

4^e colloque sur les maladies neuromusculaires (Montpellier, 24-28 juin 1991)

Le 4^e Colloque national sur les maladies neuromusculaires, organisé par l'Association française contre les myopathies, s'est tenu à Montpellier du 24 au 28 juin 1991. Il était placé sous la présidence d'honneur du professeur Jean-Claude Dreyfus, un des pionniers de la pathologie moléculaire en France et dans le monde, et qui a joué depuis quarante ans un rôle considérable pour le développement des recherches sur les myopathies. Avec plus de 800 participants, 400 affiches sur panneaux et 60 conférences des meilleurs scientifiques nationaux et internationaux, ce colloque a constitué un événement scientifique de premier plan. Il n'est pas question de dresser ici un tableau exhaustif des travaux qui ont été présentés, mais simplement de dégager les lignes de force et les tendances qui ont caractérisé ce colloque.

• Avancées majeures des techniques de cartographie du génome

Il y a indéniablement eu un tournant, celui de progrès très importants dans la localisation des gènes des maladies neuromusculaires, et ce tournant est dû à l'efficacité de certaines techniques cartographiques développées depuis peu ou en cours de développement. Cela a été très clairement exposé par D. Cohen (France) dans une conférence du « petit matin », de même que la finalité de ce laboratoire unique au monde qu'est le Généthon. Ces progrès reposent à la fois sur le clonage de grands fragments d'ADN sous forme de chromosomes artificiels de levure (*yeast artificial chromosome* ou YAC), sur la description de marqueurs polymorphiques et sur diverses applications de la *polymerase chain reaction* (PCR). Il est apparu nettement que le temps était révolu où se

déplacer de 100 à 200 kilobases sur un chromosome représentait le travail de plusieurs personnes pendant plusieurs années, et que les problèmes de manipulation de grands fragments d'ADN par électrophorèse en champ pulsé étaient bien maîtrisés de même que ceux posés par les digestions partielles. La taille des fragments clonés est de plus en plus impressionnante : A. P. Monaco (Grande-Bretagne) a ainsi rapporté la construction de banques humaines et murines dont les tailles moyennes d'insertions sont respectivement de 620 et 700 kilobases (kb) ! Les YAC se prêtent aussi à des expériences de reconstitution de grands gènes par recombinaison homologue *in vivo* et cela a été mis à profit par J. T. Den Dunnen (Pays-Bas) pour reconstituer, par étapes successives, le gène de la dystrophine, la dernière étape ayant même fait appel à une double recombinaison impliquant trois YAC. Le produit final obtenu est long de 2,3 mégabases (2 300 kb), ce qui était difficilement imaginable seulement l'an dernier. Quant à la rareté des marqueurs dans de nombreuses régions du génome, qui avait ralenti considérablement les progrès de la cartographie génétique, elle est en train d'être compensée par le recours aux microsatellites, répétitions d'un nombre variable de séquences simples, de un à quelques nucléotides (le motif le plus abondant du génome humain est (AC)_n), que l'on analyse après amplification par PCR de la région concernée. J. Weissenbach, au Généthon (France), est en train de développer ces marqueurs fortement informatifs qui seront certainement de plus en plus utilisés dans l'avenir. Bref, ce fut le triomphe des YAC et des microsatellites. Il est vraiment

apparu à ce colloque que l'on arrive maintenant à l'étape suivante, l'identification du gène dans les séquences clonées en YAC. Cela reste un problème difficile pour les années à venir, car la cartographie génétique permet rarement une localisation plus précise qu'un intervalle de 500 à 1 000 kilobases. Le groupe de J.-L. Mandel (France), en combinant l'analyse de déséquilibres de liaison à la cartographie par homozygotie, a cependant déjà réussi à obtenir une localisation plus fine du gène responsable de l'ataxie de Friedreich. Un exposé de D. Hillaire (France) a par ailleurs mis en exergue le rôle déterminant de la collecte d'un échantillonnage informatif familial pour la localisation primaire d'un gène. Les modalités d'une campagne de prélèvements ont été très clairement exposées, ce qui était indispensable car ces modalités sont encore très mal connues des équipes cliniques et scientifiques, et l'on sait que les campagnes vont se développer dans un proche futur.

