BULLETIN D'INFORMATION MÉDICALE SUR LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

myoline N°20

Août/Sept. 1995

La biopsie musculaire à ciel ouvert...

La biopsie musculaire reste actuellement l'examen d'orientation essentiel pour la plupart des pathologies musculaires génétiques. Sous réserve d'être pratiquée par des personnes qui en ont l'expérience.

La biopsie musculaire permet d'orienter le diagnostic de nombreuses pathologies musculaires, que celles-ci soient d'origine génétique, comme les dystophies musculaires, les myopathies métaboliques et les myopathies congénitales, ou acquises comme les maladies inflammatoires du muscle (polymyosites...) ou les maladies vasculaires à localisation musculaire.

Si la biopsie musculaire est un geste simple, elle doit être pratiquée par des médecins formés aux pathologies musculaires et sur des patients parfaitement informés.

Une intervention bénigne...

La biopsie musculaire se pratique en règle sous anesthésie locale à la xylocaïne, après contrôle de la coagulation et de la sensibilité éventuelle aux produits anesthésiques. Chez le petit enfant ou dans des cas exceptionnels, les prélèvements sont effectués sous anesthésie générale ou tronculaire en milieu chirurgical.

Le choix du muscle prélevé est fonction de la pathologie. Les prélèvements doivent porter sur un muscle modérément atteint - l'interprétation des lésions d'un muscle très atrophié est difficile, voire impossible-. Les muscles deltoïde moyen, biceps brachial ou grand palmaire ainsi que les muscles vaste externe, jambier antérieur, péroniers ou jumeaux sont les sièges préférentiels de biopsie.

L'ouverture de la peau est chez l'adulte de l'ordre du centimètre (entre 8 et 15 mm). Les fragments musculaires de l'ordre de quelques dizaines de milligrammes (de 2 à 2,5 millimètres sur 5 à 10 mm de long) sont disséqués et prélevés avec les instruments chirurgicaux habituels [(1)]. La suture cutanée doit être faite avec un soin particulier (surjet cutané ou sous-cutané).

L'opération est habituellement indolore ; une sensation douloureuse instantanée accompagne parfois le prélèvement musculaire lui-même, en particulier si l'on prélève la zone des plaques motrices.

L'intervention dure de 10 à 15 minutes. Après un temps de repos, le patient peut rentrer chez lui, de préférence accompagné par un proche.

En principe, il n'y a pas de douleurs post-opératoires. Le pansement et les fils (souvent un seul) sont enlevés 6 jours après. La cicatrice doit rester discrète.

...mais une affaire de spécialistes

Deux fragments sont congelés à -80°C. Ils permettront de confirmer et de réviser les diagnostics à la lumière des techniques nouvellement mises au point. Les autres fragments musculaires sont traités selon des modalités spécifiques, indispensables à leur analyse. En effet, la recherche de pathologie musculaire d'origine génétique impose un savoir-faire.

Les laboratoires d'anatomo-pathologie classique ne pratiquent pas toujours les techniques nécessaires. La conservation par fixation au formol puis inclusion en paraffine est à proscrire, sous peine de rendre le prélèvement inutilisable pour les analyses immuno-cytochimiques ou biochimiques ; ces techniques classiques ne donnent en règle que des indications très générales dans les maladies musculaires génétiques ; leur seul intérêt actuel réside dans la recherche de lésions inflammatoires interstitielles ou vasculaires dans la pathologie acquise du tissu musculaire.

(Suite page 2)

EDITO

Il existe en France un réseau de généticiens-cliniciens qui se réunit tous les "3èmes Jeudis du mois" à l'hôpital Necker.
La dernière réunion du 15 Juin 1995, dont le thème était "Maladies Neuromusculaires et Conseil génétique", a permis d'actualiser les informations disponibles sur les possibilités techniques de diagnostic moléculaire des maladies neuromusculaires.
Elle a été aussi l'occasion de confirmer que dans un domaine aussi subtil que celui qui touche à la procréation et à la santé, il est utile, voire indispensable, de faire des recommandations sur les "bonnes pratiques" mais qu'il ne peut y avoir de codification sans nuance des attitudes et des décisions.

