d'un test "in vitro" de contracture musculaire sous caféine et halothane. En précisant au mieux le statut de la personne quant à la sensibilité à l'hyperthermie maligne, on peut ainsi prévenir la survenue d'une crise à l'occasion d'une anesthésie ultérieure, mais aussi identifier dans sa famille des sujets suspects pharmacologiquement d'hyperthermie maligne et prévenir par là-même un accident chez eux.

Ce test de contracture se fait sur un fragment de muscle et requiert des conditions techniques précises d'exécution dont dépend le résultat du test. Sauf dans les cas franchement positifs ou franchement négatifs, son interprétation est délicate. Il doit donc être exécuté par des équipes qui en ont une grande expérience (1).

L'HM serait provoquée par un défaut génétique altérant la régulation du flux calcique après exposition aux anesthésiques halogénés. Sa fréquence s'élève à 1/15 000 anesthésies chez l'enfant et de 1/20 000 à 1/40 000 anesthésies chez l'adulte.

La susceptibilité à l'HM est génétiquement hétérogène. Si elle se transmet le plus souvent comme un caractère dominant à pénétrance incomplète, deux autres types de transmission, à savoir un mode récessif et un mode encore mal défini de type multigénique, ont été décrits. On estime à 20 % les cas sporadiques.

Un modèle porcin (pietran et landrace) développe un syndrome très voisin de l'HM. Ce modèle a permis de préciser que le phénotype pathologique du porc est lié à une mutation unique codant pour le gène du récepteur de la ryanodine (RYR). Chez l'homme, les études génétiques de liaison réalisées à l'aide de marqueurs du chromosome 19 ont permis aux équipes de Mac Lennan (2) (3) et de MacCarthy (4) de préciser la situation du locus conférant la susceptibilité de l'HM en 19q12-13.2 et de proposer le gène RYR comme gène candidat. En effet, le récepteur de la ryanodine est un canal calcique lent impliqué dans le relargage du calcium au niveau des tubules T et des citernes terminales du reticulum sarcoplasmique dans le muscle squelettique.

Cependant, l'absence de liaison de certaines familles HM avec le chromosome 19 a clairement suggéré une hétérogénéité génétique de l'HM. De plus, de récentes études génétiques (5) montrent la liaison des phénotypes HM avec le bras long du chromosome 17.

Si ces résultats importants permettent de mieux cerner la génétique de l'HM, le défaut moléculaire reste encore inconnu...

DH ■

HR ■

(1) En France, les équipes suivantes sont particulièrement au fait du problème et participent à la recherche génétique sur cette pathologie :

Pr R. Krivosic-Horber, CHU Lille Tél. 20 44 62 69

Pr Y. Nivoche, Hôpital Robert Debré, Paris Tél. 40 03 21 82

Pr P. Stieglitz, CHU Grenoble Tél. 76 76 54 26

Dr G. Kozak-Ribbens,

Faculté de Médecine Marseille Tél. 91 25 50 90

(2) Otsu K et al. *Genomics*, 1991, 11:744-750.

(3) Gillard e.f et al. *Genomics*, 1991, 11:751-735

(4) McCarthy, T. et al. *Nature*, 1989, 343:562-565

(5) Levitt R.C. et al. *Genomics*, 1992, 14:562-566

### EDITO

**La révolution de la génétique atteint le Ministère de la Santé. B. Kouchner, représenté par F. Reyes, clôturait ainsi les "Tères Assises de Génétiques Humaines" à Euromédecine :**

**"...Qu'il s'agisse de maladies monogéniques, ou d'autres pathologies polygéniques (diabète, hypertension artérielle... Il faudra bien que se mettent en place des laboratoires hospitaliers adéquats et des structures cliniques nouvelles.**

**... Nous ne devons pas nous y tromper, le grand défi de la médecine est là : être capable de proposer des traitements nouveaux face à ces nouvelles connaissances issues de la génétique moléculaire..."**

