

# myoline

N°16

Déc./janv. 1995

## Rien ne se fera sans vous

**Pour aller plus loin et plus vite dans la connaissance des maladies neuromusculaires, les chercheurs ont un besoin crucial de tissus humains normaux et pathologiques.**

**L'AFM, pressée de voir les travaux de recherche déboucher sur des applications pratiques au bénéfice des malades, s'organise, avec l'aide des praticiens, pour faciliter le transfert du matériel biologique vers les laboratoires de recherche.**

**P**arce que les modèles animaux ne présentent jamais un mimétisme parfait des pathologies humaines, certains sujets de recherche ne peuvent se passer de tissus humains pour être menés à bien. L'obtention de ces tissus représente souvent une charge de travail importante pour les équipes de recherche. C'est pourquoi l'AFM, s'appuyant sur une collaboration avec les équipes de praticiens susceptibles de procurer des tissus, a mis en place une action "Banque de Tissus" pour recueillir et expédier des prélèvements aux laboratoires de recherche qui en ont besoin.

La création de cette Banque de Tissus doit faciliter toutes les recherches qui nécessitent des prélèvements humains (de la morphologie à la génétique en passant par la biologie cellulaire et moléculaire). Le but de cette action est d'accélérer l'obtention de résultats pouvant aboutir au diagnostic et à la thérapie des maladies neuromusculaires.

Selon les exigences des équipes de recherche, imposées par le sujet et les techniques pratiquées, les tissus peuvent être obtenus selon différentes modalités : récupération des résidus ou "déchets opératoires" suite à une intervention chirurgicale, travail avec des excédents de biopsies effectuées pour la recherche d'un diagnostic, don de fœtus après une interruption de grossesse ou prélèvement au cours d'une autopsie (effectuée pour la recherche de la cause du décès ou sur des personnes ayant fait don de leur corps à la science).

Chacune de ces possibilités présente ses particularités, tant par rapport au tissu qu'il est possible d'obtenir (nature du tissu, pathologie, possibilité d'obtention de tissu sain...), que par la technique employée (possibilité de traitement immédiat du tissu après son prélèvement,

quantité, délai post-mortem écoulé avant la possibilité de prélèvement, ...).

La collecte des tissus est assujettie à des dispositions légales énoncées dans les lois n° 94-653 et n° 94-654<sup>(1)</sup>. Ces conditions régissant l'utilisation des tissus humains sont scrupuleusement respectées (respect du corps humain, consentement, anonymat du donneur, gratuité, restitution tégumentaire décente, prélèvement uniquement dans les établissements de santé autorisés à cet effet)<sup>(2)</sup>.

Vous êtes dans une situation qui vous permet d'avoir accès à des prélèvements tissulaires normaux ou de personnes atteintes de maladies neuromusculaires (chirurgiens, dermatologues, obstétriciens, anatomopathologistes,...), pensez-y et contactez Jeanne-Hélène di Donato à l'AFM<sup>(3)</sup> pour les modalités pratiques. Tout sera fait pour limiter le travail supplémentaire que cela nécessiterait de votre part.

Vous suivez des malades atteints de maladies neuromusculaires (médecins de rééducation, neurologues, pédiatres, kinésithérapeutes,...) qui émettent le souhait d'aider la recherche informez-les de cette possibilité, ils pourront en parler avec leur chirurgien, s'ils devaient se faire opérer.

JHd ■

(1) Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain et Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

(2) L'AFM déposera une demande d'autorisation pour la conservation et la cession des tissus ("Banque de Tissus") dès que les modalités de dépôt de dossier seront publiées dans les décrets d'application de la loi n° 94-654.

(3) AFM, 13 place de Rungis, 75013 PARIS. Tél.: (1) 44 16 27 10 Fax.: (1) 45 80 37 36

### EDITO

**Bientôt la génétique sera une dimension à part entière de la médecine en France. Le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et le Ministre délégué à la Santé lancent un plan Génome et Santé dont le but est de favoriser l'intégration de la génétique dans la politique de santé nationale et son transfert dans les pratiques.**

**Une partie des mesures de ce plan consiste à améliorer la mise à disposition de l'information sur les maladies génétiques.**

**C'est ainsi que pendant toute la durée du Téléthon les 2 et 3 décembre 1994 vous pourrez appeler au N° vert 05 40 2000 pour obtenir des informations sur les maladies génétiques.**

HR ■

### SOMMAIRE

- Rien ne se fera sans vous. 1
- Attention impasse (suite) .2
- Aviser pour éclairer .....2
- Les groupes de travail .....2
- Recherche :  
Tout sur l'agraine .....3
- Lu pour vous .....3
- Flash sciences.....4
- Agenda.....4
- Parution.....4