HR

SOMMAIRE

- La biopsie musculaire à ciel ouvert.....1
- Travail d'équipe.....2
- Formations spécialisées....2
- Entre le possible et le souhaité.....3
- Agenda.....4
- Flash Sciences.....4
- Annonces.....4
- ParutionS.....4
- Télex.....4

Ce numéro contient un encart : la fiche technique "dystrophie musculaire oculopharyngée"

AFM

A ciel ouvert... (suite)

L'essentiel des informations diagnostiques provient aujourd'hui des techniques histoenzymologiques et immunocytochimiques, qui permettent d'étudier la structure interne des fibres musculaires, les protéines membranaires et l'organisation du tissu musculaire.

Dans certains cas (myopathies métaboliques en particulier) ces examens doivent être couplés à des études biochimiques spécialisées.

Dans d'autres cas, la microscopie électronique peut révéler des lésions morphologiques ou cytologiques non visibles en microscopie optique. Enfin, certains cas particuliers peuvent nécessiter une analyse morphologique, biochimique et ultrastructurale des plaques motrices, ou encore des tests pharmacologiques spécialisés (détection de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne).

Les premiers résultats morphologiques peuvent être obtenus, si toutes les conditions techniques sont réunies, dans des délais très brefs, de l'ordre de 24 ou de 48 heures. Certaines analyses complémentaires (biochimiques et ultrastructurales) requièrent des délais un peu plus longs, pouvant aller jusqu'à quelques jours. Il faut savoir qu'une seconde biopsie musculaire peut s'avérer nécessaire, certains examens nécessitant des prélèvements plus importants et la mise en place de structures plus lourdes d'examens biochimiques spécialisés (analyses de la chaîne respiratoire mitochondriale par exemple).

Des centres qualifiés (2) existent dans presque toutes les régions de France. Tous n'ont pas les mêmes spécialités ni les mêmes compétences. Tous doivent être informés de l'indication de la biopsie et des demandes du clinicien avant que le prélèvement ne soit effectué. A charge pour le médecin de se renseigner auprès de ces centres pour savoir de quelles techniques ils disposent et de les avertir avant toute décision de prélèvement.

Enfin, il faut insister sur le fait que le patient doit toujours être clairement informé des conditions techniques du prélèvement.

Pr Michel Fardeau
INSERM-U153

(1) Les techniques de biopsie à ciel ouvert (open biopsy), miniaturisées ("mini-open biopsy"), sont de loin les plus répandues en Europe et aux Etats-Unis. Quelques groupes, essentiellement en Suède et en Angleterre, ont toujours recours à des biopsies à l'aiguille, qui nécessitent aussi une ouverture cutanée au bistouri sous anesthésie locale. Les fragments musculaires prélevés ne permettent pas l'ensemble des techniques indispensables au diagnostic, car le repérage est moins précis et les fibres musculaires prélevées sans orientation définie.

(2) Pour connaître l'adresse de ces centres spécialisés dans les maladies neuromusculaires, renseignez-vous auprès du Service des Affaires Médicales de l'AFM. Tél. : (1) 69 47 28 05

PSYCHOLOGIE

Travail d'équipe

Une consultation de génétique est souvent vécue comme une scène dramatique par les familles qui viennent consulter. Les problèmes débattus y sont graves et douloureux. Arnold Munnich, chef du service de génétique médicale de l'hôpital Necker, a souhaité associer une psychologue à sa consultation, Marie-Christine Nolen.

Ayant conscience que les patients ne venaient pas pour parler d'un rhume ou d'une entorse, mais de leurs inquiétudes concernant des projets de vie, parfois après un deuil récent ou la découverte d'une maladie transmissible, nous nous demandions au départ si les patients accepteraient facilement notre présence .

Depuis deux ans que nous travaillons de cette façon, aucun patient n'a refusé notre participation. Certains ont, d'eux-mêmes, souhaité nous revoir. D'autres, qui s'étaient montrés très tendus ou inquiets pendant la consultation, ont accepté, sur le conseil du médecin généticien, de revenir pour quelques entretiens avec nous. Ils n'auraient peut-être jamais suivi ce conseil s'il leur avait fallu, seuls, prendre un rendez-vous avec un psychologue.

