

myoline

N°31

Juin/Juillet 1997

Une coopération européenne réussie

Le but de l'ENMC est d'encourager et de faciliter les efforts collaboratifs de recherche au niveau européen autour des maladies neuromusculaires. Pour ce faire, l'ENMC organise des ateliers (workshops), rassemblant des experts reconnus au plan international dans un domaine particulier afin de faire le point des connaissances et motiver leur collaboration dans les recherches ultérieures⁽¹⁾.

En pratique, l'organisation de ces ateliers (workshops) est soumise à l'approbation d'un Comité de Recherche. Ce comité, constitué de 8 membres issus des différents pays de la communauté européenne et experts reconnus au plan international, peut, si nécessaire, solliciter l'avis d'experts extérieurs. Le projet doit présenter clairement les raisons qui justifient l'organisation d'un workshop, fournir un programme détaillé des différents sujets traités, une liste des participants supposés et les retombées éventuelles en terme de collaborations.

Quand le projet est approuvé, son initiateur devient le référent du workshop et programme la réunion avec le secrétariat de Baarn. A l'issue de cette rencontre, le référent tient informé l'ensemble des participants, afin de poursuivre une collaboration sur un problème spécifique tels que les critères de diagnostic, la recherche génétique ou l'établissement d'un protocole d'essai clinique. Un rapport est établi, soumis ensuite à validation pour publication dans la

revue *Neuromuscular Disorders*. Ainsi, les autres personnes intéressées par le sujet peuvent se tenir informées du travail et des progrès des différents consortiums⁽²⁾.

Depuis 1989, 50 ateliers ont été parrainés par l'ENMC. Selon les souhaits des scientifiques européens, un nombre croissant d'experts issus d'autres pays (États-Unis, Canada, Australie, Japon, Brésil, Pologne, Turquie, Chypre, Israël, Arabie Saoudite et Tunisie...) ont été invités.

La plupart des ateliers sont en premier lieu chargés d'établir les critères de diagnostic d'une maladie particulière ou d'un groupe de maladies associées⁽³⁾, avant de se préoccuper de la localisation, de l'identification ou de la caractérisation du ou des gènes responsables (L'ENMC peut aussi fournir des fonds à de petits projets de recherche, directement générés par un atelier, par exemple pour aider à la collecte d'ADN des membres éparpillés d'une famille atteinte; ces projets sont aussi soumis à la validation du comité de recherche).

Mais d'autres problèmes sont parfois à l'étude : par exemple, dans la dystrophie musculaire de Duchenne, alors que les critères de diagnostic sont bien établis, et le gène et son produit identifiés, le consortium ENMC s'est intéressé aux problèmes du dépistage systématique des nouveau-nés et de la détection des femmes conductrices, ainsi qu'à l'établissement d'une base de données européenne des données cliniques et génétiques.

La prochaine phase concerne bien sûr les thérapies, envisageables dès lors que la pathogénie est mieux comprise. La mise en place d'essais thérapeutiques multicentriques est encouragée par l'ENMC, comme par exemple dans l'amyotrophie spinale.

(Suite page 2)

Le Centre Européen Neuromusculaire (European Neuromuscular Center ou ENMC) a été créé en 1989. Initialement basé à Paris (et financé entièrement par l'Association Française contre les Myopathies), il se trouve à présent à Baarn (Pays-Bas) et reçoit des fonds d'un nombre grandissant d'associations de malades et, plus marginalement, de l'Union Européenne. Au premier rang de ces associations se situent l'AFM et le Téléthon italien, mais aussi VSN (Pays-Bas), MDG (Royaume-Uni), ASRM (Suisse), DGM (Allemagne), UILDM (Italie) et Muskelsvindfonden (Danemark).



EDITO

Une dépêche AFP du

30/04/97 titrait à propos

d'un homme atteint d'une

dystrophie musculaire de

Becker : "Un homme

remarche après 6 ans

d'immobilisation grâce

à une transplantation

expérimentale de cellules

musculaires".

Si Peter LAW a jugé bon

d'informer la presse,

ces travaux n'ont donné

lieu, à ce jour, à aucune

publication dans une revue

scientifique internationale.

Difficile donc de valider ou

de contester l'intérêt et/ou

la valeur de cette "trans-

plantation expérimentale"...