• Progrès dans la localisation des gènes de diverses maladies

Les avancées technologiques précédentes ont abouti à des progrès très importants, rapportés à ce colloque, dans la localisation des gènes de diverses maladies neuromusculaires : — l'ataxie de Friedreich, pour laquelle une région de 500 kilobases du chromosome 9, comprenant deux marqueurs à moins de 1 centimorgan du gène, est maintenant clonée (J. L. Mandel, France en collaboration avec D. Schlessinger, USA) ; — l'adrénoleucodystrophie, localisée en Xq28, probablement près de gènes de pigments visuels (J. L. Mandel, France) ; — la dystrophie des ceintures locali-

sée sur le chromosome 15, après analyse de 114 *loci* polymorphes couvrant environ 40 % du génome (étude présentée par J. Beckmann, France, portant particulièrement sur les dystrophies musculaires étudiées à l'île de la Réunion par M. Fardeau et D. Hillaire) ;

— les amyotrophies spinales, pour lesquelles les travaux convergents de groupes français (J. Melki et A. Munnich) et anglo-saxons (étude multicentrique présentée par K. Davies) ont permis, par des approches différentes, de conclure à la localisation des trois formes de la maladie (types I, II et III) dans la même région du chromosome 5 (5q 12-13), ce qui laisse supposer l'existence de mutations différentes dans un même gène. Cela ouvre la voie au diagnostic prénatal, dont les premiers exemples ont déjà été présentés ;

— les paralysies périodiques familiales, liées à la forme adulte du canal sodium sur le chromosome 17 (B. Fontaine, France) ;

— la myopathie *central core*, dont le gène a été localisé en 19q (groupes allemand et néerlandais)

— la dystrophie myotonique de Steinert, pour laquelle une étude franco-anglo-néerlandaise conduite par C. Junien (France) a permis de décrire des nouveaux marqueurs dans la région 19q13.2, et de préciser la transmission des formes néo-natales ainsi que les conditions de diagnostic prénatal et présymptomatique ;

— la dystrophie musculaire oculopharyngée, pour laquelle une étude multicentrique est actuellement conduite en France (G. Brunet, F. Tomé) ;

— les cardiomyopathies, pour lesquelles il y a eu, pour la première fois, une séance complète dans un colloque de ce type, illustrant le début de la cardiologie génétique. Si l'implication de la chaîne lourde de la myosine cardiaque qui avait été démontrée dans deux familles l'an dernier a été confirmée dans treize autres par C. Seidman (USA), de façon un peu inattendue, les premiers résultats de l'étude multicentrique française, coordonnée par M. Komajda et K. Schwartz, ont

permis d'exclure ce gène dans au minimum 5 familles, ce qui ouvre maintenant la voie pour la recherche d'autre *loci* morbides ;

— les maladies mitochondriales, dont les mécanismes sont de moins en moins mystérieux ; l'arsenal des outils moléculaires autorisant le dépistage de divers syndromes s'est enrichi (A. Munnich, P. Lestienne, J. M. Saudubray, A. Lombes, France) et on dispose maintenant, avec certains champignons filamenteux, d'un modèle de transmission mendélienne de remaniement de l'ADN mitochondrial (L. Belcour, France).

Étant donné cette évolution très rapide, les homologues chromosomiques entre homme et souris devraient pouvoir être utilisés pour isoler des sondes murines proches des *loci* incriminés, et donc faciliter le diagnostic et le clonage des allèles anormaux chez l'homme. D'où le très grand intérêt, maintenant, des modèles murins, défendus avec conviction par J.-L. Guenet (France).

Ce que B. Barataud a exprimé en accueillant les congressistes, « les maladies génétiques sont maintenant traquées », constitue donc un des apports les plus significatifs de ce colloque.

• Qu'en est-il des dystrophies de Duchenne de Boulogne et de Becker et de la dystrophine ?