Souvent, c'est nous qui les accueillons dans la salle d'attente et qui entamons la conversation avant l'arrivée du médecin généticien. Ils ont ensuite l'impression de ne plus être seuls lorsqu'ils écoutent les résultats des analyses ou des caryotypes. La psychologue partage avec eux cette annonce du diagnostic et ainsi elle saura mieux les comprendre et les écouter, lors d'un entretien. Elle pourra les accompagner dans l'élaboration de leur décision, si ils le souhaitent.

Pour d'autres, les questions qu'ils posent, lors d'une consultation de génétique, ne sont en fait que le prétexte de leur demande plus profonde. Et il leur faudra souvent plusieurs entretiens pour arriver à définir ce qui, inconsciemment les tourmentait. Car la génétique touche aux origines de la vie, donc à notre famille, nos expériences passées. Ce qui explique pourquoi une consultation de génétique est parfois si douloureuse, si chargée d'émotions pour le patient... et pour l'équipe soignante bien souvent aussi.

Marie-Christine Nolen
Psychologue
Service du Pr.Munnich,
Hôpital Necker - Enfant Malades (Paris)

FORMATIONS SPÉ

Dans le champ des maladies neuromusculaires, les bouleversements de la recherche, notamment à la fin des années 1980, ont été considérables. Cette évolution, tant dans les connaissances cliniques que dans les pratiques, impose aujourd'hui, plus que jamais, une formation spécialisée dans ces pathologies, à l'interface de nombreuses disciplines cliniques et biologiques.

DES FORMATIONS SPÉCIALISÉES À MARSEILLE...

Depuis 1980, un Diplôme Universitaire (D.U.) d'Exploration Fonctionnelle Neuro-Musculaire est en place au CHU La Timone de Marseille. Pourtant sur les maladies de la moelle épinière, des nerfs périphériques et des muscles, l'enseignement est dispensé sur une année universitaire avec cours théoriques (70 heures) et stage pratique, sous la responsabilité du Professeur Georges Serratrice. Le contrôle des connaissances comporte une épreuve écrite, un examen pratique et un mémoire de stage.

Fonctionnent également, un diplôme d'études approfondies (unité complémentaire 42) "Maladies du système nerveux périphérique et des muscles" et des soirées "Muscle et nerf", chaque premier lundi du mois à 20 heures (au programme : discussion d'une observation, exposé d'un thème d'actualité et présentation de cas).

CONSEIL GÉNÉTIQUE

FSH : un DPN possible mais pas forcément souhaité

L'explosion des connaissances et des techniques de génétique moléculaire rend indispensable une mise à jour régulière et fréquente de ces informations ; elle fait aussi apparaître des situations techniquement possibles mais "éthiquement" discutables : tel est le cas du diagnostic prénatal (DPN) dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH).

Le rôle du médecin généticien est d'accompagner le désir d'un couple de mettre un enfant au monde. C'est ainsi que le conseil génétique s'adresse à toute personne ou couple inquiet pour sa descendance. Le médecin généticien étudie la répartition de la maladie génétique dans la famille, fait éventuellement pratiquer des examens complémentaires s'il y a un doute sur le diagnostic et évalue le risque de récurrence de la maladie. Parallèlement, il aide la personne ou le couple à formaliser son désir de procréation et l'informe des tenants et des aboutissants de telle ou telle décision en fonction du risque évalué, de l'informativité de la famille, des différentes techniques et de leur utilisation dans le respect de l'éthique et du cadre réglementaire.

La connaissance de l'anomalie génétique liée à la dystrophie facio-scapulo-humérale (raccourcissement télomérique d'une séquence répétée (D4Z4) sur le bras long du chromosome 4) rend techniquement possible la réalisation d'un diagnostic prénatal génotypique sous réserve que le couple le souhaite et que la famille soit informative. En effet, tant que le gène et la pathologie moléculaire de celui-ci ne sont pas clairement identifiés, il est nécessaire de faire une étude familiale. Compte-tenu de la grande variabilité d'expression de la maladie d'un individu à l'autre, y compris dans une même famille, et de l'absence de marqueurs biologiques de gravité, l'étude familiale peut déboucher sur un diagnostic de FSH chez un membre de la famille qui ne se plaignait de rien. D'où l'importance de l'information de tous les membres de la famille avant qu'ils ne soient prélevés et du respect du choix de chacun quant à la diffusion des résultats des analyses en biologie moléculaire.