HR

SOMMAIRE

- Une coopération européenne réussie.....1-2
- Qualité de vie : une mesure à quatre temps....2
- Les enquêtes AFM : Intégration scolaire.....2-3
- DMD : la piste de l'utrophine3
- Les enquêtes AFM.....3
- Flash Scientes4
- Annonce4

Ce numéro contient en encart le Repère Myoline "Les avancées de la recherche génétique"

Qualité de vie : une mesure à quatre temps

(suite de la page 1)

En recourant à un protocole agréé pour une maladie particulière, il sera plus facile de comparer les résultats des essais cliniques réalisés dans les différents centres. Les effets des thérapies proposées sont aussi à considérer. Par exemple, un atelier a récemment été constitué afin d'évaluer la valeur des stéroïdes dans la myopathie de Duchenne et leurs effets bénéfiques à long-terme. Finalement, l'ENMC soutiendra la thérapie génique, dès lors qu'elle sera devenu "faisable". En attendant, le "modèle ENMC" pourrait bien faire école, concernant les recherches menées dans d'autres pathologies...

Alan EH EMERY ■
Directeur de recherche ENMC

(1) Traduit de *Neuromuscular Disorders*, 1997, 7 : 135-137

(2) L'ENMC publie un rapport annuel résumant les résultats obtenus par les divers ateliers et détaille les recherches qu'elle soutient. Les copies sont disponibles au secrétariat de Baarn :

ENMC
Lt. Gen van Heutszlaan 6,
3743 JN BAARN
The Netherlands

(3) Voir ci-dessous

La qualité de vie fait l'objet de controverses autour de sa définition et de son évaluation, susceptible de différer selon l'échelle de mesure utilisée. Une approche plurielle, distinguant les facteurs, objectifs ou subjectifs, liés au sujet ou à son environnement, semble mieux à même de cerner cette notion de qualité de vie (1).

La qualité de vie est un outil conceptuel qui vise à réintroduire dans le processus décisionnel médical le souci du bien-être du malade en contrepoint à l'hyperspécialisation des techniques et des pratiques médicales et à la recherche fondamentale. En cela, elle est un outil précieux.

Elle est devenue, depuis quelques années, un objet de recherche en soi. Face à la multiplication des études et des instruments censés la mesurer, il convient de relever le danger que comporte chacune de ses définitions. Si elle est définie comme ensemble des conditions matérielles de vie d'un patient, l'accent est mis sur les aspects techniques et financiers. La tendance est alors d'oublier que l'épanouissement d'une personne n'est pas proportionnel à son confort de vie. Si elle est définie comme le sentiment de bien-être d'un individu, elle privilégie le sentiment d'autosatisfaction et/ou l'absence de souffrance au détriment de ce qui fait l'homme

dans son essence : la quête du dépassement de soi, ce qui ne va pas sans effort et douleur. Une telle approche qui, et c'est extrêmement important, "prend en compte le consommateur" privilégie un point de vue entièrement subjectif. Il ne peut en aucun cas devenir le seul élément d'une décision thérapeutique. A partir d'une étude qui visait à évaluer la qualité de vie de jeunes adultes myopathes ventilés à domicile(2), nous proposons de distinguer parmi les facteurs internes (liés au sujet lui-même) et les facteurs externes (liés à l'environnement), ceux qui relèvent de facteurs objectifs et ceux qui relèvent de facteurs subjectifs. Cette investigation quadripartite s'avère nécessaire pour mieux cerner la complexité des déterminants de la qualité de vie, pour établir clairement la différence entre eux - en ne confondant plus, par exemple, autosatisfaction et qualité de vie - et permettre des investigations plus pertinentes.

Pr Anne ANDRONIKOF-SANGLADE ■
(Professeur de psychopathologie -
Laboratoire IPSE Université
Paris X à Nanterre)

(1) Andronikof-Sanglade A "Pour une approche individualisée de la qualité de vie" *Perspectives Psychiatriques*, 1996,35 (4) (supp.) : 40-45

(2) Benony H, Raphael JC, Montoux F, Andronikof-Sanglade A "Etude psychologique de la qualité de vie chez des myopathes ventilés". *Rev Eur Psychol Appl*, 1996, 46, (2) : 99-108.

VIENT DE PARAÎTRE

"Critères diagnostiques des maladies neuromusculaires" (2ème édition française), Paris, 1997, Ed. AFM- RSMP-ENMC.

