BULLETIN D'INFORMATION MÉDICALE SUR LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

myoline N°27

Oct./Nov. 1996

EDITO

En 1986, la découverte de l'anomalie génétique en cause dans la dystrophie musculaire de Duchenne fut un grand évènement.
Dix ans plus tard, les gènes responsables des maladies neuromusculaires sont presque tous connus.
Le VIème colloque sur les maladies neuromusculaires sera l'occasion de faire un point des connaissances acquises.
Le combat de l'AFM n'en demeure pas moins quotidien : pour qu'en ces temps de restrictions budgétaires, l'amélioration des soins et la reconnaissance sociale de l'individu ne soient pas des vains mots.

CDe

L'Institut de Myologie, tête de réseau

L'Institut de Myologie, édifié sur 4000 mètres carrés dans l'enceinte même de l'hôpital de la Salpétrière, a fait l'objet d'un partenariat étroit entre l'AFM, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'INSERM et le CNRS. Sa direction médico-scientifique est assurée par le Pr. Michel Fardeau. Le concept est novateur : réunir en un même lieu des chercheurs, des médecins, des membres de l'association et des malades afin de faire progresser l'ensemble des connaissances dans les maladies neuromusculaires. L'idée avait germé dès le premier Téléthon mais a pris près de dix ans pour se concrétiser.

L'Institut de Myologie a une triple vocation de recherche, fondamentale et clinique, d'enseignement et d'accueil des familles. Le volet recherche est assuré par l'unité INSERM-U-153, récemment transférée de la rue du Fer à Moulin et qui sera dirigée à partir du 1er janvier 1997 par Ketty Schwartz. A cela s'ajoutent tous les projets de recherche clinique articulés autour de la physiologie du mouvement et de l'imagerie fonctionnelle du muscle dont auront la charge Anne Leroy-Willig, actuellement chercheur au CEA, et Jean-François Marini, physiologiste récemment détaché de l'Université d'Aix-Marseille. A cet égard, l'installation prochaine d'un aimant à haut champ (4,7 Tesla) va leur permettre d'étudier l'intérêt de la spectro-RMN pour de nombreuses myopathies.

Le secteur clinique facilitera l'hébergement pendant la journée de certains patients ou familles ainsi que l'organisation de nombreuses consultations, thématisées ou non, ayant comme dénominateur commun la multidisciplinarité. Tous les aspects de la pathologie musculaire seront abordés, y compris ceux de la personne âgée et du sportif, thématiques jusqu'alors méconnues ou insuffisamment prises en compte. Ces consultations seront assurées par l'équipe travaillant actuellement au pavillon Risler avec des renforts humains espérés à partir de l'année prochaine.

L'enseignement constitue également une priorité et bénéficie d'une infrastructure adaptée (un amphithéâtre de 120 places, une salle de réunion et une salle de documentation). Un diplôme universitaire sur les maladies neuromusculaires a été crée à cet effet et est opérationnel depuis l'an dernier*(1)*.

Pôle d'excellence et lieu d'expertise, l'Institut de Myologie se veut aussi ouvert en direction des acteurs nationaux et internationaux œuvrant dans le domaine de la pathologie neuromusculaire. L'Institut devrait ainsi jouer un rôle de premier ordre dans le réseau de chercheurs et de cliniciens qui s'est constitué au fil des ans dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il ne s'agit pas pour autant de référer tous les malades myopathes à la Salpêtrière, loin s'en faut. La collaboration existante entre d'autres pôles d'excellences régionaux devra en effet être renforcée .

La montée en charge de l'Institut se fera progressivement. A l'heure actuelle, seules les parties laboratoire et enseignement sont opérationnelles. La partie clinique et explorations fonctionnelles devrait débuter d'ici la fin de l'année 1996, même si des incertitudes planent encore sur la dotation en personnel, et si l'ouverture est en partie tributaire du démarrage des autres services du bâtiment Tête et Cou.