Ce numéro comprend en encart la fiche technique "Et si c'était une maladie génétique ?" et en supplément le Bulletin Myoline Spécial Euromédecine 94



# Impasse (suite)

**Il est impératif pour tout conseil génétique dans la DMD de faire une analyse moléculaire de l'ADN du cas index et dans 20 à 40 % des cas celle des différents membres de la famille.**

L'analyse directe de l'ADN d'un sujet atteint de dystrophie musculaire de Duchenne permet d'identifier une délétion dans 60 à 80 % des cas. La certitude du diagnostic moléculaire chez le cas index permet alors de déterminer le statut des femmes susceptibles d'être porteuses et de transmettre l'anomalie génétique responsable.

Dans 20 à 40 % des cas où une délétion dans le gène DYS ne peut être mise en évidence, il faut avoir recours à une méthode d'analyse de l'ADN dite indirecte<sup>(1)</sup>. Tout conseil génétique (et en particulier un diagnostic prénatal) doit alors être précédé d'une étude familiale préalable comportant un arbre généalogique indiquant les garçons malades et le taux de CPK des femmes, complété par un repérage moléculaire des chromosomes X des différents membres de la famille. Les nouveaux marqueurs utilisés sont très polymorphes et permettent d'avoir une informativité dans la plupart des cas.

Il n'en reste pas moins que le diagnostic ne peut être précisé dans les familles où il n'existe qu'un enfant atteint (cas sporadique) sans augmentation des CPK chez les femmes de la famille. Ne pouvant situer la survenue de la mutation (chez le myopathe, sa mère, sa grand-mère, ...), il est impossible dans ce cas là, de savoir si les femmes ayant reçu le chromosome X à risque sont transmettrices ou non.

HR ■

(1) voir Myoline, 1994, 13 : 2 (06/94)

## PSYCHOLOGIE

# Aviser pour éclairer

**Le conseil génétique comporte d'une part l'annonce d'une affection invalidante et d'autre part une projection dans l'avenir médical, mais aussi familial du patient. Cette activité médicale très particulière confronte patients, familles, mais aussi praticiens à des difficultés psychologiques parfois importantes.**

Il est difficile de "bien" annoncer un diagnostic et donc un pronostic. Il s'agira ici de faire le moins de mal possible.

L'annonce du caractère héréditaire ne peut pas se limiter à l'explication "aseptisée" du mode de transmission. Si le génome de tout individu présente des anomalies qui vont ou non s'exprimer, la génétique réveille toujours des fantasmes de "tare". Il faut laisser aux individus la possibilité d'exprimer leurs craintes : crainte d'être responsable (anomalie chromosomique, maladie dominante à expressivité variable atteignant plus sévèrement son enfant ou maladie liée au sexe), d'avoir fait le choix d'une "union maudite" (maladie autosomique récessive), etc. L'enquête familiale, toujours indispensable, est parfois délicate, lorsqu'elle se heurte à des "non-dits" ou cristallise des querelles familiales ("on n'a jamais vu "ça" chez "nous").

Même longuement discuté avant sa réalisation, le diagnostic prénatal reste toujours extrêmement lourd sur le plan psychologique. Un abord

multidisciplinaire est indispensable et permet dans le respect de la douleur et de la demande des parents la prise de décision la plus éclairée possible, tenant compte de toutes les alternatives (adoption, recours au don de gamètes, ...).

Le généticien donne une information et s'assure qu'elle a été comprise dans tous ses aspects, sans y ajouter son propre jugement de valeur : il n'y a ni bonne ni mauvaise solution, mais simplement celle qui convient le mieux aux parents. A la question souvent posée "que feriez-vous à ma place?", il est important de répondre que chaque décision doit être éclairée mais personnelle.

Il est vrai que la manière dont le problème est exposé ("un risque de 1 sur 4" ou "3 fois plus de chance que l'enfant soit sain que malade") influence plus qu'on ne l'imagine la décision des parents. De plus, bien souvent, ce sont les premiers mots prononcés lors de la découverte de l'anomalie qui s'impriment, alors même que le diagnostic et le pronostic ne sont pas toujours connus avec précision. La loi pose des cadres juridiques au diagnostic prénatal, le limitant à la détection d'affection d'une particulière gravité. Dans les autres cas, le conseiller généticien, comme sa qualité de conseil l'indique, n'est pas neutre et son libre-arbitre doit pouvoir s'exprimer face à des décisions qu'il trouverait "éthiquement irrecevables".

