BULLETIN D'ABONNEMENT

❑ **Je m'abonne à Myoline pour 1 an :**
9,15 € (6 numéros)
vente au numéro : 1,83 €
Je joins mon réglement de 9,15 €
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'AFM - BP 59 - 91002 EVRY Cedex.

Myoline

AFM - BP59 - 91002 Evry Cedex
Directeur de la publication : Laurence TIENNOT HERMENT
Directeur de la rédaction : Tuy Nga BRIGNOL
Rédacteur en chef : Edwige BIARD
Maquette : Isabelle PEREIRA
Ont collaboré à ce numéro :
Annie BAROIS • Philippe BURLET
Véronica CUSIN • Françoise de BARDOT
Simone KORFF-SAUSSE
Impression : Taag - 01 65 25 40 40
Dépôt légal : Octobre 2003
I.S.S.N. : 1169-5498
Commission Paritaire : AS n° 73785

AFM
Association Française contre les Myopathies
Association reconnue d'utilité publique
1, rue de l'Internationale - BP 59
91002 Évry cedex
Téléphone : 01 69 47 28 28
Télécopie : 01 60 77 12 16
www.afm-france.org
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

FlashSciences

Double délétion : **DMD de phénotype moins sévère**

Les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne porteurs d'une double délétion présentent une expression partielle de la dystrophine dans les muscles squelettiques et un phénotype nettement moins sévère que ceux porteurs d'une délétion unique. Cette corrélation génotype-phénotype est le résultat d'une étude menée chez 250 patients atteints de dystrophies musculaires de Duchenne/Becker par une équipe égyptienne. Dix patients présentaient une double délétion détectée dans les deux « zones à risque » ou « *hot spots* » (exons 54-52 et exons 3-19) du gène de la dystrophine. Ces dix patients ont été comparés à vingt patients du même âge ayant la même durée d'évolution de la maladie mais porteurs d'une seule délétion d'un ou plusieurs exons d'une des deux « zones à risque ». Dans les deux groupes, les valeurs de l'échelle d'atteinte fonctionnelle sont corrélées à la durée de la maladie. L'atteinte fonctionnelle est significativement moins importante chez les patients porteurs d'une double délétion et leur taux de créatine kinase est significativement plus élevé. La dystrophine est totalement absente chez les patients porteurs d'une délétion unique, tandis qu'elle s'exprime partiellement chez les patients porteurs d'une double délétion.

Acta Neurologica Scandinavia, 2003, 107 : 400-404

Déficit en CPT2 : **corrélation génotype/phénotype**

Le déficit en carnitine palmytoyltransférase II (CPT2) entraîne trois phénotypes différents : une forme sévère infantile (hépatocardiomusculaire), une forme néonatale hépatocardiomusculaire associant des malformations et une dysplasie rénale, une forme musculaire de l'adolescent ou du jeune adulte avec épisodes récurrents de myolyse déclenchés par le jeûne, l'exercice prolongé, les infections fébriles. Afin de comprendre les mécanismes soutenant la différence de sévérité entre les phénotypes du déficit en CPT2, une étude du taux d'activité résiduelle de la CPT2 dans les lymphocytes et/ou fibroblastes a été réalisée. Elle a inclus 20 patients atteints de déficit en CPT2. Sept d'entre eux présentaient une forme infantile (forme hépatocardiomusculaire sévère) et 13 étaient atteints d'une forme débutant à l'âge adulte (forme musculaire modérée). La CPT2 est l'une des enzymes intervenant dans l'oxydation des acides gras à longue chaîne (AGLC) dans les mitochondries. L'oxydation des acides gras a été mesurée par la production d'H_2O à partir des acides palmitique et myristique. L'activité de CPT2 et l'oxydation des AGCL sont plus élevées dans les fibroblastes que dans les lymphocytes. L'activité résiduelle de CPT2 et l'oxydation des AGCL sont souvent moins importantes dans les formes infantiles que dans les formes adultes. Le gène CPT2 a été analysé chez 19 patients. Treize mutations différentes ont été identifiées dont 5 nouvelles. Les mutations du phénotype adulte sont constamment associées à S113L (exon 3) ou à P50H (exon 1). On pourrait donc émettre l'hypothèse que S113L et P50H auraient un effet protecteur contre la survenue d'un phénotype infantile sévère.