**Myoline est là pour vous accompagner dans cette révolution sans oublier le savoir-faire déjà acquis. Les fiches techniques rassemblant une information synthétique sur un sujet donné, vont alterner avec les compte-rendus flash. La première est consacrée à la maladie de Duchenne.**

### SOMMAIRE

- Hyperthermie maligne : où en est la recherche ? ..... 1
- La crise d'hyperthermie ..... 2
- Psycho : Point sur une recherche en cours ..... 2
- Prescrire ... La kiné ..... 3
- Maladies neuromusculaires et hyperthermie maligne ..... 4
- Flash Sciences ..... 4



# Hyperthermie maligne et hyperthermie d'effort

Lors d'une anesthésie générale à base de dérivés halogénés et/ou de curares dépolarisants apparaît une rigidité sous forme d'une contracture généralisée invincible. L'hypermétabolisme est le deuxième grand symptôme de la crise d'**hyperthermie maligne (HM)**. La libération d'une quantité importante de chaleur à partir des muscles suractifs entraîne une augmentation de la température corporelle du patient pouvant rapidement atteindre des valeurs très élevées (41°C et au-delà). Cette hyperthermie s'accompagne d'une hypercapnie importante, d'une acidose mixte, d'une désaturation du sang veineux avec une hyperkaliémie et une hyperlactacidémie. L'intégrité de la membrane des fibres musculaires se rompt, la créatine kinase (CK) et la myoglobine passent dans le sang : c'est la rhabdomyolyse.

La crise d'HM est d'autant plus difficile à contrôler et à traiter que son stade de développement est avancé, l'évolution pouvant être rapidement irréversible. Une reconnaissance précoce et un traitement immédiat par l'arrêt des agents déclenchants, le refroidissement corporel et l'utilisation de dantrolène injectable (Dantrium®), qui bloque le relargage du calcium hors du reticulum sarcoplasmique, sont des conditions essentielles du succès du contrôle de la crise.

La mortalité de l'HM est passée en 20 ans de 70 % à moins de 10 % des cas signalés.

L'**hyperthermie d'effort (HE)** ou coup de chaleur d'exercice (CCE) survient au cours d'un effort intense et prolongé (marathon ou marche commando en milieu militaire). Elle se caractérise par une hyperthermie supérieure à 41°C, des troubles neurologiques (obnubilation, perte de connaissance, coma) et des signes de destruction musculaire (rhabdomyolyse). Elle a de nombreuses analogies avec l'HM et doit aussi être diagnostiquée et traitée rapidement : réfrigération immédiate, y compris sur les lieux de l'accident, et utilisation du dantrolène injectable (Dantrium®) dans les cas graves. Certains sujets victimes d'une hyperthermie d'effort se sont révélés sensibles à l'HM. Parfois, l'examen de leur parenté a révélé d'autres sujets sensibles à l'HM. On sait encore peu de choses sur les facteurs prédisposants à l'hyperthermie d'effort, et rien sur une éventuelle transmissibilité.

**Dr. KOZAC-RIBBENS** ■  
(Faculté de la Timone Marseille)

**L'Association Européenne de l'Hyperthermie Maligne tient à votre disposition et à celle des personnes concernées des affiches et des documents d'information**

**A.E.H.M.**

**Pavillon 17 "Les Ormes"  
Saint-Martin-en-Campagne  
76370 NEUVILLE-LES-DIEPPE  
Tél : 35 83 84 36**

## PSYCHOLOGIE

# Point sur une recherche en cours

**La survenue d'un handicap retentit à la fois objectivement et subjectivement sur les personnes concernées qui mettent en oeuvre des processus socio-cognitifs pour "reconstruire" une identité positive intégrant cette nouvelle caractéristique. Un même type de déficience donne-t-il lieu à une représentation de soi spécifique ou "identifiée handicapée" ? Observe-t-on des effets cumulés du handicap et d'autres facteurs sur les perceptions de soi ?**

