

myoline

Thymus et myasthénie

Bien que l'implication du thymus dans la physiopathologie de la myasthénie ne soit pas bien comprise, elle apparaît évidente au vu de nombreux éléments, dont notamment le bénéfice de la thymectomie.

Le thymus est normalement involutif (caractérisé par un appauvrissement cellulaire) à l'âge adulte. Chez près de 70% des patients atteints de myasthénie, le thymus présente des anomalies : hyperplasie ou thymome. L'hyperplasie correspond à un développement de centres germinatifs constitués de lymphocytes B et entourés d'une couronne du lymphocyte T. De plus, le thymome existe sous plusieurs formes, selon la nature des cellules épithéliales tumorales (issues du cortex, de la médullaire ou des deux). L'association thymome-myasthénie n'est pas due au hasard puisqu'environ la moitié des patients porteurs de thymomes développent une myasthénie, survenant parfois après la thymectomie.

Les anomalies histologiques du thymus sont corrélées à l'âge de survenue de la maladie ainsi qu'au taux d'anticorps anti-RACH (Récepteur de l'AcétylCholine), comme l'indique le tableau ci-dessous.

Caractéristiques des patients myasthéniques en fonction de leur pathologie thymique.

	% des patients	Sexe	Âge	Taux d'anticorps anti-RACH
Hyperplasie	50-60%	F>>M	<40 ans	++
Thymome	10-20%	F=M	> 40ans	+
Thymus involutif (normal)	30%	F=M	>40 ans	±

Plusieurs anomalies fonctionnelles du thymus ont été constatées : activation anormale des lymphocytes T et B et des cellules épithéliales, caractérisées par une hyperactivité à différentes interleukines (réduites après thymectomie) ; sensibilisation de certains lymphocytes thymiques au RACH, présent au niveau des cellules myoïdes du thymus (tant normal que myasthénique), caractérisée par une prolifération des lymphocytes en présence de RACH et par une production d'anticorps anti-RACH.

Si les conditions d'une autoactivation intrathymique sont réunies, les modalités précises de l'autosensibilisation restent discutées. Des données suggèrent une altération de la fonction essentielle du thymus (la sélection) chez les patients atteints de myasthénie (1). Des cellules autoréactives, telles que les cellules spécifiques de l'autoantigène (le RACH), pourraient s'échapper, alors qu'elles auraient dû être éliminées. La thymectomie en déplaçant les cellules autoréactives du thymus, entraîne à terme une diminution des cellules autoréactives dans la périphérie et donc une probable amélioration clinique. On peut souligner que le taux d'anticorps anti-RACH diminue chez la majorité des patients après l'intervention. Cependant, le bénéfice éventuel de la thymectomie est souvent impossible à annoncer en terme de délai. Pour subir l'intervention, les patients doivent être en bon état et médicalement stabilisés. Dans le cas où l'état du patient s'aggrave après l'opération, des échanges plasmatiques peuvent être proposés. En l'absence de complications, la durée d'hospitalisation est de 5 ou 6 jours.

La thymectomie doit être réalisée dans un centre équipé avec les moyens adéquats (échanges plasmatiques), par un spécialiste en chirurgie thoracique, expérimenté dans le traitement des patients myasthéniques. La collaboration entre le médecin du patient et l'équipe chirurgicale est essentielle. Tout comme l'information objective des patients.

Docteur Bruno Eymard ■

Hôpital de La Salpêtrière, Paris

Docteur Sonia Berrih-Aknin ■

CRNS ERS 566, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson

(1) Truffault F., Cohen-Kaminsky S., Khalil I., Levasseur P., Berrih-Aknin S. "Altered intrathymic T-cell repertoire in human myasthenia gravis". *Ann. Neurol.*, 1997, 41:731-741

Voir aussi : Eymard B. et Berrih-Aknin S. - "Rôle du thymus dans la pathologie de la myasthénie" *Rev.Neurol. (Paris)*, 1995, 151 (1) : 6-15

EDITO

Les 5 et 6 Décembre se tiendra le 11e Téléthon- ce formidable élan de générosité pour accompagner le progrès en marche. Si les malades bénéficient aujourd'hui de plus de soins, de plus d'autonomie, de plus de citoyenneté, il faut continuer la course-poursuite engagée contre toutes ces maladies incurables. Au bout du chemin il y a l'espoir de guérison.