JAU

(1) Renseignements au secrétariat du Pr. Fardeau : 01 42 16 22 41

SOMMAIRE

- L'Institut de Myologie, tête de réseau 1
- Tous les chemins mènent à PROMM 2
- Myasthénie non stabilisée et compétence sociale 2
- Les groupes de travail de l'AFM 2-3
- Calpaïnopathie : du gène au diagnostic 3
- Flash Sciences 4
- Annonces 4

AFM

Tous les chemins mènent à PROMM

La banalisation de la recherche d'une expansion de triplets chez les malades porteurs d'une myotonie de Steinert a eu des conséquences inattendues. Quelques auteurs ont en effet rapporté des cas ressemblant cliniquement à une maladie de Steinert mais exempts de toute anomalie génétique au niveau du locus de la dystrophie myotonique sur le chromosome 19. Ricker*(1)* a ainsi décrit une nouvelle entité, également de transmission autosomique dominante, à partir de 3 familles princeps comprenant 15 individus atteints et partageant de nombreux traits avec la maladie de Steinert. Du fait de l'atteinte musculaire plus proximale que distale (et apparaissant en règle après la cinquantaine), les auteurs ont préféré le terme de PROMM pour proximal myotonic myopathy. Depuis, d'autres familles similaires ont été décrites et rapportées dans la littérature laissant à penser qu'il faut en tenir compte en matière de diagnostic différentiel. Des études de liaison réalisées sur ces mêmes familles ont permis d'éliminer les gènes responsables d'autres syndromes myotoniques comme certains canaux chlore ou sodium (CLCN1 et SCN4). La chasse est donc ouverte pour traquer le gène responsable...

D'un point de vue pratique, la distinction entre les deux entités est souvent difficile et est objectivée a posteriori par les résultats de biologie moléculaire. Les auteurs insistent cependant sur la prédominance, très nette de l'atteinte proximale par rapport à l'atteinte distale de la myotonie de Steinert, sur le respect de la musculature faciale, sur l'absence de retard mental, d'atteinte respiratoire, de troubles du sommeil ou de dysphagie. La PROMM n'en constitue pas moins une affection systémique avec atteinte oculaire (cataracte), atteinte musculaire squelettique et cardiaque. Il semblerait également que les douleurs musculaires y soient plus fréquentes. Pour le patient ou sa famille, la précision diagnostique a plusieurs intérêts : en terme d'évolution, la PROMM est de meilleur pronostic même si on connaît mal le risque de mort subite chez de tels patients. Le conseil génétique se trouve radicalement modifié du fait de l'absence d'expansion de triplets. Le risque d'avoir une forme néonatale de PROMM n'est d'ailleurs pas connu mais semble faible a priori.

Sur le plan de la recherche enfin, il reste à rassembler suffisamment de familles informatives pour localiser puis identifier le gène déficiatire. A l'échelon individuel, il faut de principe réaliser une étude de liaison avec les marqueurs du chromosome 19, afin d'éliminer formellement le locus du Steinert, après avoir bien évidemment fait prélever l'ensemble de la famille. Une erreur de tube est si vite arrivée...

JAU

(1) Neurology, 1994, 44 : 1448-1452

Myasthénie : non stabilisée et compétence sociale

Il y a un an, Myoline publiait les conclusions d'une étude menée auprès de 30 personnes, en situation de crise myasthénique, hospitalisées en service de réanimation médicale*(1)*. La comparaison des 30 sujets étudiés avec un groupe témoin, au moyen du Rorschach*(2)* interprété selon le Système Intégré d'Exner*(3)*, suggère aujourd'hui que la difficulté à faire face à la maladie pourrait bien être un facteur freinant la stabilisation de celle-ci*(4)*.