Human Mutation, 2003, 21 : 493-501

DMB : **un nouveau mécanisme**

Une équipe française a identifié chez deux patients non apparentés atteints de dystrophie musculaire de Becker deux mutations introniques (dans le gène codant la dystrophine) entraînant l'inclusion aberrante d'un « pseudoexon » dans le transcrit de la dystrophine. Un transcrit anormalement grand, résultant de l'insertion de 58 nucléotides entre les exons 62 et 63, a été identifié chez un des patients présentant un retard mental. L'origine de ce transcrit était une mutation dans l'intron 62. Chez l'autre patient atteint d'une forme subclinique de DMB, une mutation dans l'intron 25 a entraîné l'activation d'un pseudoexon. Celui-ci correspond à l'insertion de 95 nucléotides entre les exons 25 et 26. C'est la première fois que l'activation d'un pseudoexon est rapportée en tant que mécanisme de la DMB. Ceci montre l'intérêt d'analyser les transcrits de la dystrophine chez les patients atteints de DMB présentant un phénotype classique ou atypique sans mutations identifiées. La sévérité du phénotype de la DMB dépend de la région délétée du gène de la dystrophine. La majorité des mutations sont spécifiques aux familles et peuvent survenir sur toute la longueur du gène. Cette grande hétérogénéité explique la complexité du diagnostic moléculaire. Cinquante deux mutations ponctuelles ont été rapportées à ce jour. Les mutations non-sens sont fréquentes (21%) et les mutations liées à l'épissage de l'ARNm surviennent dans 30% des cas.

Human Mutation, 2003, 21 : 608-614

Annonce

3ème Journée Nationale **sur les MNM**

Le samedi 13 mars 2004, aura lieu la 3ème Journée Nationale sur les maladies neuromusculaires. « Douleur et souffrance physique » en sera le thème. Initiée par l'AFM, cette journée se tiendra grâce à la collaboration active des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires.

Renseignements : P. Guillaumin - AFM - Tel : 01 69 13 21 69 ; Fax : 01 69 13 21 22 ; pguillaumin@afm.genethon.fr

Parution

Médecins, patients **et lois**

Elaboré par les journaux officiels, « Les relations entre médecins et patients, les principaux textes de loi » est un ouvrage de la collection « La loi au quotidien ». Il reprend l'essentiel de la législation sur : l'accès aux soins, l'information et le respect des droits des malades, l'éthique et le secret professionnel, l'accès à l'assurance et l'indemnisation et la responsabilité médicale.

La loi au quotidien : « Les relations entre médecins et patients, les principaux textes de loi », les journaux officiels, édition octobre 2002, parution 2003, 164p. Prix : 5,95 Euros.

Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine : Myoline, Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires, AFM BP59 91002 Evry Cedex

Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires

Myoline

Savoir & Comprendre

Août/Septembre 2003

N° 68

Éditorial

Cent cinquante participants environ étaient rassemblés les 9 et 10 octobre derniers, à Caen, pour les premières journées annuelles de la Société Française de Myologie présidées par le Pr Michel Fardeau. En plus des sessions concernant les domaines fondamental et clinique, l'accent a été mis sur l'éthique. En effet, le Pr fardeau a ouvert ces journées par une conférence intitulée «L'éthique en Myologie», traduisant ainsi son désir de voir cette société savante s'enrichir des apports d'autres disciplines.
«Cette société doit s'investir pour approfondir ses relations avec «l'autre souffrant», ne jamais oublier que cet autre est une personne au même titre que soi-même» a-t-il conclu.
La création de la Société Française de Myologie traduit l'émergence, ces dernières années, d'une nouvelle discipline médicale, la Myologie. En juillet 2003, cette société comptait 207 membres titulaires (192 Français, 8 Belges, 5 Suisses et 2 Italiens). Elle représente un lien entre tous les acteurs des différents domaines concernant le muscle et ses pathologies (recherche, biologie moléculaire, biophysique, clinique, sciences humaines...). Les prochaines journées se tiendront en octobre 2004 à Saint-Etienne