HR ■

SOMMAIRE

- Thymus et myasthénie 1
- CMT : pour une chirurgie précoce des pieds creux internes 2
- Steinert : un profil de personnalité homogène.... 2
- Lu pour vous 2-3
- Une banque de tissus pour la recherche 3
- Flash Sciences 4
- Annonce 4

Ce numéro contient en encart le Compte Rendu Flash

"6èmes Journées Internationales de Ventilation à Domicile"



CMT : pour une chirurgie précoce des pieds creux internes

Contrairement à certaines idées reçues, l'équipe du Pr. Seringe de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris, forte d'une expérience de 22 ans (66 patients suivis entre 1970 et 1992), préconise une chirurgie précoce des pieds creux avant la fin de la croissance. Sans oublier, bien sûr, la prise en charge orthopédique (1)...

Dans les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices, les déformations des pieds les plus fréquentes sont les pieds creux internes. Ces déformations s'installent précocement et ont tendance à s'aggraver lors des poussées de croissance, en particulier entre 10-12 ans. Conjuguant une pronation de l'avant-pied et une supination de l'arrière-pied, leur correction chirurgicale est particulièrement difficile.

Le traitement premier est non chirurgical et vise à prévenir l'équinisme et l'évolution en pieds creux. Il repose sur deux principes : laisser l'enfant marcher durant la journée (car le pied creux s'aggrave en décharge) et appareiller la nuit avec une orthèse maintenant une flexion de cheville de 90° (lutte contre l'équinisme et le creux).

Les chaussures orthopédiques ne sont pas indispensables : les chaussures type "baskets" suffisent. Dans certaines situations, la prescription de semelles rétro-capitales s'impose. En cas d'apparition d'un équinisme, un plâtre de marche peut être prescrit durant un mois et relayé par une orthèse nocturne.

Le port d'orthèses nocturnes maintenant une flexion de cheville de 90° est en revanche essentiel. La durée du port de cet appareillage nocturne n'est pas prévisible : il faut surveiller la mesure de la flexion dorsale du pied.

A l'encontre de l'attitude traditionnelle, la chirurgie des déformations du pied peut s'envisager en cours de croissance, avant l'âge de 11 ans. Elle consiste en une chirurgie des parties molles (libération plantaire) associée à des ostéotomies (ostéotomie d'addition des cunéiformes et/ou ostéotomie calcanéenne selon Dwyer -qui corrige le varus du talon).

Si elle expose à un taux de récurrence de 50% surtout en ce qui concerne le creux et le varus du pied, cette chirurgie première de l'enfance permet de ne pas laisser s'installer de déformations majeures. Elle augmente donc les chances de réussite d'une seconde intervention éventuelle en fin de croissance. Cette intervention consiste en une double arthrolyse chirurgicale, habituellement réalisée dans de meilleures conditions et avec de meilleurs résultats que si elle est pratiquée au stade tardif des pieds creux internes majeurs de l'adolescent ou de l'adulte jeune.

Professeur Raphaël Seringe ■
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul-Paris

(1) Le traitement des déformations du pied dans les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices a été abordé au cours du colloque "Orthopédie et maladies neuromusculaires" - le 21 octobre 1996, à Garches. Le compte-rendu de ces journées est disponible sur simple demande au 01 69 47 28 05.

PSYCHOLOGIE

Steinert : un profil de personnalité homogène

Plus qu'une myopathie, la dystrophie myotonique (DM) est une maladie plurisystémique dans laquelle de nombreux organes sont concernés. Parmi ceux-ci, le système nerveux central est affecté. Dès les premières descriptions cliniques, il a été régulièrement noté, sans qu'il soit vraiment analysé, un comportement particulier chez les personnes atteintes de DM (1).

Un travail a été mené à la consultation des maladies neuromusculaires de l'hôpital de la Salpêtrière pour voir s'il existait ou non un profil de personnalité caractéristique dans cette maladie. La personnalité de 15 sujets DM âgés de 20 à 53 ans avec une atteinte musculaire minimale ou nulle a été étudiée à l'aide de l'"International Personality Disorder Examination" (2). Puis, le groupe de patients DM a été comparé à un groupe de patients âgés de 20 à 54 ans atteints d'une maladie purement musculaire, la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) et à un groupe de personnes bien portantes appariées aux DM pour l'âge, le sexe, le niveau éducatif et le type de profession.