Les premiers résultats d'une large enquête psychosociologique concernant un groupe de 68 personnes atteintes de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH).<sup>(1)</sup> L'appréciation de leur propre handicap (dans le sens commun du terme) par les personnes elles-mêmes n'est pas tributaire des aspects sociaux occupationnels, économiques ou d'intégration. Elle est directement liée à l'importance de la déficience motrice. Etre atteint de dystrophie facio-scapulo-humérale est associé à l'auto-attribution d'une plus grande rationalité et méticulosité. La seule connaissance du diagnostic, en l'absence de manifestations cliniques évi-

dentes suffit à engendrer ces attributions. Celles-ci peuvent être comprises comme le résultat d'une adaptation réelle ou anticipée à l'environnement.

D'autres attributions spécifiques interviennent avec l'aggravation des déficiences : dépendance accrue, mais aussi moins d'agressivité et plus de compréhension à l'égard des autres. Le manque d'autonomie et la dépendance nécessitent-ils plus d'écoute et d'attention pour que soit renvoyée une image positive de soi ?

Les traits de personnalité consensuellement évalués que sont l'anxiété, le manque de confiance, l'instabilité, le manque de contrôle ne sont pas liés à la sévérité des déficiences et incapacités, pas plus qu'au désavantage de mobilité et d'indépendance physique.

Si la dystrophie facio-scapulo-humérale peut être à l'origine d'un discours sur soi particulier, ce n'est pas dans le sens d'une dévalorisation. Toutefois, une déficience associée à des difficultés d'intégration (dont les causes sont liées ou non à la déficience) peut conduire à une dévalorisation de soi.

**I. VILLE** ■  
(INSERM U.215)

*(1) VILLE, I et al. "Social Identity and the International Classification of Handicaps: An evaluation of consequences of facioscapulo-humeral muscular dystrophy" Disability and Rehabilitation, 1992, 14(4):168-175*

## LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES DÉFICIENCES, INCAPACITÉS ET HANDICAPS

**La classification internationale des handicaps (CIH) n'est pas un classement mais une approche visant depuis 1976 à ne pas réduire le handicap à un diagnostic. La CIH<sup>1</sup> repose sur une classification des conséquences des maladies chroniques et invalidantes en termes de déficience, incapacité et désavantage.**

■ La déficience est le reflet des troubles manifestés au niveau de l'organe. Elle correspond à toute perte de substance ou altération d'une structure ou d'une fonction psychologique, physiologique ou anatomique.

■ L'incapacité correspond à toute réduction (résultant d'une déficience) partielle ou totale de la capacité d'accomplir une activité d'une façon ou dans les limites considé-

rées comme normales. L'incapacité concerne les capacités prises dans le sens des activités et comportements composites généralement considérés comme des éléments essentiels de la vie quotidienne.

■ Alors que la CIDIH précise que le désavantage (handicap) est la résultante des incapacités et des déficiences, la Société Canadienne et le Comité Québécois de la Classification Internationale des Déficiences, Incapacités et Handicaps (SCCIDH et CQCIDIH) définissent le handicap (désavantage) comme résultat situationnel d'un processus interactif entre les caractéristiques des déficiences et incapacités et les caractéristiques de l'environnement créant des obstacles sociaux ou écologiques dans une situation donnée<sup>2</sup>.

*(1) "Classification Internationale des Handicaps : déficiences, incapacités, désavantages - un manuel de classification des conséquences des maladies". INSERM - OMS (1980)*

*(2) Réseau international CIDIH, 1991, 4(3) : 18 (08/91)*

# ....La kiné

**La prescription de la kinésithérapie dans les maladies neuromusculaires nécessite la même rigueur que la prescription de n'importe quelle autre thérapeutique. Elle est justifiée par des objectifs thérapeutiques précis qui devront être transmis, avec le diagnostic, au kinésithérapeute. Les techniques choisies, leurs modalités d'application ainsi que leur efficacité en dépendent.**

Le choix du moment est un facteur important de réussite : proposée trop tôt, la kinésithérapie est inutile et lassante ; proposée trop tard, elle est inefficace et décourageante. L'opportunité de la mise en place d'une kinésithérapie repose sur l'évaluation du bénéfice réel que le patient peut espérer en obtenir à court, moyen et long terme.