■ EB

Amyotrophies spinales : évolution clinique des patients pris en charge

La prise en charge respiratoire et orthopédique des patients atteints d'amyotrophies spinales a modifié l'histoire naturelle de cette maladie. Pour la première fois, une étude multicentrique nationale a permis de décrire l'évolution de l'amyotrophie spinale chez les patients bénéficiant d'une prise en charge respiratoire et orthopédique et de définir des critères précis cliniques et paracliniques pour les essais thérapeutiques.

Initiée par le réseau de recherche clinique national sur les amyotrophies spinales, une étude longitudinale, prospective et multicentrique a été menée dans dix services hospitaliers (Paris, Lille, Nancy, Lyon, Nice, Marseille et Pau). Cette étude avait un double objectif d'une part, décrire l'histoire naturelle actuelle de l'amyotrophie spinale (ASI) à partir de patients bénéficiant d'une prise en charge respiratoire et orthopédique et d'autre part, déterminer des critères précis, cliniques et paracliniques, caractérisant l'évolution de la maladie et permettant d'évaluer l'efficacité d'éventuelles thérapeutiques.

Cinq caractéristiques étudiées

Les 203 patients (110 de sexe masculin et 93 de sexe féminin) inclus ont été examinés dans les différents centres du réseau au cours des années 1997 et 1998 (même si le diagnostic était antérieur). Le diagnostic d'amyotrophie spinale a été confirmé par biologie moléculaire. Parmi les patients recrutés, 15 n'ont jamais tenu leur tête (type I), 37 ont tenu leur tête mais ne se sont jamais assis (type Ibis), 117 se sont tenus assis mais n'ont jamais marché (type II) et 34 ont marché (type III). Pour chaque patient, un médecin d'un même centre a rempli deux questionnaires standardisés, l'un lors de l'inclusion et l'autre deux ans plus tard. Les fonctions motrices (FM), les résultats de l'examen moteur (EM), les activités quotidiennes (A), les paralysies respiratoires (PR), la capacité vitale (CV) en position couchée (CV forcée observée/capacité théorique ou CVF/CT) ont été étudiées afin d'évaluer par des scores individuels ces cinq caractéristiques. Cent soixante et onze patients ont pu être suivis pendant deux ans (22 étant décédés avant la fin de cette période).

Cinq indices analysés

Des indices moyens (somme des scores individuels divisée par le nombre de patients suivis) ont été calculés pour chaque caractéristique : indices de fonctions motrices (IFM), d'examen moteur (IEM), d'activités (IA), de paralysies respiratoires (IPR) et de capacité vitale forcée (ICVF). Sur 15 enfants de type I, seuls 3 (trachéotomisés avant leur entrée dans l'étude) ont pu être suivis pendant deux ans (12 étant décédés). Leurs indices sont restés stables (IFM égal à 0 et IPR égal au maximum à 3). Sur 156 patients de types Ibis, II et III, 10 décès ont été observés. L'analyse statistique des indices initiaux et finaux concernant les 146 patients, effectivement suivis pendant deux ans, montre une aggravation significative pour l'ensemble des patients et pour les 5 indices. L'IFM, l'IEM, l'IA et l'ICVF ont diminué respectivement de 20%, 12%, 8% et 10%. A noter que pour l'IEM, la différence entre les deux examens, initial et final, est significative quel que soit le groupe d'âge ou le type considéré.