Dans environ un tiers des cas, il n'y a pas de délétions repérables du gène de la dystrophine et l'hypothèse était qu'il s'agissait de lésions minimales, voire ponctuelles, très difficiles à mettre en évidence vu la longueur du gène (2,4 mégabases). L'étude du transcrit mûr beaucoup plus court (14 kilobases) a, pour la première fois, permis de détecter un cas de ce type, peut-être dû à une mutation dans un site consensus d'épissage conduisant à la perte de l'exon 5 (L. Kunkel et M. Anderson, USA). Une étape décisive pour la compréhension de la régulation du gène et de sa maturation a été la tentative de reconstitution du gène complet et non pas de l'ADNc dans un vecteur de clonage (A. P. Monaco, Grande-Bretagne, et J. T. Den Dunnen, Pays-Bas). Ces travaux tout à fait

remarquables ont été effectués en mettant à profit l'activité recombinatoire intense de la levure, et des banques de YAC du gène de la souris et de l'homme ont été créées (voir plus haut). L'équipe hollandaise a même obtenu la quasi-totalité du gène humain d'un seul tenant, où seul manque l'exon 60. Il est donc possible d'exprimer le gène complet (et non plus seulement l'ADNc) dans des cellules receveuses, soit n'exprimant pas normalement la dystrophine (fibroblastes, par exemple), soit dans des cellules musculaires dépourvues de dystrophine (myoblastes de souris *mdx*), et nous assistons là au prélude d'une thérapie génique somatique. La première souris *mdx* transgénique, exprimant l'ADNc complet lié à un promoteur spécifique du muscle, celui de la créatine kinase, a été présentée par C. C. Lee (USA). La protéine est présente à la fois dans le cœur et les muscles squelettiques, avec cependant un aspect curieux et inexplicable « en mosaïque ». Cette prouesse permettra peut-être une thérapie génique expérimentale germinale chez la souris *mdx*. Un troisième transcrite du gène de la dystrophine a été découvert simultanément en France (J. Chelly, A. Kahn, J. C. Kaplan) et en Israël (D. Yaffe). D'une taille d'environ 6,5 kilobases, il provient de la partie distale du gène de la dystrophine et on pense qu'il posséderait un promoteur nouveau et encore non identifié situé dans un des introns distaux. Cet ARNm code pour une protéine beaucoup plus courte que les autres, de 75 à 80 kilodaltons, qui a la propriété remarquable d'être absente des muscles squelettiques alors qu'elle est exprimée ailleurs, en particulier dans le cerveau ; une des hypothèses est que cette isoforme serait impliquée dans les troubles cognitifs parfois observés chez les enfants atteints de myopathie de Duchenne. Des anticorps monoclonaux spécifiques, soit de la dystrophine, soit de la dystrophine autosomique ou *dystrophin related protein* découverte il y a deux ans, sont maintenant disponibles, et la nécessité d'utiliser une batterie d'anticorps dont on a auparavant vérifié le degré de spécificité a été

soulignée (J.-J. Léger, France). Enfin, une superbe hypothèse pour expliquer la fonction de la dystrophine a été présentée par K. Campbell (USA). Cet auteur a identifié cinq glycoprotéines formant un complexe dystrophine-glycoprotéines situé de part et d'autre de la membrane de la fibre musculaire. La dystrophine empêcherait la migration de ces glycoprotéines et, de ce fait, stabiliserait la structure de la membrane. Ces glycoprotéines sont diminuées dans le muscle de malades atteints de dystrophie de Duchenne de Boulogne, mais pas de Becker, sans que l'on sache encore pourquoi. Cela ouvre un champ nouveau, l'existence potentielle de maladies musculaires dues à des anomalies des gènes correspondants. Des résultats préliminaires très intéressants (J. Cartaud, F. Tomé, France, en collaboration avec T. Khurana, USA) suggèrent l'existence de complexes analogues à la jonction neuromusculaire de la torpille.

• Myasthénie

Une séance complète a été consacrée à la myasthénie due à l'action d'autoanticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (RACH) qui bloquent la fonction de récepteur ou accélèrent son *turn-over*. Une méthode originale a été présentée pour quantifier ce *turn-over* en évaluant la quantité d'ARN messager du récepteur dans les muscles d'animaux myasthéniques (S. Fuchs, Israël). Sur le récepteur, une région immunogénique principale, la *main immunogenic region*, a été identifiée, permettant d'étudier les sites primordiaux pour les propriétés bloquantes de divers peptides constitutifs de cette région (S.J. Tzartos, Grèce). Enfin, la stratégie utilisée pour caractériser le déterminisme des gènes prédisposant à la myasthénie a été présentée par J.-F. Bach (France), montrant que l'étude des gènes HLA est revivifiée par le recours au typage génomique après PCR. Par ailleurs, l'étude du polymorphisme du gène du RACH est maintenant possible par la mise en évidence de trois microsatellites dans le gène de la chaîne α du récepteur. Le programme en cours se propose d'étudier plus de 400 malades et

leurs familles. Ces différentes études préparent l'avènement de nouveaux traitements qui compléteront l'action des traitements immunosuppresseurs dont l'efficacité est maintenant démontrée par les essais thérapeutiques rigoureux qui ont été rapportés par P.-H. Gajdos (France).