Quant à l'opportunité du DPN dans la FSH, elle se discute au cas par cas entre le couple et le médecin généticien lors des consultations de conseil génétique.

HR

EN PRATIQUE

Bien que développée depuis plusieurs décennies, la Génétique Clinique n'a été reconnue "officiellement" en France qu'en mai 95, par la création d'un Diplôme d'Etudes Spécialisées en Génétique Médicale (clinique, chromosomique et moléculaire).

La liste des généticiens cliniciens, au savoir-faire acquis par l'expérience, est disponible auprès du Groupe de Génétique Médicale du Troisième Jeudi- M.-L. BRIARD-Hôpital Necker-149, rue de Sèvres 75743 Paris Cedex 15-Tél. : (1) 44 49 50 63.

La liste des équipes de recherche sur les maladies génétiques humaines est disponible auprès du Service Commun 11 de l'INSERM- 16, avenue Paul Vaillant Couturier-94807 Villejuif Cedex-Tél. : (1) 45 59 52 40.

I A L I S É E S

...ET UN NOUVEAU DU À PARIS

Crée tout récemment par l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), le Diplôme Universitaire (D.U.) de Pathologie Neuromusculaire fonctionnera dès l'année 1995/1996 au CHU Pitié-Salpêtrière. Dans le même temps, l'Institut de Myologie ouvrira ses portes, réunissant des activités de soins, d'enseignement et de recherche dans le domaine de la physiologie et de la pathologie musculaires.

Sous la responsabilité du Professeur Michel Fardeau, l'enseignement veut apporter aux participants une vision claire, structurée et moderne de la pathologie neuromusculaire (bases anatomo-physiologiques, pratique clinique, explorations complémentaires et développements en terme de recherche). Il sera dispensé par une équipe pluridisciplinaire comprenant des médecins cliniciens et des chercheurs de haut niveau.

La partie théorique, le vendredi après-midi (20 semaines) comprendra des cours magistraux, des présentations de dossiers cliniques et des démonstrations de techniques d'exploration. Un stage pratique, en équipe de recherche clinique ou en laboratoire de biologie fondamentale, complètera la formation.

La validation du D.U. reposera sur un contrôle des connaissances et un mémoire de stage.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

• Le D.U. marseillais est ouvert aux médecins spécialistes ou aux étudiants en Spécialisation de neurologie, rhumatologie ou de rééducation fonctionnelle, justifiant d'un niveau de connaissance en neurologie correspondant à la fin du deuxième cycle des études médicales (contrôle préalable sur épreuve écrite).

Renseignements : Secrétariat du Pr Serratrice, , CHU de Marseille, Hopital d'adultes de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13885 MARSEILLE Cedex 05 - Tél 91 38 65 78.

• Le D.U. parisien est ouvert aux médecins et étudiants français et étrangers ayant validé le 2ème cycle des études médicales. Tout autre candidat intéressé par cet enseignement peut contacter le Pr Fardeau.

La date limite de pré-inscriptions est le 15 novembre 1995.

Renseignements : Secrétariat du Pr Fardeau, Consultation Risler, CHU Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13 - Tél (1) 42.16.22.41.

CD, EH

Bulletin d'abonnement

myoline N°20 Août/Sept. 95

A.F.M.
BP 59
91002 EVRY Cedex

FLASH SCIENCES

ADHALINE ET PHÉNOTYPES

Les formes d'adhalinopathie primaire, que l'on pensait plutôt frapper les enfants européens, ne semblent pas obéir à une répartition géographique particulière. Une collaboration franco-américaine a retrouvé en effet des mutations du gène de l'adhaline chez des malades algériens et marocains. Par ailleurs, ces travaux soulèvent l'hypothèse d'une corrélation entre la nature ou le site des mutations du gène de l'adhaline et la sévérité de la maladie. Ils imposent enfin la révision des diagnostics de certaines dystrophies des ceintures.

Nature medecine, 1995, 1 (5) : 412-414 (01/05/95)

DYSTROPHIE MYOTONIQUE ET MYOTONINE KINASE

Le gène responsable de la dystrophie myotonique ou maladie de Steinert code une protéine-kinase baptisée DMK. Le marquage de cette dernière, à l'aide d'anticorps anti-DMK, a permis de la localiser principalement à la jonction neuro-musculaire, dans le muscle squelettique, le muscle cardiaque, et le cerveau, renforçant l'hypothèse selon laquelle la DMK aurait un rôle dans la communication cellulaire, entre le nerf et le muscle.