Les variables les plus significatives (test de Fisher) concernent les affects - difficulté nette d'adaptabilité affective, grande vulnérabilité à l'excès de stimulation chez 63 % des myasthéniques contre 28 % dans le groupe contrôle - et la perception de soi - grande tendance à l'introspection, à la centration sur soi, chez 57% des contrôles contre 13% des myasthéniques -. L'indice de dépression (DEPI) ne différencie en revanche pas les deux groupes, contrairement à ce qui avait été dit dans les études antérieures.
Sur les 30 sujets myasthéniques, 11 ont été clairement identifiés comme stabilisés (5) (c'est-à-dire n'ayant eu aucune crise depuis au moins deux ans), les 19 autres myasthéniques étant définis comme "non stabilisés". La comparaison des deux groupes montre que les sujets stabilisés sont significativement plus jeunes que les non stabilisés, mais les variables les plus significatives ne sont pas corrélées à l'âge : elles concernent les affects, indiquant, chez 82% des myasthéniques stabilisés contre 5 % des myasthéniques non stabilisés, une irritation affective, une expérience émotionnelle négative générée par des conduites de centration sur soi et une "auto-inspection ruminative" faite d'inconfort et de douleur (6). Compte-tenu de la situation de crise dans laquelle ces sujets se trouvent au moment de la passation du Rorschach, nous jugeons cet apparent paradoxe comme normal et même comme un facteur de mobilisation psychique pour s'ajuster à leur situation.
Les variables montrent un indice d'incompétence sociale (CDI) de valeur plus fréquemment élevée chez les myasthéniques non stabilisés (73%) que chez les myasthéniques stabilisés (9%), s'exprimant par des difficultés intenses à faire face à des situations sociales et relationnelles complexes. Ces résultats invitent à penser que la difficulté à faire face pourrait être un facteur, parmi d'autres, freinant le processus de stabilisation de la myasthénie. Une étude ultérieure, visant à comparer la stabilisation de la maladie dans deux groupes de sujets présentant des difficultés à faire face, l'un bénéficiant d'une aide psychologique et l'autre pas, devrait permettre de conclure s'il est judicieux d'inclure la difficulté à faire face parmi les autres facteurs biologiques et cliniques impliqués.

Pr.Hervé BENONY
Université de Bourgogne, Dijon

(1) Myoline, 1995, 21 : 2 (10/95)
(2)Test perceptif et projectif qui mesure la dynamique psycho-affective de la personne.
(3) Exner, 1990, 1991, 1993
(4) Etude réalisée par H.Bénony, M. Bernardi, Ph. d'Athis, E. Renard et Ph. Gajdos, présentée au 15ème congrès international du Rorschach et des méthodes projective à Boston, du 8 au 12 juillet 1996.
(5) La notion de stabilisation est vue par les médecins somaticiens spécialistes comme un critère intéressant sur le plan clinique mais non validé.
(6) Exner, 1993

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 ANESTHÉSIE

Depuis sa création, en 1991, le groupe "Anesthésie" a abordé et confronté les techniques tant dans la prise en charge périopératoire sur le rachis ou les membres que dans d'autres domaines moins souvent abordés (chirurgie digestive, trachéotomie...), dans les principales maladies neuromusculaires : dystrophie musculaire de Duchenne, amyotrophies spinales, myopathies et dystrophies musculaires congénitales, myasthénie, dystrophie myotonique de Steinert...Le résultat est aujourd'hui une codification des pratiques, qui a abouti à une diminution considérable du nombre des accidents anesthésiques ainsi qu'à une amélioration de la prise en charge péri-opératoire : ainsi, l'hyperthermie maligne (HTM) a en premier lieu fait l'objet des préoccupations du groupe (1). Cette anomalie héréditaire du muscle, se révelant, au cours d'une anesthésie utilisant des produits déclenchant (succinylcholine,

Calpaïnopathie : du gène au diagnostic

Le gène de la forme juvénile de dystrophie des ceintures a été identifié, ainsi que la protéine qu'il code, la calpaïne 3. Pour autant, il n'existe pas encore d'outil diagnostique basé sur la reconnaisance ou l'absence de la protéine. Explications...