Des critères d'évaluation définis

Les résultats de cette étude permettent de définir des critères d'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques. L'IEM (indice d'examen moteur) pourrait être le critère principal dans les protocoles des essais concernant les types Ibis, II et III, les autres indices étant des critères complémentaires. Pour les types I, le critère d'efficacité ne pourrait être que le temps de survie.

■ **Pr Annie BAROIS**
Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Sommaire

1 — *Amyotrophies spinales :* **évolution clinique des patients pris en charge**
2 — *Grands-parents* **et maladie génétique**
2 — *Amyotrophies spinales :* **rôle de *SMN2* dans le phénotype**
2-3 — *Les malades s'interrogent sur...* **le diagnostic préimplantatoire**
3 — *Arthrodèse scapulo-thoracique :* **gain fonctionnel chez des patients FSH**
4 — *Flash Sciences*
Annonce
Parution
En encart :
Fiche technique «La myasthénie»

AFM
Association Française contre les Myopathies

Reproduction sans but lucratif autorisée en mentionnant l'origine : Myoline, Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires, AFM BP59 91002 Evry Cedex

Amyotrophies spinales : rôle de *SMN2* dans le phénotype

La base moléculaire est la même dans les différentes formes d'ASI qui sont, en règle générale, liées au locus 5q13. Cette région chromosomique contenant le gène *SMN* est dupliquée en miroir : *SMN1* se situe dans sa partie télomérique alors que *SMN2* est localisé dans sa partie centromérique. Bien que *SMN1* et *SMN2* aient une homologie de séquence très élevée, *SMN1* produit en majorité un transcrit complet alors que le transcrit majoritaire de *SMN2* ne contient pas d'exon 7. *SMN1* est absent chez 98% des patients atteints d'amyotrophie spinale. Le diagnostic moléculaire est basé sur la recherche de la délétion homozygote de l'exon 7 de *SMN1*.

La perte de *SMN1* dans les allèles est due soit à une délétion complète de *SMN1* (pouvant, parfois, emporter aussi *SMN2*), soit à une conversion génique augmentant ainsi le nombre de *SMN2*. Ces mécanismes moléculaires surviennent *de novo* dans environ 2% des cas. Par ailleurs, des mutations retrouvées, pour la plupart, dans les exons 3, 6, et 7 de *SMN1* peuvent être en cause. Ainsi les patients dits hétérozygotes composites sont porteurs d'une délétion de *SMN1* sur un chromosome et d'une mutation sur la seule copie *SMN1* présente sur l'autre chromosome. Ce statut peut toucher toutes les formes d'amyotrophie spinale.

Si le rôle de *SMN1* est primordial et si la base moléculaire est la même dans toutes les formes d'amyotrophie spinale, le nombre de copies de *SMN2* a un rôle important dans la détermination de la corrélation génotype/phénotype. *SMN2*, malgré l'épissage de l'exon 7, peut produire une fraction minoritaire de transcrit complet. Les souris-modèles privées de *SMN1* et porteuses de plusieurs copies de *SMN2* développent une forme plus tardive et moins grave de la maladie assimilée à un type III. Chez l'homme, la corrélation entre le nombre de copies *SMN2* et les différents types d'amyotrophie spinale est évidente, mais elle n'est valable que pour les types extrêmes, une copie *SMN2* correspondant à un phénotype de type I et quatre copies à un phénotype de type III voire IV. Une étude a mis en évidence que 81% des patients présentant quatre copies *SMN2* sont atteints d'une amyotrophie spinale de type III. Cette même étude a montré que 91% des patients ayant deux copies *SMN2* et 54% de ceux ayant trois copies *SMN2* étaient atteints d'une forme de type II. De plus, cette corrélation est soumise à des exceptions, par exemple chez les hétérozygotes composites, les mutations ponctuelles peuvent affecter la fonctionnalité de la protéine. Il est probable que d'autres éléments (facteurs d'épissage, certaines protéines…) soient impliqués dans l'expression du phénotype.