La première version des critères diagnostiques de l'ENMC, ainsi que les données épidémiologiques, sont consultables en ligne sur Internet (<http://enmc.spc.ox.ac.uk/>), ou sur tirage papier. Outre l'édition anglaise (Royal Society of Medicine Press), une version française de ces critères existe. La seconde édition française de ces critères vient tout juste de paraître. Elle est disponible auprès du Service des Affaires Médicales de l'AFM.

Elle contient les critères de diagnostic établis pour les dystrophies musculaires de Duchenne/Becker, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, la dystrophie musculaire des ceintures, les dystrophies musculaires congénitales, la dystrophie myotonique, les myotonies non dystrophiques et les paralysies périodiques, l'amyotrophie spinale infantile, la sclérose latérale amyotrophique familiale, les neuropathies sensitivomotrices héréditaires, les neuropathies chroniques inflammatoires, les myopathies distales, la myopathie myotubulaire et centronucléaire, les myopathies à nemaline, les myopathies minicore et central core, les desminopathies, la myosite à inclusions, les myopathies mitochondriales, les syndromes myasthéniques congénitaux et le syndrome post-polio.

LES ENQUÊTES AF

Afin de mieux connaître les conditions d'intégration d'élèves de classes élémentaires et collèges ordinaires, atteints de maladie neuromusculaire et non suivis par une équipe médico-sociale, un questionnaire a été réalisé par un groupe de travail de l'AFM, en collaboration avec le CNEFEI^{III} de Suresnes, et sous couvert du Directeur des Écoles du Ministère de l'Éducation Nationale.

■ MÉTHODE ET POPULATION

Ce questionnaire a été distribué à tous les enseignants des élèves fréquentant des classes élémentaires et de collèges ordinaires au cours de l'année 1994-1995 par les familles connues des Services Régionaux d'Aide et d'Information (SRAI) et dont les enfants sont essentiellement atteints de dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (DDB) ou d'amyotrophie spinale infantile (ASI). Sur 597 envois, 265 questionnaires (44%) se sont avérés exploitables. La population étudiée est composée de 75% de garçons. 63% des élèves sont en classe élémentaire et 37% en collège. La moyenne d'âge est de 10 ans 6 mois.

■ CONDITIONS MATÉRIELLES DE L'INTÉGRATION

Si 59% des établissements sont considérés comme adaptés en totalité, 31% ne sont que partiellement équipés et 10% ne le sont

Dystrophie musculaire de Duchenne : la piste de l'utrophine

La surrégulation de l'expression du gène de l'utrophine peut-elle restaurer la fonction perdue de la dystrophine ? Si les travaux de Kay Davies⁽¹⁾ ont montré la validité de cette hypothèse chez la souris, de nombreuses questions restent en suspens, tandis que la recherche d'un médicament capable de "réveiller" ce gène se poursuit.

Selon George Karpati⁽²⁾ (l'un des pionniers du transfert de myoblastes, à l'enthousiasme "refroidi" par les réalités cliniques), la perspective thérapeutique d'"hyperproduire" l'utrophine pour compenser le déficit en dystrophine des patients atteints de myopathie de Duchenne/Becker se heurte à un gros problème : on ne sait pas quelle est la relation entre l'expression de la dystrophine et celle de l'utrophine dans la même fibre musculaire. Chez certains patients, très sévèrement atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), l'utrophine serait naturellement surexprimée (ce fait est controversé). Cette surexpression protège peut-être les fibres d'une nécrose plus importante, mais ce n'est pour l'instant qu'une hypothèse. Il faudrait donc au préalable vérifier, chez le modèle canin de la DMD (l'atteinte du diaphragme chez la souris *mdx* est trop particulière), l'effet bénéfique de la surexpression de l'utrophine dans les fibres musculaires.

A Cold Spring Harbor⁽³⁾, un colloque rassemblant des scientifiques de tous pays a permis de faire le point sur les questions non résolues.

On commence à connaître les régions régulatrices du gène de l'utrophine et les gènes qui contrôlent son expression mais on ignore encore sa fonction exacte dans le développement. De plus, la spécificité de ses

séquences de régulation pose un problème : elles sont très proches de celles d'autres gènes exprimés à la jonction neuromusculaire, qu'il ne faut surtout pas activer dans les fibres. Aussi, comment atteindre le niveau d'expression requis, qu'on ne connaît pas mais qu'on sait très élevé ? Comment améliorer le criblage des molécules testées, le rendre plus proche des réalités d'un contexte *in vivo* ? A ce propos, quelle est la lignée cellulaire la plus appropriée pour ce criblage : murine (souris) ou humaine, saine ou DMD, à quel stade de différenciation (myoblaste ou myotube)...?