Véronique BITOUZÉ ■

Psychologue, Service de Pathologie Materno-foetal (Pr Puech) Maternité Salengro CHU de Lille

Sylvie MANOUVRIER

Généticien, Service de Pédiatrie (Pr Farriaux) Hôpital Huriez CHU de Lille

## LES GROUPES DE TRAVAIL DE L'AFM

Dans le but de faire progresser la connaissance et les pratiques de soins dans les maladies neuromusculaires, l'AFM rassemble des chercheurs et des cliniciens autour des thèmes prioritaires de préoccupation : respiration, sommeil, nutrition, anesthésie, ORL-stomatologie et myasthénie. Dans chaque numéro, l'actualité de l'un d'entre eux est développée. Les personnes ou les équipes souhaitant participer à ces travaux peuvent contacter le Service des Affaires Médicales ou (1) 69 47 28 04.

### ■ RÉÉDUCATION

Le département des Affaires Médicales de l'AFM a mis en place au mois de septembre 1994 un nouveau groupe de travail dans le domaine de la rééducation et de la réadaptation fonctionnelle, animé par Christine Béon, technicien conseil en kinésithérapie à l'AFM.

Clé de voûte de la prise en charge quotidienne des malades atteints de maladie neuromusculaire, la rééducation ne bénéficiait pas encore, au sein de l'AFM, d'un lieu de réflexion et d'élaboration de stratégies tel qu'il avait été mis en place pour la respiration, le sommeil, la cardiologie ou l'anesthésie.

C'est maintenant chose faite et la première tâche à laquelle ce groupe, composé de médecins rééducateurs, chirurgiens orthopédistes, appareilleurs, a décidé de se consacrer est d'engager, en relation avec le département Aides Techniques de l'AFM,

une étude portant sur la verticalisation dynamique.

Depuis plusieurs années, face aux progrès réalisés dans le domaine du fauteuil roulant électrique, nous avons vu apparaître plusieurs types de fauteuils alliant l'autonomie de déplacement dans le plan horizontal à l'autonomie de verticalisation.

Si les utilisateurs se sont appropriés rapidement cette technologie qui améliore considérablement leur vie quotidienne, il est nécessaire d'évaluer l'impact réel de cette nouvelle technique, d'en déterminer les conditions de prescription et les précautions d'emploi. Cette étude va durer plusieurs mois. Nous en publierons les conclusions au fur et à mesure de leur parution.

CB ■

# L'utrophine : la "dystrophine" de la jonction ?

Les travaux sur le gène DYS dont les anomalies sont responsables de la dystrophie musculaire de Duchenne et de la dystrophie musculaire de Becker ainsi que ceux sur la protéine codée par ce gène ont conduit à la découverte d'une protéine appelée utrophine codée par un gène localisé en 6q24. De structure similaire à la dystrophine, l'utrophine a, elle aussi, une localisation sous sarcolemmale mais n'est présente dans la fibre musculaire qu'au niveau de la jonction neuromusculaire. Au niveau extrajonctionnel, un complexe

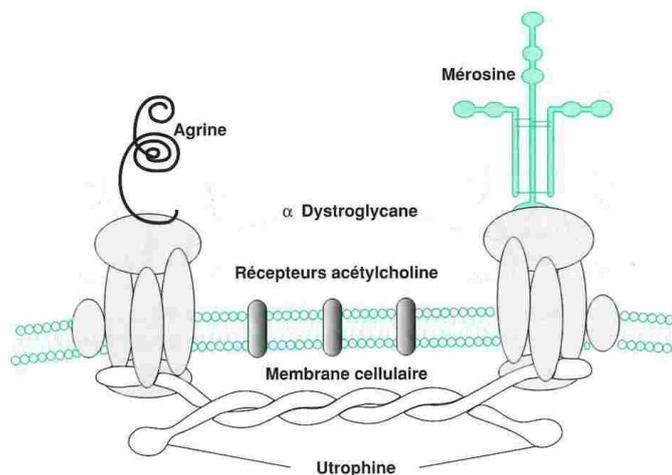
glycoprotéique transmembranaire (DAG), assurant le lien entre le cytosquelette sous sarcolemmale de la fibre musculaire (la dystrophine) et la matrice extra cellulaire (la mérosine) par l'intermédiaire d'une protéine de 156 kD : l' $\alpha$  dystroglycane. Au niveau jonctionnel, c'est l'utrophine qui se lie au complexe glycoprotéique transmembranaire DAG.