En 1991, l'équipe de J. Beckmann à Généthon a localisé, sur le chromosome 15, le gène responsable de la forme juvénile de dystrophie des ceintures, à partir d'un isolat de familles vivant dans l'île de la Réunion. En 1995, la même équipe a identifié ce gène*(1)* : il s'agit d'un gène codant une enzyme protéolytique, la calpaïne 3 (CANP3). A ce jour, 50 mutations réparties sur l'ensemble du gène ont été identifiées. Tous les domaines de la protéine peuvent être affectés. Le diagnostic génétique est réalisé par l'analyse directe ou indirecte des mutations.

Les recherches en cours sur la structure et la fonction de la CANP3 nécessitent la production d'anticorps. Leur spécificité contre la protéine doit être démontrée avant qu'ils puissent être utilisés en diagnostic. Plusieurs anticorps ont été produits en 1996 mais aucun d'entre eux ne donne entière satisfaction quant à sa spécificité en western blot et en immunohistochimie sur biopsie musculaire. L'une des difficultés rencontrées dans l'étude de la calpaïne est l'autolyse rapide de la protéine isolée de muscles squelettiques ou produite par génie génétique.

Une autre approche diagnostique reposant sur l'activité enzymatique de la protéine pourrait être envisagée. Les études de fonction de la CNAP3 devraient permettre l'identification de substrats, dont certains sont naturels. Des anticorps dirigés contre la CANP3 et ne modifiant pas son activité protéolytique devront être produits au préalable.

En attendant que les chercheurs mettent au point ces différents outils diagnostiques, le diagnostic de calpaïnopathie repose sur la confrontation d'arguments cliniques, histologiques et génétiques, au premier rang desquels on notera l'atteinte musculaire sélective, la présence de fibres lobulées et le faible de degré de nécrose sur la biopsie. C'est avec ces éléments d'orientation et selon le degré d'informativité de la famille que les biologistes moléculaires peuvent ensuite rechercher des mutations par séquençage direct du gène.

JAU, ED

(1) Cell, 1995, 81 : 1-20 (07/04/95)

EN PRATIQUE

Calpaïnopathie...

La forme juvénile de la dystrophie musculaire des ceintures est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Elle a été décrite par W.Erb en 1884. Elle se caractérise par une atrophie musculaire progressive, bilatérale et symétrique, prédominante aux ceintures scapulaire et pelvienne. Les premiers symptômes apparaissent avant 20 ans et évoluent vers la perte de la marche avant 30 ans.

...et calpaïne

La calpaïne 3, protéine spécifique du muscle, fait partie d'une famille de protéines, les calpaïnes, qui sont des protéases à cystéine. C'est *a priori* l'absence d'une protéine fonctionnelle qui est à l'origine de la maladie. Plusieurs hypothèses de fonction de la CANP3 sont explorées. Cette protéine pourrait jouer un rôle dans la maturation des glycoprotéines associées à la dystrophine, dans la régulation de la transduction de signaux cellulaires et dans la détoxification du muscle après l'effort (dégradation des métabolites toxiques)...

DE TRAVAIL DE L'AFM

halothane), par une contracture généralisée invincible et fatale (2), a été clairement associée à la myopathie à central core, et plus rarement dans la littérature à d'autres maladies neuromusculaires. Ce qui a dans un deuxième temps contribué au développement d'un réseau de centres pratiquant les tests de détection de la susceptibilité à l'HTM(3). Les travaux du groupe ont conduit également à contre-indiquer l'utilisation de la succinylcholine et de l'halothane en cas de maladie neuromusculaire et à observer des règles particulières pour l'usage des curare non-dépolarisants(4). Enfin, du fait des risques encourus par une hyperthermie maligne révélée lors de l'intervention, la présence systématique de Dantrolène ®, qui, seul, permet d'enrayer la crise, à proximité de la salle d'opération a été rendue obligatoire par une circulaire à laquelle l'AFM n'est pas étrangère.