Le traitement doit tenir compte de la fatigue car toute fatigue aggrave l'état d'une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire, quelle que soit sa pathologie, son âge et son état physique initial. Le poids et la rigueur du traitement sont à moduler en fonction de l'évolutivité de la pathologie : plus légère, parfois même intermittente pour une pathologie peu évolutive de l'adulte, la prise en charge kinésithérapique représente un véritable investissement sur l'avenir lors-

qu'il s'agit d'une pathologie infantile très évolutive...

La kinésithérapie, élément important de la prise en charge, doit être un facteur positif dans la vie du patient et non un élément altérant sa qualité de vie. Elle apporte dans la plupart des maladies neuromusculaires une meilleure utilisation voire même un développement des fonctions existantes, la préservation des amplitudes articulaires, un bien-être général... Cependant les principales difficultés demeurent la lassitude, l'usure et le surmenage qui vont parfois de pair avec une technicité à outrance, au détriment de la personne.

CD ■

*A lire : Paulus J., Beon C., Meunier M. "Rôle du kinésithérapeute dans les maladies neuromusculaires". Cahiers de Kinésithérapie 1992,155(3):35-42 (encore disponible auprès du service des Affaires Médicales de l'AFM)*

Les actes de kinésithérapie sont remboursables par la Sécurité Sociale "...sous réserve qu'ils aient fait l'objet d'une prescription médicale écrite qualitative et quantitative"<sup>1</sup>.

La région ou la fonction à traiter, les techniques à utiliser (massage, rééducation fonctionnelle...), le nombre total des séances et leur fréquence hebdomadaire ainsi qu'éventuellement des modalités particulières de réalisation (à domicile...) doivent y figurer.

Le kinésithérapeute envoie la demande d'entente préalable auprès des organismes de prise en charge, en mentionnant sur le volet confidentiel destiné au médecin-conseil, la nature et le motif de l'acte, et en cotant la rééducation selon la nomenclature en vigueur. Le traitement des myopathies<sup>2</sup> est soumis à une entente préalable pour trois mois et prévoit un minimum de 3 séances par semaine, à raison de 45 mn par séance. La cotation dépend du stade évolutif de la maladie : premiers stades de l'affection, stade plus avancé avec déambulation libre possible ou stade de déambulation impossible.

La décision de la caisse intervient dix jours plus tard. Le traitement peut néanmoins démarrer plus tôt si la mention "acte d'urgence" figure sur l'ordonnance.

(1) Décret n° 85-918 du 26 août 1985

(2) Extrait de la Nomenclature générale des actes professionnels in La revue prescrire, 1992, 124:622

**LU POUR VOUS**

# Maladies neuromusculaires et hyperthermie maligne

**WEDEL, Denise J.- "Malignant Hyperthermia and neuromuscular disease". Neuromuscular Disorders. 1992, 2(3):157-164**

Le diagnostic d'une crise d'hyperthermie maligne (HM) lors d'une anesthésie est délicat car d'autres situations cliniques peuvent mimer la crise (choc sepsis, hyperthyroïdisme). L'administration systématique de dantrolène rend le diagnostic retrospectif tout aussi difficile : si le dantrolène bloque le relargage excessif du calcium, il agit aussi sur l'hypermétabolisme et l'hyperthermie qui peuvent être liés à d'autres mécanismes.