Les résultats montrent que les patients DM présentent un profil de personnalité homogène avec des scores élevés pour les traits évitant, obsessionnel-compulsif, passif-agressif et schizotypique. Dans les deux groupes contrôles, les profils de personnalité sont très hétérogènes, avec des scores bas. Un trouble de la personnalité évitante a été mis en évidence chez quatre patients DM (27% des

cas étudiés). Cette fréquence très élevée est bien supérieure à celle trouvée dans la population générale où, selon les études, elle est soit absente, soit présente chez 1% des gens.

Il ressort de cette recherche que le profil de personnalité particulier -et dans certains cas si prononcé qu'il atteint le niveau de trouble- doit être considéré non comme un ajustement à la maladie chronique, mais comme une manifestation primaire de la maladie à relier à la mutation génétique. La dystrophie myotonique pourrait rejoindre le groupe des maladies génétiques avec phénotype comportemental.

Lier un comportement à un type de maladie ne doit pas faire penser que tout est joué à la naissance et qu'il n'y a pas à agir. Au contraire, la connaissance des problèmes doit déboucher sur une solution thérapeutique. Une meilleure connaissance de la personnalité de chaque individu permet la mise en place d'un soutien actif pour éviter que ne s'instaure de fait une attitude menant au retrait social. La prise en charge, qui devrait être la plus précoce possible pour éviter l'évolution vers un trouble de la personnalité, sera le fruit d'une concertation de toute l'équipe soignante.

Docteur Christine Delaporte ■
CNRS URA 1957

(1) Delaporte C. "Point sur la dystrophie myotonique de Steinert", *Myoline*, 1997, 29 : 2 (01/03/97)

(2) L'"International Personality Disorder Examination" est un questionnaire de personnalité de l'O.M.S. validé dans de nombreux pays. Il donne des réponses catégorielles et aussi dimensionnelles

LU POUR VOUS

Fowler W.M. J.R., Abresch R.T., Koch T.R., Brewer M.L., Bowden R.K., Wanlass R.L.

"Employment profiles in neuromuscular diseases"

Am. J. Phys. Med. Rehabil., 1997, 76 (1): 26-37

Afin de déterminer les facteurs susceptibles de limiter les perspectives professionnelles chez les personnes atteintes de maladies neuromusculaires progressives lentement évolutives, une enquête a été menée auprès de 154 patients, suivis au CHU de Sacramento (Californie, USA). Ces patients, âgés de 40,1 + 11, 6 ans en moyenne, étaient atteints, depuis 24,6 + 13,0 ans en moyenne, de diverses maladies neuromusculaires : amyotrophie spinale (SMA) (17 patients), neuropathie

sensitivo-motrice héréditaire (HMSN) (43 patients), dystrophie musculaire de Becker (BMD) (9 patients), dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) (16 patients), dystrophie myotonique (MMD) (42 patients) et syndromes des ceintures (LGS) (27 patients). L'enquête consistait en un questionnaire visant à évaluer leur situation professionnelle, leur niveau d'étude, leur perception de la maladie et les facteurs limitant leur insertion professionnelle. Elle était complétée par des évaluations cliniques de la faiblesse musculaire (testing musculaire manuel), du handicap physique (échelles fonctionnelles) et de l'intelligence (Wechsler).

Sur l'effectif global de l'enquête, 40% des personnes travaillaient (dont plus de la moitié à temps partiel), 50% avaient travaillé par le passé et 10% n'avaient jamais travaillé.

Une Banque de Tissus pour la Recherche

En France, l'absence de structures permettant aux chercheurs de disposer de tissus entrave bien souvent certaines thématiques de recherche, surtout quand il s'agit de pathologies rares comme les maladies neuromusculaires. Pour cette raison, une Banque de Tissus pour la Recherche a été mise en place par l'AFM.

Les travaux scientifiques qui visent à comprendre les événements physiologiques impliqués dans les pathologies neuromusculaires humaines, nécessitent souvent des études sur des tissus humains. Si les tissus pathologiques sont importants pour l'étude de ces maladies, les tissus sains sont également essentiels pour servir de "témoins" ou pour comprendre les mécanismes normaux avant d'élucider les processus pathologiques. La Banque de Tissus pour la Recherche (BTR) a pour but d'obtenir des échantillons tissulaires, dans le respect des droits fondamentaux de la personne et de la législation française.

Le rôle principal de la BTR est de faire le lien entre un praticien qui peut donner un échantillon et un chercheur qui en a besoin, ce qui nécessite des activités de recueil, de conditionnement et de transports des tissus. Seuls sont stockés les prélèvements rares difficiles à obtenir et non demandés immédiatement par une équipe.

