

myoline

N°26

Août/Sept. 1996

FSH : sur les traces du gène

Un workshop sur la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH), organisé par l'ENMC (European Neuromuscular Center), s'est tenu à Naarden (Pays-Bas) du 19 au 21 juillet dernier. L'occasion de faire le point sur les dernières avancées de la génétique et les recherches en cours.

La dystrophie facio-scapulo-humérale est associée à la délétion de copies d'une unité répétitive de 3,3kb en 4q35. La mise au point de tests génétiques a été rendue difficile du fait d'une confusion possible entre cette séquence et une séquence semblable située sur le chromosome 10. Par ailleurs, le gène de la maladie n'a toujours pas été identifié : très récemment, une équipe hollandaise est parvenue à cloner un premier gène dans cette région, le gène FRG1⁽¹⁾, mais son implication dans la maladie a été exclue.

Un test génétique plus fiable

Un test génétique permettant d'éliminer toute confusion entre la délétion responsable de la majorité des cas de FSH (sur le chromosome 4) et la séquence semblable située sur le chromosome 10 a été présenté par les Italiens fin 1995⁽²⁾. Depuis, ce test a été repris et appliqué par toutes les équipes de biologie moléculaire⁽³⁾, qui en ont confirmé l'intérêt, avec une spécificité avoisinant les 99%.

Des corrélations génotype-phénotype à confirmer

Des études de corrélations génotype-phénotype commencent à se mettre en place : 553 familles ont été étudiées (131 pour Leiden, 133 pour Cardiff/Bristol et 156 pour Paris). Un phénomène d'anticipation semble présent sur le plan clinique (sévérité et/ou précocité accrues au fil des générations) bien que la taille du fragment soit identique. Les formes avec fragment plus court sont par ailleurs les plus graves. Quant aux formes sporadiques, qu'il vaudrait mieux qualifier d'isolées (néomutation), elles sont souvent associées à une sévérité plus grande et un fragment plus court. Une famille avec retard mental et un cas avec cardiomyopathie associée (sans caractère familial) ont été signalés. Dans tous les cas, une confirmation est nécessaire. Les trois équipes cliniques (Cardiff, Paris et Nimègue) ont convenu d'échanger leurs protocoles d'observation clinique et d'organiser

une réunion de consensus.

D'autre part, la délétion n'est pas une condition indispensable pour développer la maladie : le phénotype de certains individus étudiés, chez lesquels manque un morceau plus ou moins important du télomère du 4, n'a apparemment rien à voir avec la FSH...

Enfin, pour les familles non liées au 4 (après réexamen, 4 familles seulement), le chromosome 10 a été définitivement mis hors de cause. Par contre, il existe des cas de recombinaison dans des familles (1% des cas) ainsi que des cas formels de mosaïcisme, imposant la prudence en terme de conseil génétique.

À la recherche du gène

En amont de la zone répétée de 3.3 kb, qui ne contient pas de séquences codantes, l'équipe hollandaise a découvert une unité répétée identique, mais tête bêche, à 100 kb de distance. D'où l'hypothèse que le bon fonctionnement des gènes de la région serait tributaire du repliement dans l'espace de cette portion chromosomique. Si la responsabilité du gène FRG1 a été définitivement exclue, un deuxième gène, FRG2, découvert par la même équipe tout récemment, semble plus intéressant et ferait un bon gène candidat : il code une protéine de la famille des β tubulines, protéines qui jouent un rôle dans l'embryogénèse. Cette protéine n'est exprimée qu'au stade foetal, ce qui ne facilite pas l'étude de son expression et de son implication dans la FSH. La recherche de mutations ou d'un effet de dosage génique est en cours, ainsi que le développement d'anticorps.