Les interrogations qui pèsent encore sur la voie de l'utrophine maintiennent les recherches dans les pistes déjà connues telle que celle de la pharmacologie classique. La recherche d'une molécule permettant d'augmenter la production d'utrophine se poursuit et on envisage d'autres façons d'y parvenir que la voie médicamenteuse : le transfert par thérapie génique du gène de l'utrophine associé à une séquence de régulation adaptée, en supprimant les problèmes liés à l'immunité et au fort taux d'expression requis, semble ici une voie combinatoire séduisante.

MT, CD ■

(1) *Myoline*, 1997, 29 : 2-3

(2) Karpati G- "Utrophin muscles in on the action" *Nature medicine*, 1997, 3 (1) : 22-23 (01/01/97)

(3) *Banbury Center, USA, février 97*

La recherche d'un médicament

La recherche d'une molécule permettant d'augmenter l'expression du gène de l'utrophine est déjà en cours : le traitement des hémoglobinopathies est un précédent encourageant pour ce type de thérapie par surexpression de gène. L'AFM a passé un contrat (5 MF sur 3 ans) avec la société américaine Oncogene Science pour la mise au point d'un essai automatisé destiné à trouver cette molécule. Celle-ci pourrait agir directement sur la transcription du gène de l'utrophine, via un récepteur cellulaire ou encore sur une voie de transduction. Sur les 200 000 substances qui seront testées par une méthode robotisée exclusive, celles retenues pour avoir un effet positif seront à nouveau testées *in vitro*, puis sur des modèles animaux pour connaître leur efficacité et leur toxicité éventuelle.

M : INTÉGRATION SCOLAIRE

pas. Dans 54% des cas, les établissements ont fait l'objet d'aménagements particuliers : plan incliné, rampe(s), WC, installation d'un ascenseur... ou maintien de la classe en rez-de-chaussée.

Dans 75% des cas, l'école est située à moins de 15 mn du domicile familial. Seuls 4% des élèves ont un temps de trajet de plus de 30 minutes. Pour plus de la moitié des élèves, le mode de transport est la voiture particulière. L'intégration de l'enfant a entraîné un allègement de l'effectif de la classe dans 88% des cas. Il n'y a pas eu d'aménagements d'horaires pour 70% des élèves. Lorsqu'ils existent, ils sont en lien avec l'éducation physique et sportive (EPS) ou les contraintes d'horaires liées au suivi du traitement.

■ DIFFICULTÉS FONCTIONNELLES ET COMPENSATION DES INCAPACITÉS

La marche est difficile voire impossible pour 90% des élèves ; 66% se déplacent en fauteuil roulant (manuel : 19% ; électrique :

47%). Parmi ces derniers, 5% sont scolarisés dans un établissement non adapté et 30% dans un établissement partiellement adapté. 13% des élèves ont besoin d'une assistance respiratoire, compatible avec la scolarisation en milieu ordinaire, les aspirations trachéales étant le plus souvent effectuées par les parents.

L'écriture est difficile pour 46% des sujets, impossible pour 2%. Il y a compensation à l'écriture pour seulement 18% des élèves. La vitesse d'exécution de l'écriture est le principal type de difficulté, elle gêne la prise de notes et les devoirs sur table.

L'accès aux toilettes nécessite une aide dans 56% des cas. Il est possible mais difficile dans 8% des cas ; il se fait de manière autonome dans 36% des cas.

CR, JCC, MF ■

(1) Centre National d'Etudes et de Formation pour l'Enfance Inadaptée

Nous reviendrons dans le prochain numéro sur les modalités de l'intégration. Les conclusions sur le niveau scolaire feront l'objet d'articles spécifiques.

Bulletin d'abonnement

myoline N°31
Juin/Juillet 1997

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

FLASH SCIENCES

AMYOTROPHIES SPINALES : LE GÈNE BTF2P44 EST ASSOCIÉ AUX DÉLÉTIONS

La copie télomérique (SMNt) du gène de survie du motoneurone (SMN) est absente dans la majorité des cas d'amyotrophie spinale infantile (ASI). Deux copies homologues du gène voisin qui code la protéine inhibitrice de l'apoptose neuronale (NAIP) sont en outre absentes dans près de la moitié des cas des formes gravissimes (type I) d'ASI. Un troisième gène présentant de multiples copies a été identifié dans la région SMA où sont localisés les gènes SMN et NAIP : ce gène code la sous-unité p44 du facteur de transcription basal II (BTF2p44). L'une des copies de ce gène est délétée dans au moins 15% des cas d'amyotrophie spinale (toutes formes confondues).