• Moelle épinière et motoneurone

On est, peut-être, sur la voie des greffes spinales, car les résultats des expériences ayant pour but la restructuration médullaire ou neuromusculaire après des lésions expérimentales de moelle épinière se sont révélées prometteuses. En effet, les stratégies adoptées — reconstitution de circuits neuronaux centraux en dessous de la lésion (A. Privat, France), greffes de motoneurons embryonnaires (A. Kato, Suisse), pontages à l'aide de greffons de nerf périphérique (M. Peschanski et J.-C. Horvat, France) — ont mis en évidence, une fois de plus, l'étonnante plasticité de réinnervation, ce qui est encourageant pour les futures tentatives de réparation. Cependant, plusieurs équipes ont souligné l'inadéquation des modèles expérimentaux disponibles à l'étude des lésions pathologiques réelles. Une très belle méthode d'identification et de purification de motoneurons a été décrite, ce qui devrait beaucoup aider à la caractérisation de facteurs musculaires permettant la survie motoneuronale (C.-E. Henderson, France). De plus, la description de nouveaux anticorps reconnaissant le motoneurone humain (travail multicentrique présenté par J. Nedelec, France) laisse entrevoir la possibilité d'isolement de motoneurons fœtaux humains, ce qui devrait faciliter l'étude de fœtus atteints d'amyotrophie spinale et les tentatives de greffe. Des progrès importants ont par ailleurs été rapportés sur la dissection moléculaire fine des constituants de la jonction neuromusculaire (J.-L. Galzi, France, et M. Israël, France) et, dans la même séance, un exposé très complet a fait le bilan des connaissances sur le fonctionnement moléculaire et le rôle physiologique des canaux ioniques (M. Lazdunski, France).

• Horloge moléculaire du développement musculaire

Où en sont les recherches sur ce qui a constitué, depuis le début, un des thèmes centraux des recherches conduites par l'Association française contre les myopathies ? Une marche, ou plutôt une heure a été remontée à ce colloque, car les résultats portent maintenant sur les étapes de détermination et de différenciation ainsi que sur les facteurs de transcription ou facteurs myogéniques. Beaucoup d'informations sur ce sujet, et l'idée très nouvelle de hiérarchie et de cascade temporelle des niveaux d'expression des facteurs myogéniques, à la fois *ex vivo* (F. Gros, France) et *in vivo*. (M. Buckingham, France). Il y a, de toute évidence, une spécialisation au cours du développement, et la création de lignées portant les promoteurs, soit de la vimentine, soit de la desmine (M. Pinçon-Raymond et D. Paulin, France), permet maintenant de faire exprimer un ADNc, celui de la dystrophine par exemple, dans une cellule, soit avant, soit après le stade myogénique. Un nouveau marqueur précoce de la myogenèse a été décrit, la β -énolase (D. Lazar, France), et l'effet d'un facteur myogénique (le MRF4) a été démontré sur l'expression de gènes dits tardifs, comme ceux d'une sous-unité du récepteur de l'acétylcholine (C. Pinset, France) et de la chaîne lourde de la myosine IIB (R.G. Whalen, France). Aucun facteur myogénique cardiaque n'a encore été décrit, mais la démonstration d'une dissociation au cours de la croissance cardiaque entre l'expression des familles multigéniques de la myosine et de l'actine suggère une hiérarchie analogue, et la mise au point d'une méthode d'analyse de la transcription des isogènes de ces protéines dans des cœurs entiers rend maintenant possible l'étude de leur niveau de régulation *in vivo* (K. R. Boheler, K. Schwartz, France). Citons enfin le beau modèle expérimental pour l'étude des mécanismes et des facteurs contrôlant l'expression des gènes musculaires humains présenté par V. Askanas (USA) au cours d'une conférence du « petit matin », à savoir les cultures de cellules provenant de muscles humains normaux et pathologiques.