JAU ■

(1) *Human molecular genetics*, 1996, 5, 5 : 581-590 (01/05/96)

(2) Voir *Myoline*, 1996, 23 : 3 (1/02/96)

(3) Pour en savoir plus, contacter le Service des Affaires Médicales de l'AFM au (1) 69 47 28 28

EDITO

Dans le cadre du VIème colloque sur les maladies neuromusculaires qui se tiendra à Versailles du 21 au 25 octobre 1996, l'AFM organise une journée de travail sur le thème "Orthopédie et Maladies neuromusculaires". Elle aura lieu à l'hôpital Raymond Poincaré, à Garches, et sera consacrée aux neuropathies sensitivo-motrices héréditaires, le matin, et au traitement des déviations rachidiennes dans les dystrophies musculaires l'après-midi.

Pour vous inscrire, prenez contact avec le Service des Affaires Médicales de l'AFM.

Tél. : (1) 69 47 28 28

HR ■

SOMMAIRE

- FSH : sur les traces du gène 1
- Myasthénie et facteurs génétiques 2
- Stress : de l'alerte à l'adaptation 2
- Les groupes de travail de l'AFM 2-3
- Prescrire un dispositif anti-ptosis 3
- Flash Sciences 4
- Annonces 4



Myasthénie et facteurs génétiques

Comprendre comment les différents gènes déjà mis en cause dans la myasthénie contribuent à la survenue de la maladie ou à sa gravité, identifier de nouveaux gènes, tels sont les objectifs de la campagne de collecte, lancée depuis juin .

Les différents mécanismes⁽¹⁾ physiopathologiques de la myasthénie, maladie auto-immune et hétérogène, sont encore mal connus. Une composante génétique a été évoquée. Pour autant la maladie n'est pas héréditaire : la probabilité pour que la combinaison de facteurs génétiques multiples, en général hérités des deux parents, soit à nouveau présente chez un enfant, un frère ou une soeur est vraiment très faible. De plus, les facteurs de l'environnement, s'ils peuvent contribuer à l'apparition de la maladie, peuvent inversement protéger contre sa survenue.

À la suite des résultats déjà obtenus après une première campagne de collecte d'ADN, l'identification des gènes de prédisposition paraît aujourd'hui possible. Le rôle des gènes HLA, différents dans la myasthénie avec hyperplasie thymique et celle s'accompagnant d'un thymome, a déjà été caractérisé ; l'un des gènes du récepteur à l'acétylcholine (RACH) a été également mis en cause ; la production des anticorps anti-RACH (détectée dans 75 à 80 % des cas) est régulée par l'un des gènes qui les code.

Un travail d'analyse globale est encore indispensable. Il doit en particulier porter sur un plus grand nombre de patients, d'où la mise en oeuvre d'une seconde campagne de prélèvement, élargie cette fois aux parents non atteints. L'effet pathogène de certains gènes, fortement influencé par leur origine paternelle ou maternelle, justifie en effet de caractériser génétiquement les parents des patients.

La recherche de facteurs génétiques de prédisposition à la myasthénie est avant tout utile pour en comprendre les mécanismes, permettant ainsi de mettre en oeuvre des traitements mieux adaptés aux différentes formes cliniques. Le nombre de gènes vraisemblablement impliqués constitue un obstacle à leur identification. En revanche, on peut espérer qu'une action thérapeutique sur un seul des gènes nécessaires à la survenue de la maladie, suffirait à en bloquer le processus .

Dr Henri-Jean GARCHON ■

Pour plus d'informations, contacter l'INSERM U25 - Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris) au (1) 44 49 53 67 ou le Service des Affaires Médicales de l'AFM : (1) 69 47 28 04

(1) La myasthénie résulte du blocage de la conduction de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Dans 75 à 80% des cas, on détecte des anticorps dirigés contre le récepteur musculaire à l'acétylcholine (RACH).

Stress : de l'alerte à l'adaptation

La réaction au stress dépend de l'appréciation subjective de la situation, de la perception que l'on a de soi-même, de sa capacité à y faire face et des résultats attendus. Son étude est complexe car elle fait intervenir des facteurs endocri-niens, sensoriels, émotionnels, cognitifs, comportementaux, sociaux.