Human molecular genetics, 1997, 6 (2) : 229-236 (Février 97)

DYSTROPHIE MYOTONIQUE : DES CORRÉLATIONS ENTRE LE NOMBRE DE CTG DANS LES LEUCOCYTES ET L'HISTOPATHOLOGIE QUANTITATIVE DU MUSCLE

L'étude de 32 patients montre que l'expansion des CTG (mesurée dans l'ADN des leucocytes) est corrélée à la faiblesse musculaire (mesurée ici dans le biceps brachial), indépendamment de l'âge. L'expansion des CTG est corrélée à l'augmentation du nombre de fibres de type 1 et à la présence de noyaux centraux, mais ne semble pas affecter le diamètre des fibres.

Muscle and nerve, 1997, 20 (2) : 232-234 (Février 97)

DÉFICIT EN SARCOGLYCANES: UN AUTRE GÈNE EN CAUSE?

Des mutations des gènes des différentes sarcoglycanes (α , β , γ et δ) ont été associées à plusieurs cas de dystrophie musculaire autosomique récessive (respectivement LGMD 2D, 2E, 2C, 2F). Néanmoins une étude montre que seule une minorité (5%) de patients, à la dystrophine normale et présentant un déficit biochimique en l'une ou l'autre des sarcoglycanes, est porteuse d'une mutation dans le gène de l'une ou l'autre de celles-ci. D'autres anomalies génétiques et d'autres protéines jusque là non identifiées pourraient être impliquées.

Neuromuscular disorders, 1996, 6 (6) : 475-482 (Décembre 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 d'accès, de rectification et de radiation prévus aux articles 26, 34 et 35 de la loi n° 78-17 du 06/01/78 relative à l'informatique. B.P. 59 - 91002 EVRY CEDEX

Repères Myoline

Vos patients peuvent se procurer les "Repères Myoline" auprès du Service Régional d'aide et d'information de l'AFM (SRAI) de leur région.

Déjà parus

Scolarité/emploi

- Emploi et maladies neuromusculaires

Vie quotidienne

- Les aides humaines à domicile

Financement

- Financement d'une aide technique

Citoyenneté et société

- Vous et les organismes sociaux
 Assurance et déplacements
 Moins de 20 ans, vous et vos droits
 Plus de 20 ans, vous et vos droits

Maladies génétiques

- Le chemin du médicament
 L'AFM et la génétique

Des clés pour comprendre

- Percer le secret des maladies
 Les essais thérapeutiques

Maladies neuromusculaires

- Principales maladies neuromusculaires
 Diagnostic des maladies neuromusculaires
 Conseil génétique et maladies neuromusculaires
 Les avancées de la recherche génétique
 Désencombrement bronchique
 Générateurs de volume : mode d'emploi
 Générateurs de pression : mode d'emploi

- Pour un bon usage de l'Éole® 1
 Pour un bon usage de l'Éole® 2
 Pour un bon usage du Home® 1
 Pour un bon usage du Monnal® D
 Pour un bon usage du PLV-100®
 Pour un bon usage du Bird®
 Prise en charge respiratoire des maladies neuromusculaires

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 (05.57.92.39.50)
Bourgogne-Franche-Comté (03.80.46.90.93)
Bretagne (02.96.71.16.01)
Centre (02.47.28.85.90)
Champagne-Ardenne (03.26.85.80.95)
Côte d'Azur-Corse (04.93.21.11.50)
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 (04.73.19.21.21)
Midi-Pyrénées (05.61.39.95.60)
Nord-Picardie (03.20.57.98.70)
Normandie (02.35.73.25.25)
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 (00.262.45.73.01)

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 :
Anne ANDRONIKOF-SANGLADE - Jean-Claude CUNIN -
Alan EH EMERY - Martine FRISCHMANN
Christian RÉVEILLÈRE - Mathieu TANK
Mise en page : Isabelle PEREIRA
Impression : ep3000 - Coudray Montceaux
Dépôt légal : Juillet 1997
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.