• **Nouvelles méthodes de spectroscopie RMN et d'imagerie**

L'intérêt majeur de méthodes non invasives d'aide pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des myopathies métaboliques, ainsi que leurs possibilités actuelles, ont été soulignés par P.J. Cozzone, France et A. Syrota, France. En spectroscopie RMN, c'est actuellement l'étude du noyau du phosphore (^{31}P) qui est la plus pratiquée. Près de 300 sujets ont déjà été examinés et c'est dans le domaine des hyperthermies malignes que les résultats les plus prometteurs ont été obtenus. La tomographie par émission de positons, méthode très sensible permettant de déterminer les cinétiques d'utilisation de nombreux substrats, se développe également dans le domaine des maladies neuromusculaires. L'hypothèse d'anomalies d'utilisation du glucose dans le cerveau et le cœur de sujets atteints de myotonie de Steinert a été ainsi confirmée. Dans la même séance, un exposé a concerné les nouvelles microscopies « champ proche », de principe simple et d'applications potentiellement considérables à l'étude des molécules biologiques (A. Humbert, France) : déjà une image de l'ADN à l'échelle atomique a été obtenue et on a pu suivre le phénomène de polymérisation du fibrinogène en fibrine !

• **Aspects médico-sociaux**

Le premier point important est la présence même de ce type de recherches dans un colloque comme celui-ci. Une analyse économique fine des conséquences des maladies invalidantes a fait l'objet de la conférence du « petit matin » de Mme Fardeau (France). Ont été particulièrement soulignés les aspects non marchands de la prise en charge à domicile des enfants atteints de mucoviscidose ou de myopathies, dérivés de l'étude des budgets-temps réalisée selon les méthodologies de l'INSEE, et les conséquences économiques des maladies invalidantes ont été replacées dans le cadre général du budget de la santé et de la protection sociale de notre pays. Une autre voie d'analyse des conséquences individuelles et sociales des affections myopathiques a fait l'objet de deux présentations

(A. Triomphe, France, et J.-P. Ravaud, France) mettant l'accent sur les processus qui sous-tendent la construction de l'identité d'une personne handicapée. A partir de cette analyse a été discutée la validité des critères utilisés pour définir les désavantages sociaux dans la classification internationale. Pour la première fois, enfin, une réflexion a été lancée sur la dimension sociale des stratégies possibles de prévention des maladies génétiques (S. Aymé, France).

Une démarche originale de l'Association est de s'être dotée d'un département médical dans le but essentiel de capitaliser les informations venues des familles sur la façon dont la maladie s'exprime et de susciter des attitudes consensuelles dans certaines pratiques de soins. Les souhaits des malades et de leurs familles ont été rassemblés, constituant les premiers éléments d'un livre blanc sur les maladies neuromusculaires (T.N. Willig et C. Hamon, France), et les résultats d'une enquête menée par l'Association auprès des malades concernés par une dystrophie myotonique de Steinert ont révélé des points souvent ignorés et surprenants, à savoir le bénéfice ressenti par les malades lors des soins de kinésithérapie, soins qui sont rarement préconisés par le corps médical, et la faible inquiétude du pourcentage de malades bénéficiant d'une surveillance cardiologique. La place de l'informatique dans la restitution ou l'instauration de fonctions de communication, la compensation des incapacités engendrées par la maladie invalidante par des aides techniques de conception nouvelle, et enfin l'illustration de la complexité de situations que voient les personnes touchées par les maladies neuromusculaires ont été présentées dans plusieurs affiches. Les responsables de l'Association, C. Hamon en particulier, ont de plus fait une expérimentation sociale impressionnante avec la mise en place des « services régionaux d'aide et d'information », les SRAI, qui ont pour principale fonction de rompre l'isolement des familles en les mettant en relation avec les intervenants du milieu médical, paramédical, institutionnel et social. Les

premiers résultats de ce projet, présentés par les directeurs des SRAI, font état de plus de 5 300 familles ou malades visités à leur demande une ou plusieurs fois.