Le stress a été mis en évidence dans les années 1950, par Hans Selye. Étudié au départ chez l'animal, comme phénomène décrivant le processus entre agression et réaction, il fut ensuite généralisé à tout organisme et appelé : "syndrome général d'adaptation". Il se décompose classiquement en 3 phases : un agent stressant non spécifique (physique, chimique ou psychique), provoque de manière univoque une réaction d'alerte de l'organisme, suivie d'une phase de résistance (réponse adaptée à la situation par une lutte, une fuite ou un ajustement). Si la phase de résistance se prolonge, est trop intense ou répétée, l'organisme s'affaiblit et participe à la réaction comportementale. L'activation des axes catécholaminergique et corticotrope réalise la réaction d'alerte. Si ces deux systèmes sont trop actifs ou trop sollicités, des troubles apparaissent par épuisement ou réponse excessive de l'organisme (hypertrophie corticosurrénale, atrophie du thymus, ulcères gastroduodénaux...).

Assez curieusement, dans le domaine de la

santé mentale et physique, l'étude du stress en France ne connaît un essor que depuis quelques années. Outre le fait que certains courants dominants ont freiné son développement (approche niant les phénomènes biologiques pour les maladies mentales et approche uniquement biologique pour les maladies physiques), la conception linéaire et mécaniste de Selye, a été remise en cause.

Des travaux montrèrent que les réactions hormonales dépendaient de facteurs psychologiques et des caractéristiques de la situation. Ainsi, la réaction de stress sera d'autant plus intense qu'une situation sera soudaine, nouvelle, à issue incertaine, paraissant incontrôlable, engendrant de fortes émotions.

On observe des liens positifs entre le stress perçu et l'état de santé auto-évalué, le recours à des structures de soins, l'utilisation d'antidépresseurs. La réaction au stress peut aussi être atténuée : on peut avoir un score de stress perçu élevé et un score de détresse faible si l'on bénéficie du recours à un soutien social. Ce dernier est perçu comme essentiel par le sujet.

CR ■

(L'essentiel des références des travaux cités se trouvent dans l'ouvrage : Bruchon-Schweitzer M.L., Dantzer R. "Introduction à la psychologie de la santé", PUF, Paris, 1994).

LES GROUPES

Dans le but de faire progresser la connaissance et les pratiques de soins dans les maladies neuromusculaires, des chercheurs et des cliniciens, soutenus par l'AFM, développent depuis plusieurs années des projets communs autour de thèmes prioritaires de préoccupation ...

■ LE GROUPE MYASTHÉNIE

En 1991, le groupe myasthénie proposait un protocole, coordonné par le Pr.Philippe Gajdos, ayant pour objectif de déterminer si les échanges plasmatiques (EP) avaient une efficacité supérieure ou égale aux perfusions intraveineuses d'immunoglobulines (IgG IV) dans le traitement des poussées aiguës de la myasthénie. Ce protocole visait aussi à comparer l'efficacité de l'administration d'IgG IV dosées à 0,4 g/kg/jour, pendant 5 jours (dose totale : 2g/kg) et pendant 3 jours (dose totale : 1,2g/kg). Le critère de jugement principal étant la différence entre le score de la force musculaire mesuré au 15ème jour et celui mesuré à l'inclusion. Au 1er juin 95, 87 malades étaient inclus : 41 dans le groupe EP, 23 dans le groupe IgG IV- 3 jours et 23 dans le groupe IgG IV- 5 jours. L'amélioration est significative dans

...un dispositif anti-ptosis

Si l'attitude du "vise en l'air" (tête rejetée en arrière, front plissé) peut permettre de compenser un ptosis pendant un certain temps, des dispositifs anti-ptosis simples constituent une aide importante dans le traitement d'un ptosis gênant.