Il n'est pas certain non plus qu'une réponse positive au test de contracture halothane-caféine soit révélatrice de la susceptibilité à l'HM. Pratiqué in vitro lors d'une biopsie musculaire sur un muscle malade, ce test très sensible peut entraîner une réponse positive simplement du fait d'une anomalie morphologique du muscle squelettique.

La myopathie à central core est pour l'instant la seule maladie neuromusculaire pour laquelle l'association avec l'HM a été établie.

Le syndrome de King-Denborough et la dystrophie musculaire de Duchenne pourraient être liées à l'HM. S'agissant de la DMD, les anomalies morphologiques du muscle squelettique, plus qu'une susceptibilité réelle à l'HM, induiraient chez certains patients une réponse positive au test de contracture.

Dans la littérature, les associations de l'hyperthermie maligne à d'autres maladies neuromusculaires sont sporadiques. Elles pourraient s'expliquer par la coexistence de la maladie avec celle du gène de l'hyperthermie maligne, par une hypersensibilité au test de contracture en particulier des muscles fonctionnellement ou morphologiquement anormaux, ou encore par la localisation du (des) gène(s) de l'hyperthermie maligne à proximité des gènes de différentes myopathies.

Les auteurs concluent en précisant que si les patients atteints de maladie neuromusculaire autre que la myopathie à central core ne néces-

sitent pas d'être traités comme des sujets susceptibles à l'HM, l'emploi de la succinylcholine doit être évité chez toute personne présentant une maladie neuromusculaire, et que ces personnes doivent être soigneusement surveillées pour détecter le moindre signe en faveur d'une crise d'hyperthermie maligne.

CD ■

**Bulletin d'abonnement**

*myoline*

**A.F.M.  
BP 59  
91002 EVRY Cedex**

## FLASH SCIENCES

### DMD : DE L'UTROPHINE POUR PALLIER L'ABSENCE DE DYSTROPHINE ?

L'utrophine est une protéine apparentée à la dystrophine. Une étude américaine confirme sa présence en grande quantité dans les cellules musculaires cardiaques dépourvues de dystrophine de la souris mdx, modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne (la souris mdx n'est pas malade. NDLR). Le gène humain de l'utrophine, localisé sur le chromosome 6 en 1990, ressemble beaucoup à celui de la dystrophine. Une équipe britannique démontre par ailleurs une similitude de comportement entre la dystrophine et l'utrophine mais seulement au niveau des tissus en croissance.

*Nature, 1992, 36 : 588-592 (10/12/92)*

### MUCOVISCIDOSE : PREMIERS ESSAIS DE THÉRAPIE GÉNIQUE SUR L'HOMME

Le RAC (Recombinant DNA Advisory Committee) a approuvé trois protocoles similaires d'essais cliniques de thérapie génique de la mucoviscidose. La méthode consiste à administrer par aérosols un adénovirus recombinant (mis au point par Michel Perricaudet - Institut Gustave Roussy-Villejuif - avec le soutien de l'AFM, NDLR), vecteur du gène codant pour la protéine CFTR dont la déficience est responsable de la maladie. Les essais, limités pour l'instant à prouver l'absence de toxicité du traitement par cet adénovirus, démarreront dès que le NIH et la FDA auront rendu leur accord définitif.

*Science, 1992, 258:1728 (11/12/92)*

## JIVD

### DES SESSIONS POUR LES MALADES

Les 4èmes Journées Internationales de ventilation à domicile (JIVD) se dérouleront à Lyon du 3 au 5 Mars 1993. A l'initiative du comité d'organisation et pour la première fois, des sessions sont ouvertes aux malades et à leur entourage familial et professionnel afin de permettre le partage d'expériences - Articulées autour de trois thèmes (vie au domicile, vie dans la société et déplacements à l'extérieur du domicile), elles seront animées par des professionnels de la prise en charge et de l'insertion, des intervenants de nombreuses associations et des malades.