Le point a été fait aussi sur les attitudes chirurgicales dans le traitement des problèmes orthopédiques de la myopathie de Duchenne et des amyotrophies spinales infantiles (résumé des Journées d'orthopédie organisées en 1990 et 1991) et sur la place de la nutrition et des complications digestives (travaux du Groupe de réflexion présentés par J. Navarro). Les conditions conduisant à une bonne tolérance et aux effets bénéfiques d'une ventilation nasale chez l'enfant ont été très clairement exposées (A. Barois, France), de même que les effets, malheureusement décevants, d'une thérapeutique préventive de ventilation nasale à domicile (résultats d'un essai multicentrique présentés par J.-C. Raphaël).

Toutes ces études traduisent, de la part de l'Association, la volonté de participer au développement de travaux et d'attitudes nouvelles, et cela mérite d'être souligné.

• **Les futures thérapies**

La très grande expérience de W. King Engel (USA) dans le traitement des affections neuromusculaires à composante immunitaire a montré l'efficacité partielle, ou même certaine, d'un certain nombre de thérapies plus ou moins conventionnelles, prednisone ou interféron α -2A, par exemple. Dans ces cas, le futur peut passer soit par l'obtention de nouvelles molécules à activité immunosuppressive sans effets secondaires, soit par le ciblage de drogues vers certaines cellules immuno-compétentes.

Les autres voies du futur ont été discutées, ainsi que leurs tout premiers résultats, dans les deux dernières sessions du colloque auxquelles assistaient les malades et leurs familles. Comment introduire un gène dans un muscle et compenser ainsi le défaut génétique ? La première session, présidée par A. Kahn (France), a été consacrée à la thérapie génique. M. Perricaudet (France) a montré les avantages des adénovirus comme

nouveau système de transfert, à savoir : facilité de production de très grandes quantités de virus recombinants ; absence de pathogénicité grave reliée à ce type de virus ; possibilité d'y insérer de très grands fragments d'ADNc (jusqu'à 30 kb) ; et, surtout, tropisme pour le muscle et infection de cellules ne se divisant pas comme les myotubes. Un très bel exemple de l'utilisation de ce type de vecteurs a été donné par P. Briand (France) sur un modèle de déficit enzymatique murin, le déficit en ornithine transcarbamylase. Un autre moyen consiste à introduire des cellules modifiées génétiquement, et les premiers résultats concernant la greffe de cellules synthétisant la DOPA dans le cerveau de modèles animaux de maladie de Parkinson semblent prometteurs (J. Mallet, France). La deuxième session, menée avec gravité, lucidité et courage par M. Fardeau (France), a concerné la thérapie cellulaire et l'essentiel de la discussion a bien évidemment con-

cerné le transfert de myoblastes, soit dans des modèles animaux, souris *mdx* (T. A. Partridge, Grande-Bretagne) et chien *Golden retriever* (V. Dubowitz, Grande-Bretagne, et M. Fardeau, France), soit chez des patients (G. Karpati, Canada, P. K. Law, USA, et J.-P. Tremblay, Canada). Les résultats apparemment positifs du groupe de P. K. Law ont été soumis à dures critiques et tous les autres participants ont insisté sur les difficultés attendues et inattendues auxquelles ils ont à faire face : problèmes immunitaires, non seulement d'histocompatibilité mais également apparition d'anticorps anti-myotubes, présence non constante de dystrophine dans les muscles greffés, amélioration inconstante de la fonction du muscle greffé, à plus long terme difficultés de cultures myoblastiques en masse, sans compter les problèmes éthiques. L'impression dominante était qu'après un recul d'environ un an, la plus grande prudence était de mise, même si certains des premiers

essais cliniques avaient été positifs. Voici donc, de façon bien incomplète, quelques idées phares de ce colloque. Quelle plus belle conclusion pourrait-on trouver que cette phrase du président du Conseil scientifique de l'Association, F. Gros, écrite il y a cinq ans : « Mieux connaître les principes de fonctionnement de nos gènes, les séquences chimiques dont ils sont faits, la manière dont ils participent au vaste programme de notre développement, à notre adaptation au milieu, c'est ouvrir de nouvelles voies à la médecine de demain. »

K. S.

Remerciements

Un colloque si riche et si multidisciplinaire ne se résume pas facilement et ce compte rendu n'aurait pu être écrit sans l'aide de J.-F. Bach, K.R. Boheler, M. Fardeau, C. Hamon, C.E. Henderson, J.-C. Kaplan, F. Leterrier, J.-L. Mandel, A. Munnich, R.G. Whalen et J. Weissenbach. Qu'ils soient tous remerciés ici.