

UNITÉ DE RECHERCHES EN GÉNÉTIQUE ET PATHOLOGIE MOLÉCULAIRES
U. 129, alliée au CNRS

*Institut de Pathologie Moléculaire
Faculté de Médecine Cochin Port-Royal*

24, rue du Faubourg Saint Jacques
75674 Paris Cedex 14
Tél. 320 12.40

Professeur Jean-Claude KAPLAN

"MISE AU POINT DU DIAGNOSTIC PRE ET POST-NATAL
DE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE (DMD)
PAR L'ETUDE DU DNA"

Programme subventionné par l'A.M.F.

COMPTE-RENDU D'ACTIVITE POUR L'ANNEE 1984

Nous avons poursuivi l'étude commencée en 1983 consistant à collecter des échantillons de sang prélevés dans des familles avec myopathie de Duchenne ou de Becker, et à en analyser le DNA à l'aide de sondes polymorphes "proches" du locus DMD.

50 familles supplémentaires ont été prélevées, et le DNA a été préparé selon une technique simplifiée, mise au point par J.L. MANDEL, à partir du sang total sans séparation préalable des leucocytes. Environ 200 échantillons ont été préparés.

La validation des sondes disponibles a été effectuée par la méthode de Southern. Les polymorphismes de restriction ont été étudiés à l'aide des premières sondes RC8 et L1.28, et au fur et à mesure de leur disponibilité, à l'aide des sondes 754, C7 et OTC.

Les résultats obtenus confirment les données des laboratoires d'où ces sondes proviennent (RC8 : K. DAVIES et R. WILLIAMSON, Londres ; L1.28 : P. PEARSON, Leiden ; C7 : J.L. MANDEL, Strasbourg ; 754 : P. PEARSON, Leiden ; OTC : K. DAVIES et R. WILLIAMSON, Londres) en ce qui concerne la fréquence des allèles et l'informativité chez les femmes. Bien qu'un certain nombre de recombinaisons aient été observées, une mesure précise de la distance génétique (par la méthode des lod scores) entre les marqueurs et le locus DMD lui-même n'a cependant pas pu être obtenue, en raison du nombre insuffisant de méioses informatives. Cette étude doit être poursuivie en 1985, afin d'étayer les valeurs annoncées par les laboratoires ayant isolé les sondes (en effet, les lod scores sont cumulables ce qui permet une collaboration internationale).

De très utiles mises au point techniques ont permis d'améliorer la qualité des images obtenues, de diminuer la quantité de DNA nécessaire, de simplifier et de standardiser les différentes étapes de la méthode de Southern.

Néanmoins la méthode reste très empirique et n'est jamais à l'abri des aléas expérimentaux.

D'autre part, les données ont été informatisées (système Apple II, avec disque dur Profile). Cependant ce système micro-informatique, bien qu'utilisant le langage Pascal, ne s'est pas révélé compatible avec le système IBM-PC pour lequel le programme LINKAGE (J.M. LALOUEL, et M. LATHROP), très utiles par les calculs du risque, a été conçu, ceci malgré les efforts des concepteurs du programme LINKAGE qui nous ont aidés.

On ne sait pas encore si les sondes utilisées jusqu'à présent sont suffisamment proches pour permettre une utilisation diagnostique fiable en pré-natal ou chez les conductrices.

Si de meilleures sondes, c'est à dire à la fois plus proches et très informatives, s'avèrent utilisables à ces fins diagnostiques, notre laboratoire sera parfaitement en mesure de remplir sa mission en effectuant les analyses de DNA nécessaires.

Une pareille échéance est difficile à fixer mais pourrait intervenir dès l'année 1985.

Il apparait indispensable de poursuivre les efforts de recensement et de collecte des familles afin de pouvoir connaître dans chaque cas les polymorphismes informatifs avant toute grossesse.

Le crédit alloué par l'AMF a été utilisé pour l'achat d'un disque dur Profile de 5 méga octets (coût 18 000F) et pour subvenir à l'achat d'enzymes de restriction, d'isotopes radioactifs, d'agarose et de réactifs consommables.



Professeur J.C. KAPLAN