Pour optimiser la convivialité de ces rencontres, les sessions s'articuleront autour du repas de midi (10h30 - 15h30).  
(renseignements et inscriptions au 78 39 08 43)

**A SUIVRE...**  
Le Cinquième Colloque National sur les Maladies Neuromusculaires aura lieu du 21 au 25 Juin 1993 à Strasbourg.  
Renseignements au (1) 44 16 27 00

## AGENDA

- **LES JOURNÉES DE MONTPELLIER :**
  - "XIXème colloque international de pathologie locomotrice"
  - "XXIèmes entretiens de rééducation et réadaptation fonctionnelle"**du 10 au 12 mars 1993 à Montpellier**  
Renseignements au 67 33 86 62 ou 67 33 86 65
- **2ème RENCONTRE D'HACAVIE (Handicap et Vie)**  
" L'enfant handicapé à domicile"  
**le 20 mars 1993 à Villeneuve d'Asq**  
Renseignements au 20 50 13 11

## Vous avez dit S.R.A.I. ?

L'A.F.M. a mis en place les Services Régionaux d'Aide et d'Information (S.R.A.I.). Leur rôle est d'aider le malade et sa famille à résoudre les problèmes posés par la maladie neuromusculaire en facilitant les contacts avec leur environnement médical et social. Vous pouvez transmettre ces coordonnées à vos malades ou prendre contact avec le S.R.A.I. de votre région.

Alsace-Lorraine (83.73.58.01)

Aquitaine (56.86.22.98)

Bourgogne/Franche-Comté (80.70.90.93)

Bretagne (96.71.16.01)

Centre (47.28.85.90)

Champagne-Ardennes (26.70.56.50)

Ile de France "Nord" (1- 48.61.93.00)

Ile de France "Sud" (1- 60.78.13.13)

Languedoc-Roussillon (67.47.99.47)

Limousin-Auvergne (73.28.10.10)

Midi-Pyrénées (61.39.95.60)

Nord-Picardie (20.57.98.70)

Normandie (32.46.00.42)

Pays-de-Loire (41.73.14.40)

Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (42.24.16.79)

Rhône-Alpes (78.58.07.34).

### LES LIPOSOMES VECTEURS DE GÈNE

Une équipe américaine est parvenue, chez la souris, à transférer par aérosol la majorité des cellules tapissant les voies respiratoires et les alvéoles des poumons avec un gène marqueur, le gène codant pour la CAT (Chloramphénicol Acétyl Transférase). Pour la première fois, ce sont des liposomes recombinés qui ont été utilisés comme vecteurs du gène. La méthode non invasive n'a entraîné aucune lésion histologique. Efficace dès la première dose d'aérosol, elle a conduit le gène à s'exprimer spécifiquement dans les poumons, et ce, pendant trois semaines.

*Proceedings of the National Academy of Sciences. USA, 1992, 89:11277-11281 (11/12/1992)*

### BULLETIN D'ABONNEMENT

Je m'abonne à Myoline : 1 an : 60 F (6 numéros)

(vente au numéro : 12 F)

Je joins mon règlement de 60 F

Nom.....

Prénom.....

Profession.....

Adresse et code postal.....

.....

.....

Je désire recevoir une facture

*myoline*

A.F.M.

Association loi 1901 reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale

B.P. 59 - 91002 Evry Cedex

Directeur de la publication : Bernard BARATAUD

Directeur de la rédaction : Hélène RIVIERE

Rédacteur en chef : Clara DELPAS

Ont collaboré à ce numéro :

Martine FRISCHMANN - Dominique HILLAIRE

Dr. KOZAC-RIBBENS - Isabelle VILLE

Secrétariat de rédaction et maquette :

Martine LAMOTHE

Impression : Les Editions de l'Aulne - Paris

Dépôt légal : Février 1993 - I.S.S.N. : 1169-5498

Commission Paritaire : AS n° 73785

Reproduction autorisée avec mention de l'origine.