Hum Mol Genet, 1995, 4(6) : 1063-1072 (01/06/95)

MYOPATHIE MYOTUBULAIRE : PLUSIEURS LOCUS

Une équipe française a découvert un cas de myopathie myotubulaire non lié à la région Xq27-28 où avait été localisé en 1987 un gène responsable de la maladie. La myopathie myotubulaire présente donc une hétérogénéité génétique, que doit désormais prendre en compte le conseil génétique.

Am J Hum Genet, 1995, 57(1) : 120-126 (01/07/95)

AGENDA

● **Xème congrès national de la SOFMERR (Société Française de Médecine de Rééducation et de Réadaptation) , avec une séance à thèmes consacrée aux dystrophies neuro-musculaires-du 28 au 30 septembre 1995 à Nice**
Renseinements et inscriptions :
93 92 81 56

● **Journées parisiennes de Pédiatrie, avec une table ronde sur les dystrophies musculaires de l'enfant- du 7 au 8 octobre 1995 à Paris**
Renseignements et inscriptions :
(1) 46 33 91 39

● **Symposium AFM "maladies neuromusculaires et système nerveux central", le 10 novembre 1995, dans le cadre du 3ème Salon International Psychiatrie et Système Nerveux Central - du 8 au 11 novembre 1995 à Paris**
Renseignements et inscriptions au symposium AFM : (1) 69 47 28 22

L'EXPÉRIENCE "GÂTE-ARGENT"

L'AFM publie un livre retraçant toutes les étapes de l'expérience pilote Gâte-Argent à Angers (Maine-et-Loire) ainsi que les méthodes et les outils, de la conception à la réalisation, qui ont permis la construction de 10 logements adaptés pour personnes lourdement handicapées, intégrés dans un ensemble immobilier traditionnel et accompagnés d'un service à domicile.

Renseignements : -AFM (1) 69 47 29 78

AMYOTROPHIE SPINALE : UN FACTEUR MUSCULAIRE EN CAUSE

Une équipe française, en collaboration avec l'AFM, met en cause une composante musculaire dans la dégénérescence de l'unité motrice neuromusculaire caractéristique de l'amyotrophie spinale. Des expériences faites avec des systèmes de co-culture mixte neurones immatures de rat/muscle humain ont permis, avec des cellules musculaires saines de recréer des unités motrices fonctionnelles durant 1 an et demi, tandis qu'avec des cellules musculaires atteintes d'amyotrophie spinale, les unités fonctionnelles crées dégénèrent au bout d'une semaine.

Lancet, 1995, 345 : 694-695 (18/03/95)

PARUTIONS

■ La revue "Seminars in Neurology" a consacré son numéro du mois de mars 95 aux maladies neuromusculaires. Pour connaître les avancées récentes en matière de prise en charge orthopédique, nutritionnelle, respiratoire, cardiaque ou psychologique dans bon nombre de ces maladies.

Seminars in Neurology 15 (1) mars 1995 (155 pages) (Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 381 Park Avenue South, NY 10016)

■ Suite aux Journées consacrées au polyhandicap, à l'instigation des professeurs Ponsot et Dulac, en juin 1992, le CTNERHI rassemble et publie toutes les discussions. Un ouvrage de référence à l'intention de tous ceux que le polyhandicap concerne.

PONSOT G "Le polyhandicap" CTNERHI-Flash informations, Paris, 1995 (303 pages).

TELEX MYASTHÉNIE...

La commercialisation de la Prostigmine ® (Néostigmine bromure) sous forme de comprimés est arrêtée depuis Avril 1995. Cet inhibiteur des cholinestérases peut être remplacé par d'autres médicaments du même type (Mestinon®, Mytelase®).

NB : La forme injectable reste disponible.

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

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 :
Michel Fardeau - Emmanuel Héron
Marie-Christine Nolen
Maquette : Isabelle GUILLERMIN
Impression : T2B&H - Paris
Dépôt légal : Septembre 1995
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).