Commun à des maladies musculaires très différentes, le ptosis s'observe en particulier dans certaines myopathies mitochondriales (syndrome de Kearns-Sayre, ophtalmoplégie externe progressive), la dystrophie myotonique de Steinert, la dystrophie musculaire oculo-pharyngée, certaines myopathies congénitales (myopathie à bâtonnets, myopathie centronucléaire). Lié à un déficit du muscle releveur de la paupière supérieure, le ptosis, souvent bilatéral et symétrique, s'aggrave lentement, gênant la vision. Souvent, il est d'autant plus invalidant que s'y associe ophtalmoplégie et sécheresse oculaire. Dans la myasthénie, le ptosis, consécutif à une anomalie de la transmission neuromusculaire, est généralement amélioré par les traitements anticholinestérasiques.

Deux procédés peuvent être employés pour maintenir la (ou les) paupière(s) relevée(s) tout en permettant le clignement nécessaire à la circulation des larmes.

Le système Mercier® se compose d'un étrier mobile, en acier, solidaire d'une platine de fixation munie d'un axe de rotation et d'un ressort de rappel. Trois dimensions d'étrier sont disponibles. Le système ne peut se fixer que sur des montures en matière plastique avec des vis ou des rivets. La cornée est ainsi protégée. Mais ce dispositif implique une musculature

suffisante pour entraîner l'étrier vers le bas et permettre l'occlusion de la paupière. L'ajustage de l'étrier, réalisé par un opticien, doit être précis, notamment pour respecter l'équilibre entre la force musculaire et la tension du ressort. Le système Lissac® se compose d'un fil de métal en acier inoxydable dont une des extrémités est fixée sur le cercle de la monture du côté nasal, soit à l'aide de rivets pour une monture en plastique, soit directement soudée sur le cercle dans le cas d'une monture métal. L'autre extrémité du fil est libre ce qui permet de galber le fil de telle sorte qu'il vienne s'insérer dans sillon palpébral. Il est recommandé de gagner le fil à l'aide d'un tube de plastique en silicone. La qualité du façonnage du fil est très importante car elle conditionne le résultat fonctionnel. Ce procédé offre l'avantage d'être simple (pas de pièce mécanique) et quasiment invisible. La bonne tolérance du système, qui permet une utilisation sur mesure avec insertion parfaite dans le sillon palpébral, dépend du choix et de l'ajustage de la monture.

JPB ■

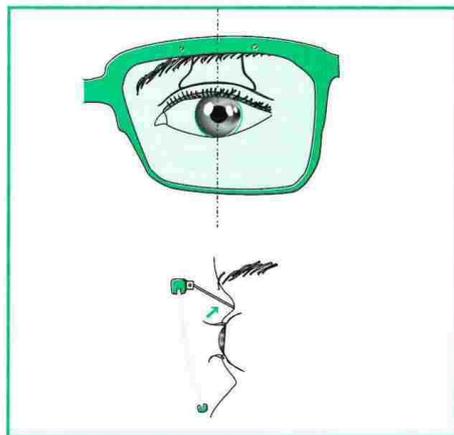
Dispositif anti-ptosis à ressort

L'étrier refoule la paupière supérieure dans le pli palpébral. Grâce au petit ressort, l'étrier suit la fermeture de la paupière et aide à la remontée de celle-ci.

Après demande d'entente préalable auprès de la Sécurité Sociale, le dispositif anti-ptosis à ressort est remboursé sur une base de 507 francs par la Sécurité Sociale pour une dépense de 867 francs.

La monture spéciale qui est requise pour le fixer n'est pas remboursée.