Pour jouer efficacement son rôle, la BTR a mis toute sa disponibilité et ses moyens en œuvre pour :

- mettre en place un réseau de collaborations avec des praticiens qui peuvent donner des tissus,
- avoir une bonne connaissance des besoins des chercheurs,

- assurer une logistique pour que le recueil et la cession des échantillons puissent se faire rapidement dans des conditions répondant aux exigences des chercheurs.

La réussite de ce service, qui a collecté près de 1000 échantillons en 2 ans, s'appuie sur la participation active et entièrement bénévole des équipes médicales. Quel que soit leur niveau d'intervention - information du malade, prélèvement du tissu ou aide à la logistique - leur aide est primordiale.

Cette quête de l'échantillon est permanente, parce que les tissus ne peuvent pas être dupliqués comme l'ADN ou multipliés comme les lignées cellulaires.

Ceci est d'autant plus vrai, qu'à l'ère des premiers essais de thérapie génique, il est nécessaire d'élucider parfaitement les mécanismes physiologiques intervenant dans les processus pathologiques des maladies neuromusculaires, et de vérifier les conséquences d'un traitement thérapeutique avant de pouvoir tester de son efficacité sur l'homme. Toutes ces études nécessitent bien évidemment du matériel d'étude approprié.

C'est pour cette raison que la BTR doit continuer et augmenter son activité, ce qu'elle ne pourra réaliser qu'avec la complicité de nouvelles collaborations avec le corps médical.

JHd ■

Les échantillons tissulaires peuvent être obtenus :

- par le recueil des résidus opératoires lors des interventions chirurgicales
- par des prélèvements effectués, avec le consentement exprès de la mère, lors des analyses de fœtopathologies réalisées à la suite d'IMG (Interruption Médicale de Grossesse)
- par des prélèvements au cours d'autopsies avec le consentement approprié, exprimé par la personne concernée ou par sa famille (cas d'un majeur) ou par ses tuteurs (cas d'un mineur).

Vous voulez collaborer :

- les modalités de la collaboration, qui peut être interrompue à tout moment par le médecin, sont mises en place après concertation
- les possibilités d'obtention de tissus restent toujours à l'appréciation du médecin
- l'activité médicale n'est en aucun cas perturbée
- les protocoles et le matériel nécessaire pour le conditionnement des tissus sont fournis par la BTR
- les transports sont organisés et pris en charge par la BTR

Pour nous contacter :

AFM - BTR, Bâtiment Babinski
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
83 Bd de l'Hôpital
75013 PARIS
Tél : 01-42-17-68-02
Fax : 01-42-17-68-01

Vous pouvez aider la recherche en participant à cette action

Les résultats ont montré que le facteur principal qui motive ou limite les personnes dans leur recherche d'emploi est l'éducation et le niveau d'étude. Ils ont mis en évidence de nombreux cofacteurs tels que le type d'occupation, la capacité intellectuelle ou l'ajustement psychosocial. Des différences spécifiques selon les maladies neuromusculaires ont par ailleurs été établies : 49 % des patients BMD, SMA, HSMN et FSHD étaient actifs au moment de l'enquête, contre seulement 26 % des LGS et 31% des MMD. Comparés aux autres, ces derniers étaient ceux qui comptaient le plus d'inactifs, un plus faible niveau d'éducation et un faible pourcentage de diplômés de l'enseignement secondaire. Chez les patients MMD, l'inactivité semblait être corrélée au handicap intellectuel et au faible ajustement psychologique, alors que chez les patients

atteints de LGS, elle paraissait plutôt liée à un empêchement à faire des études supérieures. L'évaluation objective des incapacités physiques révèle selon les auteurs que les patients ont une perception subjective plutôt négative de la gravité de leur maladie : ainsi, parmi les 92 inactifs, 74% des personnes étaient intimement convaincues que le handicap physique les empêchait de trouver du travail. Or les résultats montrent que le taux d'inactivité n'est pas corrélé à l'incapacité physique ou au désavantage. Il semble en revanche augmenter avec l'âge, ce qui est probablement lié à l'aggravation des maladies neuromusculaires avec le temps, mais peut aussi s'expliquer par le fait que les longues périodes d'inactivité traversées ont pu conduire les malades à un certain désintéressement du problème.