Des travaux récents ont montré que l' $\alpha$  dystroglycane était aussi capable de se lier à une protéine entrant dans la constitution de la membrane basale, l'agrine. L'agrine est une

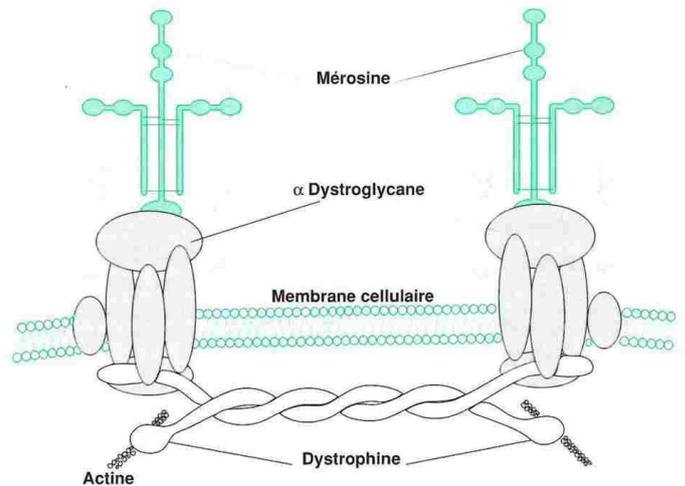
protéine de 220 kD synthétisée et transportée par les motoneurones jusqu'aux terminaisons nerveuses où elle est relarguée aux sites de contact avec la fibre musculaire. Cette machine moléculaire de la jonction neuromusculaire se retrouve dans le cerveau suggérant son implication dans les connections interneuronales.

HR ■

*Cell*, 1994, 77 : 675-686 et 663-674  
*m/s*, 1994, 10(10) : 1042-1043 (oct.94)  
*Myoline*, 1994, 14:1 (09/94)



Modèle d'organisation moléculaire au niveau de la membrane post synaptique de la jonction neuromusculaire



Modèle d'organisation moléculaire au niveau de la membrane musculaire extrajonctionnelle

## LU POUR VOUS

# Myopathie de Bethlem : ça se précise

**Bethlem myopathy : early-onset benign autosomal dominant myopathy with contractures. Description of two new families Merlini L., Morandi L., Granata C. & Ballestrazzi A. Neuromusc. Disord., 1994, 4 (5/6) : 503-11**

A partir de l'observation soignée des apparentés de 2 patients atteints de myopathie de Bethlem, les auteurs précisent la description de cette dystrophie musculaire des ceintures autosomique dominante avec rétractions des doigts, à début précoce, peu invalidante. Complétant les investigations habituelles par une mesure de force isocinétique des muscles de la cuisse et un scanner musculaire des épaules, du bassin, des muscles paravertébraux lombaires, des cuisses et des mollets, ils ont détecté la maladie chez 15 des

21 sujets examinés (7 d'entre eux ne se plaignaient de rien). Suggérant que la myopathie de Bethlem est plus fréquente que ce que l'on pouvait penser, ils soulignent la nécessité d'un examen rigoureux des membres de la famille pour en déterminer le mode de transmission autosomique dominant. La présence de rétractions et en particulier de celles des fléchisseurs des quatre derniers doigts sont très caractéristiques de la myopathie de Bethlem. Mise en évidence sur un coude fléchi à 90° en pronation, le poignet en extension maximum, elle entraîne une limitation précoce de l'extension des interphalangiennes distales, puis, avec l'âge, des interphalangiennes proximales, des métacarpophalangiennes, voire des poignets. Le scanner a montré une atteinte musculaire plus diffuse que celle décelée cliniquement. Il révèle une dégénérescence des muscles paravertébraux lombaires dont l'importance

était insoupçonnée. L'examen isocinétique confirme l'atteinte prédominante du quadriceps par rapport à celle des ischio-jambiers à partir de la troisième décennie.

## Bulletin d'abonnement

*myoline* N°16  
 Déc./Janv. 199

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

## FLASH SCIENCES

### MOTONEURONE : UN FACTEUR TROPHIQUE INATTENDU

Une étude franco-américaine a mis en évidence les propriétés d'un facteur neurotrophique, le GDNF, sur la survie de motoneurons embryonnaires de rat. Le GDNF, près de 75 fois plus efficace que les neurotrophines repérées jusqu'alors, est habituellement considéré comme facteur trophique spécifique des neurones dopaminergiques et dérivé des cellules gliales.