Dr. Véronica CUSIN
Centre de génétique
Hôpital d'enfants du bocage, CHU de Dijon

Grands-parents et maladie génétique

Les grands-parents peuvent offrir des ressources inexplorées dans la prise en charge des enfants atteints de maladie génétique. Jugés parfois « trop envahissants » ou « trop en retrait », ils sont souvent mis à distance par les équipes soignantes. Cette attitude visant à protéger des parents menacés dans leur autonomie mérite d'être reconsidérée. Il s'agit de reconnaître le rôle des grands-parents et d'en appréhender les aspects positifs.

La maladie génétique met au jour des logiques de la filiation. La chaîne de la transmission est toujours à double sens, ascendante et descendante, car « chaque fois qu'un enfant naît, naissent en même temps des grands-parents ». Les grands-parents se situent en amont de la transmission s'effectuant entre les parents et leur enfant. Mais, ils sont aussi activement pris dans le questionnement sur l'origine de la maladie qui remonte le cours des générations. Les parents éprouvent souvent de grandes résistances à annoncer la maladie à leurs propres parents, car c'est leur faire violence, aveu ou accusation, que de leur annoncer une maladie évoquant toujours une idée d'hérédité. La maladie organique vient accentuer la part de la filiation biologique. Elle objective la transmission biologique dans le corps handicapé de l'enfant et met l'accent sur les « liens du sang ».

Du rôle des grands parents

Les grands-parents d'aujourd'hui sont jeunes dynamiques, souvent très présents. Compte tenu des bouleversements du modèle familial, ils assurent au sein de la famille un rôle à redéfinir. Le handicap accentue le lien grand-parental et en montre les bénéfices tant dans la vie pratique que dans la vie affective. Cependant, l'accentuation de ce lien peut jouer dans un sens négatif, les grands-parents pouvant alors être soit « rejetants » (par rapport à la transmission de la maladie), soit « omniprésents et intrusifs » (satisfaction excessive des exigences et frein à l'autonomie de l'enfant malade).

Actuellement, on reconnaît de plus en plus le rôle des grands-parents dans sa dimension positive. La perception que les professionnels de santé peuvent avoir de leur présence « débordante » ou « insuffisante » est souvent liée à une approche centrée uniquement sur la pathologie et les traumatismes engendrés.

Une nouvelle approche

Ne faudrait-il pas aussi nous intéresser à la famille comme à un organisme vivant où chaque cellule dépend des autres et agit sur les autres ? Il s'agirait alors de considérer les ressources que les grands-parents peuvent, lorsque cela leur est possible, offrir dans la prise en charge des enfants malades. Le soutien qu'ils représentent tant pour l'enfant malade que pour ses parents, ainsi que leur participation active à la vie quotidienne contribuent à prévenir des situations familiales de surcharge.

Simone KORFF-SAUSSE
Psychanaliste, Maître de conférence, Université Paris VII
Françoise de BARBOT
Psychologue

Les malades s'interrogen

Grâce au développement des techniques de biologie moléculaire permettant une analyse génétique sur une seule cellule, le diagnostic préimplantatoire (DPI) est possible. Il a d'abord été proposé pour des pathologies liées à des mutations récurrentes, telles que la mucoviscidose et l'amyotrophie spinale. Aujourd'hui, les centres de DPI travaillent à la mise au point de nouveaux tests et essaient de développer des DPI pour des maladies plus rares.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est une technique de diagnostic très précoce réalisée sur un embryon de trois jours. Il s'effectue à partir d'une ou deux cellule(s) prélevée(s) sur des embryons issus de la fécondation *in vitro*. Seuls sont transférés les embryons sains évitant ainsi le traumatisme de l'interruption médicale de grossesse (IMG), pouvant être consécutive au diagnostic prénatal (DPN).