Le groupe anesthésie s'est aussi beaucoup intéressé aux techniques d'analgésie contrôlée par le patient (Patient Controlled Analgesia ou PCA), qui trouvent leur place dans certaines situations, notamment après les interventions chirurgicales sur le rachis. Grâce au développement de pompes adaptées aux incapacités motrices de certains enfants atteints de maladie neuromusculaire, elles peuvent aujourd'hui être proposées en toute sécurité (5).

Si la meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques des maladies et le développement de nouveaux produits anesthésiques ont contribué à limiter les risques liés à l'anesthésie, la prise en charge des malades neuromusculaires devant subir un geste chirurgical a notablement bénéficié de son caractère pluridiciplinaire. Un consensus relatif entre les équipes(6) a permis notamment de généraliser les bilans cardio-respiratoires préopératoires, l'usage du cell-saver en salle d'opération et l'utilisation prolongée de la ventilation mécanique en post-opératoire ....

WB

(1) Myoline, 1995, 18 : 2-3
(2) Myoline, 1993, 5 : 1 ; Myoline, 1993, 5 : 2 ; Myoline, 1993, 5 : 3
(3) Myoline , 1994, 14 : 2
(4) Myoline , 1994, 21 : 2
(5) Myoline, 1996, 22 : 2
(6) Myoline, 1993, 10 : 1

Bulletin d'abonnement

myoline N°27
Oct./Nov. 1996

A.F.M.
BP 59
91002 EVRY Cedex

FLASH SCIENCES

DÉCOUVERTE D'UNE NOUVELLE GLYCOPROTÉINE ASSOCIÉE À LA DYSTROPHINE

Regroupées sous le terme de "sarcoglycanopathies", la dystrophie autosomique récessive sévère de l'enfance (SCARMD) et les dystrophies musculaires des ceintures, sporadiques ou familiales, ont été trouvées associées à des mutations des gènes codant les α, β ou γ-sarcoglycanes, respectivement appelées 50 DAG (ou adhaline), 43 DAG et 35 DAG. Une équipe italienne vient d'identifier, en 5q33, une quatrième sarcoglycane, la δ-sarcoglycane, de poids moléculaire égal à 35 kDa (une 35DAG "bis") et située au niveau du sarcolemme. La recherche d'un phénotype associé à des mutations dans le gène qui la code se poursuit et le modèle actuel du complexe transmembranaire dystrophine-glycoprotéines pourrait être très prochainement reconsidéré.

Hum. mol. genet., 1996, 5,8 : 1179-1186 (01/08/96)

LES EFFETS DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE D'ANTAGONISTES ET D'AGONISTES DES RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES β ET DES CANAUX CALCIQUES DANS LA MYASTHÉNIE

Les effets de l'injection intraveineuse de propranolol, de vérapamil, de terbutaline, de calcium et d'édrophonium (à des doses usuelles en pratique clinique) sur la transmission neuromusculaire ont été étudiés par stimulation répétée du nerf et tests cliniques chez 10 patients myasthéniques. Conclusion des auteurs : il n'y a pas de détérioration rapide de la transmission neuro-musculaire chez des patients atteints de forme modérément sévère de myasthénie après injections de doses thérapeutiques de propanolol et de vérapamil ; en cas d'urgence cardiovasculaire, même en cas de myasthénie sévère (bien que les réactions de ce type de patients n'aient pas été évaluées ici), le propanolol et le vérapamil peuvent être utilisés, mais avec un matériel de réanimation et les antidotes correspondants à portée de main.