*Science, 1994, 266 : 1062-1064 (11/11/94)*

### MOTONEURONE (BIS) : UN GÈNE PARADOXAL

L'altération du gène codant le facteur neurotrophique CNTF provoque chez la souris une atteinte des motoneurons. Une équipe japonaise a analysé le gène codant le facteur neurotrophique CNTF chez des personnes atteintes d'affections neurologiques de différentes gravités. Elle n'a pas retrouvé de corrélation entre l'existence d'une altération du gène du CNTF et la présence d'une affection neurologique majeure. Paradoxalement ce gène est très conservé dans les différentes espèces suggérant son importance.

*Nature genet, 1994; 7 : 79-84 (10/94)*

### CMT : DES TESTS PLUS PRÉCIS

Une équipe française a mis en évidence trois nouveaux marqueurs balisant le gène de la maladie de Charcot-Marie-Tooth liée à l'X et augmentant ainsi la précision des tests de diagnostic.

*Neuromusc. Disord., 1994, 5/6 (4) : 463-469 (9-10/94)*

## BULLETIN D'ABONNEMENT

- Je m'abonne à Myoline pour 1 an : 60 F (6 numéros)  
(vente au numéro : 12 F)  
Je joins mon règlement de 60 F

Nom.....

Prénom.....

Profession/Spécialité.....

Adresse et code postal.....

.....

.....

La loi informatique et Liberté du 06/01/78, vous permet d'exercer vos droits d'accès, de rectification et de radiation prévus aux articles 26, 24 et 29 en vous adressant à l'Association Française contre les Myopathies B.P. 59 - 91002 EVRY CEDEX.

## AGENDA

● 2ème Journée européenne des personnes handicapées • le 3 décembre 1994, en Europe  
Renseignements : (19) 44 71 834 04 77 (Londres).

● APF Formation • "Les atteintes neuromusculaires : approche scientifique, médicale et psychologique-Jeunes et adultes, accompagnement et suivi" • du 12 au 16 décembre 1994 à Paris  
Renseignements : (1) 40 78 69 00.

● XXIIIème congrès de la société française de réanimation de langue française et VIIème congrès de kinésithérapie de réanimation • Du 19 au 21 janvier 1995 à Paris La Défense  
Renseignements : (1) 42 33 89 94.

MONOGRAPHIES *myoline*

Chaque monographie rassemble les connaissances scientifiques, médicales, et psycho-sociales spécifiques à une maladie neuro-musculaire.

Pour faciliter l'accès à l'information et leur mise à jour, les monographies se présentent sous forme de classeurs.

## déjà parues

- Dystrophie myotonique de Steinert
- Myasthénie

Chaque monographie est vendue au prix de 191FF+ 30FF de frais d'envoi.

AFM  
1, rue de l'Internationale  
BP 59  
91002 EVRY Cedex

# 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 (83.53.10.28)  
Aquitaine (56.86.22.98)  
Bourgogne/Franche-Comté (80.46.90.93)  
Bretagne (96.71.16.01)  
France "Nord" Centre (47.28.85.90)  
Champagne-Ardenne (26.70.56.50)  
Ile de France Nord (1- 48.61.93.00)  
Ile de France "Sud" (1- 60.75.13.13)

Languedoc-Roussillon (67.10.08.09)  
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)

## PARUTION

### Assistance ventilatoire à domicile

La maîtrise des techniques, tant dans leur choix que dans leur mise en oeuvre, est la garantie d'une réussite au long cours de l'assistance ventilatoire à domicile. Un ouvrage de référence, publié en collaboration avec l'AFM, présente l'expérience internationale récente des meilleurs spécialistes dans ce domaine. Disponible en version française dès fin 1994, une version anglaise sera publiée début 1995.

Robert D., Make B., Léger P., Goldberg A., Paulus J., Willig TN "Assistance Ventilatoire à domicile", Arnette, Paris, 1994, 370 pages.

### Euromyasthenia IV

Les abstracts d'Euromyasthenia IV (voir Compte Rendu Flash dans Myoline n°13) sont publiés dans le dernier numéro de Neuromuscular Disorders (sept/nov.94).

*Neuromuscular Disorders, 1994, 4(5/6), sept./nov.94*

*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 :  
Christine BÉON - Véronique BITOUZÉ  
Jeanne Hélène di DONATO - Sylvie MANOUVRIER -  
Secrétariat de rédaction et maquette :  
Isabelle GUILLERMIN  
Impression : T2B&H - Paris  
Dépôt légal : Décembre 1994  
I.S.S.N. : 1169-5498  
Commission Paritaire : AS n° 73785

Reproduction sans but lucratif autorisée avec mention de l'origine.