UN DÉPISTAGE RÉGI PAR LA LOI

En France, le diagnostic préimplantatoire (DPI) est régi par la loi 94-654 du 29 juillet 1994 (Art. L.162-17). Selon la loi, le DPI apparaît légitime pour « … une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » et ne peut être réalisé que si « … a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents, l'anomalie… ». Ses modalités d'application ont été définies par le décret n°98-216 du 24 mars 1998. Seules quelques équipes spécialisées sont légalement habilitées à le pratiquer.

Bulletin d'information médicale sur les maladies neuromusculaires
Myoline
Août/Septembre 2003
N° 68
Savoir & Comprendre

AFM
BP 59
91002 EVRY Cedex

Bulletin d'abonnement

Arthrodèse scapulo-thoracique : gain fonctionnel chez des patients FSH

Une amélioration fonctionnelle des mouvements de l'épaule, de 25° en abduction et de 29° en élévation antérieure, a été observée après arthrodèse scapulo-thoracique chez des patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH). La majorité des patients rapportent une amélioration des activités quotidiennes telles que s'habiller, se brosser les cheveux et manger. Résultats d'une étude incluant 49 arthrodèses effectuées chez 33 patients.

Chez les patients atteints de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH), l'atteinte des muscles fixateurs de l'omoplate entraîne un décollement de l'omoplate du plan thoracique avec diminution de l'amplitude et de la force de l'abduction et de l'élévation antérieure du bras. Une amélioration fonctionnelle peut être obtenue après arthrodèse scapulo-thoracique (AST) chez ces patients. Une étude rétrospective incluant 33 patients atteints de FSH ayant subi une AST, entre 1974 et 1977, a été réalisée. Les âges moyens au moment du diagnostic et au moment de la chirurgie étaient respectivement de 20 ans (10-35 ans) et de 27,9 ans (16-56 ans). Une intervention bilatérale avait été pratiquée chez seize patients (cinq femmes et onze hommes), l'intervalle moyen entre les deux AST étant de 21 mois (7-59 mois). Chez les autres patients, seule une intervention unilatérale avait été effectuée. Deux patients (AST bilatérale) ayant été perdus de vue, l'analyse a porté sur 47 AST réalisées chez 31 patients (12 femmes et 19 hommes). La technique chirurgicale décrite par Letournel et coll. avait été utilisée pour tous les patients, l'intervention étant réalisée par deux chirurgiens. Le suivi post-opératoire des patients a été de 102 mois en moyenne.

Une technique bien maîtrisée

L'AST selon la technique de Lourdel et coll. consiste à solidariser les 4è, 5è et 6è côtes à l'omoplate. Les côtes sont solidarisées principalement au bord vertébral de l'omoplate. La position dans laquelle l'omoplate est fixée contrôle directement les résultats fonctionnels et esthétiques. A l'origine, les patients étaient plâtrés pendant trois mois après l'intervention. A partir de 1982, le plâtre a été remplacé par le port d'un bandage maintenant le coude contre le corps pendant deux mois et l'utilisation d'une écharpe durant un mois supplémentaire. Des exercices isométriques ont été pratiqués immédiatement en post-opératoire et pendant les deux mois d'immobilisation. Des mouvements pendulaires puis des exercices dynamiques ont été respectivement pratiqués durant les 3è et 4è mois après l'arthrodèse.

Des résultats concluants

Selon les résultats de cette étude, Le gain fonctionnel post-opératoire a été en moyenne de 25° en abduction et de 29° en élévation antérieure du bras, sans diminution notable avec le temps (hormis chez 3 patients atteints d'une forme sévère). Après l'intervention, les activités quotidiennes (habillage, brossage des cheveux, alimentation…) sont améliorées chez 29 patients. Vingt et un notent une amélioration de la force musculaire lors du port de charges lourdes. L'endurance est nettement améliorée chez 25 patients.