Muscle and nerve, 1996, 9 (8) : 959-965 (01/08/96)

BULLETIN D'ABONNEMENT

❑ **Je m'abonne à Myoline pour 1 an : 60 F (6 numéros)**
(vente au numéro : 12 F)
Je joins mon réglement 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 d'accès, de rectification et de radiation prévus aux articles 26, 34 et 36 en vous adressant à l'Association Française contre les Myopathies B.P. 59 - 91002 EVRY CEDEX

ANNONCES

JIVD 97

Du 5 au 7 mars 1997 se dérouleront à Lyon les 6èmes journées internationales de ventilation à domicile. Au programme , sessions plénières et enseignements pratiques déclineront les différents aspects de la ventilation mécanique (indications, adaptation, surveillance...) dans les apnées du sommeil, la sclérose latérale amyotrophique, la mucoviscidose et les myopathies.
Médecins, infirmier(e)s, kinésithérapeutes et techniciens sont invités à soumettre leurs résumés concernant l'ensemble des thèmes du congrès avant le 15 décembre 1996.

Renseignements et inscriptions : 04 78 39 08 43

PARUTIONS

En moins de 300 pages, un état des lieux des connaissances actuelles en psychopathologie rend compte de l'évolution de la psychologie clinique, englobant aujourd'hui l'ensemble des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux impliqués dans les maladies mentales. Les troubles sont décrits avec leurs étiologies et leurs traitements psychologiques. La démarche clinique, les techniques d'entretiens spécifiques et l'évaluation testologique sont également abordées afin d'aider le clinicien à repérer la manière dont le phénomène pathologique s'inscrit dans la singularité du patient. Un outil pratique destiné aux étudiants, aux psychologues cliniciens , aux médecins non spécialistes et aux travailleurs sociaux.

BEAUNE D., RÉVEILLÈRE C. - "Psychologie clinique et pathologique" Ed. Gaëtan Morin, 1996, 260p.

ERRATUM

La suppression malencontreuse d'une ligne aura sans doute troublé les lecteurs de la rubrique "Psychologie" du numéro 26. La bonne phrase est : "Si la phase de résistance se prolonge, est trop intense ou répétée, l'organisme s'affaiblit et ***rentre dans la phase d'épuisement. Un phénomène hormonal*** participe à la réaction comportementale".

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 (03/83.53.10.28)
Aquitaine (05/56.86.22.98)
Bourgogne-Franche-Comté (03/80.46.90.93)
Bretagne (02/96.71.16.01)
Centre (02/47.28.85.90)
Champagne-Ardennes (03/26.85.80.95)
Côte d'Azur-Corse (04/93.18.10.90)
Dauphiné Savoie (04/76.09.90.00)
Ile de France Nord (01/48.61.93.00)
Ile de France Ouest (01/46 30 03 69)
Ile de France Sud (01/60.75.13.13)
Languedoc-Roussillon (04/67.10.08.09)
Limousin-Auvergne (04/73.28.10.10)
Midi-Pyrénées (05/61.39.95.60)
Nord-Picardie (03/20.57.98.70)
Normandie (02/32.46.00.42)
Paris (01/44.16.27.05)
Pays-de-Loire (02/41.73.14.40)
Provence (04/42.24.16.79)
Rhône-Alpes (04/78.58.07.34)
Ile de la Réunion (0/262/45.73.01)

LE GDNF EFFICACE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Une thérapie pharmacologique *in situ* pour la maladie de Parkinson est aujourd'hui envisageable : des modèles simiens de la maladie ont présenté une amélioration clinique et histopathologique notable après avoir reçu des injections intracérébrales de GNDF (Glial-cells Derived Neurotrophic Factor), un facteur neurotrophique dont le rôle stimulant sur le système dopaminergique avait été montré précédemment chez les rats (la maladie de Parkinson est due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques).

Nature, 1996, 380 : 252-255 (21/03/96)

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 :
Hervé BENONY - Wahiba BOUCHAREF
Emmanuelle DEPONGE - Christian RÉVEILLÈRE
Jon-Andoni URTIZBEREA
Mise en page : Isabelle GUILLERMIN
Impression : ep3000 - Coudray Montceaux
Dépôt légal : Octobre 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.

Imp. E.P. 3000 Tél. 01 64 93 89 89