Renseignements complémentaires au Service Lunetterie Spéciale chez Lissac : tél : (1) 44 88 44 44



DE TRAVAIL DE L'AFM

les trois groupes sans que l'on puisse établir de différences de score entre le groupe EP et les groupes IgG IV, ni entre le groupe IgG IV-3 jours et le groupe IgG IV- 5 jours. En revanche, les résultats semblent montrer moins de complications pour les IgG IV que pour les EP (respectivement, 1 contre 10). Le groupe de travail engage maintenant un nouvel essai randomisé, visant à comparer l'efficacité de l'administration d' IgG IV dosées 1g/kg/jour pendant un jour (dose totale : 1g/kg) ou pendant deux jours (dose totale : 2g/kg). L'objectif principal est de comparer l'efficacité des deux doses pour déterminer une dose totale minimale efficace pour le traitement des poussées de myasthénie.

Le mécanisme d'action des IgG IV au cours de la myasthénie, comme au cours des autres maladies auto-immunes reste obscur⁽¹⁾. L'organisation d'un réseau de plusieurs laboratoires autour du projet

clinique permettra d'étudier en parallèle le mécanisme d'action des IgG sur ces groupes de malades homogènes. Les protocoles biologiques porteront notamment sur l'évolution du taux des Ac anti-RACH et de la production d'un certain nombre de cytokines, l'induction d'anticorps anti-idiotypiques, le répertoire des auto-anticorps IgG et IgM dans le sérum avant et après traitement et l'évolution des récepteurs Fc pour les IgG.

Par ailleurs, une campagne de collecte est organisée (voir article p.2). Pour faciliter cette campagne, une base de données informatisée, sous la responsabilité du Dr. Henri-Jean Garchon va être constituée, en collaboration avec les médecins traitants des malades atteints de myasthénie.

WB, Pr.P.Gajdos ■

(1) Plusieurs mécanismes d'action des IgG IV ont été proposés pour expliquer leurs effets dans les maladies auto-immunes : blocage Fc-dépendant de la fonction des récepteurs Fc des macrophages ; inhibition de la fixation de fragments du complément aux cibles de l'activation du complément ; modulation de la production de cytokines pro-inflammatoires monocytaires et de cytokines T ; modulation dépendante des régions variables des immunoglobulines administrées et de l'expression de clones lymphocytaires autoréactifs.

Bulletin d'abonnement

myoline N°26
Août/Sept. 199

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

FLASH SCIENCES

CHARCOT-MARIE-TOOTH TYPE 4B : UNE LOCALISATION SUR LE CHROMOSOME 11

La neuropathie sensitivo-motrice héréditaire avec plissement de la gaine de myéline (HMSN IV ou CMT4B) est une entité clinique distincte appartenant au groupe hétérogène des neuropathies autosomiques récessives démyélinisantes. Des analyses de liaison menées dans une grande famille à haut taux de consanguinité ont permis d'en localiser le gène responsable sur le chromosome 11.

Human molecular genetics, 1996, 5 (7) : 1051-1054 (01/07/96)

LGMD AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE : UN SIXIÈME LOCUS SUR LE 5

Une étude brésilienne menée dans deux familles atteintes de forme autosomique récessive de dystrophie progressive des ceintures (et déficientes en α -sarcoglycane) a mis en évidence un sixième locus, situé sur le chromosome 5 en 5q33-34, que les auteurs proposent d'appeler LGMD2F. Par ailleurs, les analyses de liaison menées dans deux autres familles (non-déficientes en α -sarcoglycane) suggèrent au moins un autre gène responsable de LGMD autosomique récessive.

Human molecular genetics, 1996, 5 (6) : 815-820 (01/06/96)

LE DRP2, UN NOUVEL HOMOLOGUE DE LA DYSTROPHINE HUMAINE

L'utrophine n'est pas l'unique protéine apparentée à la dystrophine : la découverte d'une seconde DRP (Dystrophin-Related Protein), relativement petite, codée chez l'homme par un gène de 45 kb situé en Xq22, exprimée principalement dans la moelle épinière et le cerveau et similaire en tous points à l'isoforme Dp116 de la dystrophine ouvre de nouvelles perspectives à l'étude de ce groupe de protéines et des complexes glycoprotéiques qui leur sont associés.

Nature genetics, 1996, 13 : 223-226 (01/06/96)

Formations spécialisées

La rentrée étant aux inscriptions, rappels que plusieurs formations sont ouvertes aux médecins ou étudiants souhaitant se spécialiser dans l'étude des maladies neuromusculaires :

À Paris

DU de Pathologie Neuromusculaire Fonctionnelle ⁽¹⁾ - Secrétariat du Pr. Fardeau - Consultation Rislé - CHU Pitié-Salpêtrière - 47-83, bd de l'hôpital - 75651 Paris Cedex 13 - (Tél. (1) 42 16 22 41)

À Marseille

DU d'Exploration Fonctionnelle Neuromusculaire / DEA "Maladies du système nerveux périphérique et des muscles" ⁽²⁾ - Secrétariat du Pr. Serratrice - CHU de Marseille - Hôpital d'adultes de la Timone - 264, rue Saint-Pierre - 13885 Marseille Cedex 05 - (Tél. 91 38 65 78)

À Montpellier

DU d'Electromyographie et de Pathologie Neuromusculaire ⁽²⁾ - Service des spécialités - Bureau des diplômés d'université - Faculté de Médecine - Rue de l'École de Médecine - 34000 Montpellier - (Tél. : 67 60 10 45)

(1) *Myoline*, 1995, 20 : 2-3

(2) *Myoline*, 1996, 24 : 3

À NE PAS MANQUER
VIÈME Colloque International sur
les Maladies Neuromusculaires
du 21 au 25 octobre 1996
au Palais des Congrès de Versailles.
Renseignements au (1) 44 16 27 00

Appel à communication

Un symposium international sur le traitement chirurgical des déformations spinales dans la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne se déroulera à Bruxelles les 7 et 8 février 1997. A ce titre, un appel à communications est lancé.

International symposium "Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy" - Informations : Dr. Pierre Bellen - Rue de Pervyse, 9-1040 Bruxelles - Belgique
Tél. : 19 32 2 734 49 53

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)

Centre (47.28.85.90)

Champagne-Ardenne (26.85.80.95)

Dauphiné Savoie (76.09.90.00)

Ile de France Nord (1- 48.61.93.00)

Ile de France Ouest (1- 46 30 03 69)

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)

Nice (93 18 10 90)

Nord-Picardie (20.57.98.70)

Normandie (32.46.00.42)

Paris (1- 44.16.27.05)

Pays-de-Loire (41.73.14.40)

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

Rhône-Alpes (78.58.07.34)

NEUROPATHIE MOTRICE HÉRÉDI-TAIRE DISTALE DE TYPE II : UNE LOCALISATION SUR LE CHROMOSOME 12

La neuropathie motrice héréditaire distale ou forme spinale de la maladie de Charcot-Marie-Tooth présente des similitudes cliniques avec les maladie de Charcot-Marie-Tooth de type I et II et les amyotrophies spinales (atteinte des motoneurons périphériques). Dans une grande famille belge, atteinte du type II (transmission autosomique dominante), l'analyse génétique a permis de localiser un gène responsable sur le chromosome 12, en 12q24.

Human molecular genetics, 1996, 5 (7) : 1065-1069 (01/07/96)

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 les droits qui vous sont attachés en vous adressant à l'Association Française contre les Myopathies, B.P. 59 - 91002 EVRY CEDEX

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 :

Wahiba BOUCHAREF - Jean-Philippe BRANDEL

Philippe GAJDOS - Henri-Jean GARCHON

Christian RÉVEILLÈRE - Jon-Andoni URTIZBEREA

Mise en page : Isabelle GUILLERMIN

Impression : Ateliers Didot - Paris

Dépôt légal : Septembre 1996

I.S.S.N. : 1169-5498

Commission Paritaire : AS n° 73785

Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine : Myoline, Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires, AFM.