CD ■

Bulletin d'abonnement

myoline N°34
Déc./Janv. 1998

A.F.M.
BP 59
91002 EVRY Cedex

FLASH SCIENCES

UN CENTRE FRANÇAIS DE GÉNOTYPAGE DES MALADIES COMPLEXES

Le gouvernement français a approuvé la création d'un centre homologue au Wellcome Trust Centre, centre britannique pour la génétique humaine créée en 1994. Doté d'un budget annuel de 50-70 millions de FF et dirigé par Mark Lathrop, ce centre de génotypage est dédié à l'étude des maladies "complexes", causées par l'interaction de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux (diabète, obésité, hypertension et maladie cardiaque).

Nature, 1997, 389 : 10 (04/09/97)

HYPERTHERMIE MALIGNÉ ET GÈNE CACNL1A3

Une mutation dans le gène CACNL1A3, qui code la sous-unité "alpha"1 du récepteur aux dihydropyridines, un canal calcium voltage-dépendant (VDCC), est responsable d'une susceptibilité à l'hyperthermie maligne (HM) dans une grande famille française. C'est la première évidence directe d'une implication de ce canal ionique du muscle squelettique dans la susceptibilité à l'hyperthermie maligne, ce qui suggère une interaction directe entre le VDCC et le récepteur à la ryanodine (premier locus de susceptibilité à l'HM identifié) au sein du réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique.

American journal of human genetics, 1997, 60 : 1316-1325

GÈNE DMAHP : SON IMPLICATION SE CONFIRME DANS LA MALADIE DE STEINERT

L'augmentation du nombre de répétitions CTG chez les patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert élimine un site adjacent hypersensible. Ce site contient un renforceur-facilitateur de la transcription du gène DMAHP, un gène homéobox adjacent. Deux équipes accèdent à l'hypothèse d'une implication directe de ce gène dans la pathogenèse de la dystrophie myotonique : l'une démontre que l'expression du gène DMAHP est réduite dans les myoblastes, le muscle squelettique et le myocarde des patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert. L'autre établit une corrélation entre le nombre de répétitions CTG et le taux d'expression du gène DMAHP.

Nature genetics, 1997, 16 (4) : 402-406 et 407-409 (01/08/97)

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

Myoline, c'est aussi ...
des fiches techniques
et des comptes rendu flash de colloques
ou de journées AFM.

fiches techniques

- La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale
- La dystrophie musculaire oculopharyngée
- Les amyotrophies spinales infantiles
- La dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne
- La dystrophie myotonique de Steinert
- La myasthénie
- Maladies génétiques et génétique des maladies
- Les paralysies périodiques familiales et les myotonies congénitales

comptes rendus flash

- Chirurgie orthopédique dans la dystrophie musculaire de Duchenne
- Chirurgie orthopédique dans les amyotrophies spinales infantiles
- Orthopédie et maladies neuromusculaires
- Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale
- 8ème colloque sur les maladies neuromusculaires
- Trachéotomie et maladies neuromusculaires
- Problèmes nutritionnels dans la dystrophie musculaire de Duchenne
- Euromyasthénia IV
- 3ème congrès international sur les pathologies mitochondriales humaines
- Myopathies congénitales et dystrophies musculaires congénitales
- 8èmes journées internationales de ventilation à domicile

Vous pouvez vous les procurer sur simple demande auprès de l'AFM - BP59 - 91002 EVRY cedex

À suivre...

TELETHON 97
5 ET 6 DÉCEMBRE

...sur FRANCE 2

MONOGRAPHIES

Chaque monographie Myoline rassemble les connaissances scientifiques, médicales et psychosociales spécifiques à une maladie neuromusculaire. Pour faciliter l'accès à l'information et leur mise à jour, les monographies se présentent sous forme de classeurs.

- Dystrophie myotonique de Steinert
- Myasthénie
- Dystrophie musculaire oculopharyngée
- Paralysies périodiques familiales et myotonies congénitales

Vous pouvez vous les procurer contre 191FF+30FF de frais d'envoi auprès de : 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 (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 (04.72.76.32.00)
Ile de la Réunion (00.262.45.73.00)

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 :
Sonia BERRIN-ANKIN • Christine DELAPORTE
Jeanne-Hélène di DONATO • Bruno EYMARD
Raphaël SERINGE
Mise en page : Isabelle PEREIRA
Impression : ep3000 • Coudray Montceaux
Dépôt légal : Décembre 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.