L'AST apparaît indiquée à tous les âges chez les patients atteints de FSH ayant une incapacité fonctionnelle ou une déformation. Cette chirurgie n'est pas indiquée chez les patients présentant une forme sévère si la manœuvre décrite par Horwitz et Toscantins (abduction active alors que l'examinateur maintient l'omoplate contre le thorax) est négative. La technique de Letournel et coll. apporte des résultats cliniques satisfaisants dans plus de 90% des cas. Elle assure une grande surface de contact entre les côtes et l'omoplate. L'utilisation simultanée de plaques et de vis fournit une meilleure stabilité immédiate, favorise la fusion osseuse et permet une récupération relativement rapide. Aucun effet sur la fonction respiratoire n'a été observé. Des complications ont été rapportées : épanchement pleural (4 patients), atélectasie (1), fracture bilatérale de l'omoplate (1), fracture des 5è et 6è côtes (1), complications neurologiques spontanément réversibles (2).

Clinical Orthopaedics and Related Reasearch, 2003, 409 : 106-113

gent sur... le diagnostic préimplantatoire

Une consultation de conseil génétique dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal est un préalable pour accéder au DPI. Celui-ci peut concerner des couples associant un problème de stérilité et un risque génétique ou des couples féconds ayant un risque génétique et ne souhaitant pas être confrontés à une IMG après DPN. Compte tenu des aléas de la fécondation in vitro et des impératifs du diagnostic sur cellules uniques (restant très délicat), le DPI ne peut pas être une alternative au DPN pour ces couples.

■ UNE PRATIQUE SEMÉE D'EMBÛCHES

Le DPI est réalisé dans trois centres agréés travaillant en collaboration : Paris (hôpitaux Necker et Antoine Béclère), Strasbourg (CHU de Schiltigheim) et Montpellier (hôpital A. de Villeneuve). Il consiste en l'analyse génétique d'un ou deux blastomères prélevés sur l'embryon au troisième jour après fécondation *in vitro*. La principale difficulté du DPI moléculaire vient de la très petite quantité d'ADN nucléaire disponible. Lors d'une PCR classique, l'équivalent de vingt mille cellules est utilisé en moyenne alors que pour le DPI, seules une à deux cellules par embryon sont disponibles. De ce fait, la présence d'un noyau en dégénérescence ou son absence peuvent rendre le DPI impossible. Un embryon mosaïque peut même entraîner un diagnostic erroné. Le délai d'obtention des résultats est de 24 heures. Seuls les embryons non atteints seront replacés dans l'utérus de la mère au quatrième jour post-fécondation. Les tests génétiques actuellement disponibles relatifs aux maladies neuromusculaires concernent l'amyotrophie spinale, la dystrophie musculaire de Duchenne et la dystrophie myotonique de Steinert. Chaque cas est un cas particulier, il est impossible de généraliser les procédures et la réalisation d'un DPI pour une mutation donnée ne rend pas plus facile ou plus rapide la mise au point d'un test pour une autre mutation (fût-elle sur le même gène). Aujourd'hui, l'objectif est de développer des tests de plus en plus fiables et de répondre à un nombre croissant de demandes.

En règle générale, après le DPI, deux à trois embryons sont implantés. Le taux d'obtention d'une grossesse par FIV est de 20% (voire 25%) sachant qu'en cas de réussite, il existe un risque de grossesse multiple d'environ 25%.

■ UN DPN DE CONFIRMATION

Face au risque potentiel d'erreur lié aux difficultés du dépistage préimplantatoire, un DPN de confirmation (amniocentèse tardive comportant un risque faible pour le fœtus) est systématiquement conseillé au cours de la grossesse. Pour les pathologies récessives liées au chromosome X, un diagnostic de sexe (détection de séquences du chromosome Y dans le sang maternel à la huitième semaine de grossesse) est recommandé. Un DPN ne sera proposé que si le fœtus est de sexe masculin.

■ **Dr Philippe BURLET**
Laboratoire de DPI, Département de génétique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris