

**CELLULES SOUCHES DU MUSCLE
ADULTE
ET
DYSTROPHIE FACIOSCAPULO
HUMERALE**

**M. Barro et D. Chenivesse
M. Kitzmann et G.Carnac**

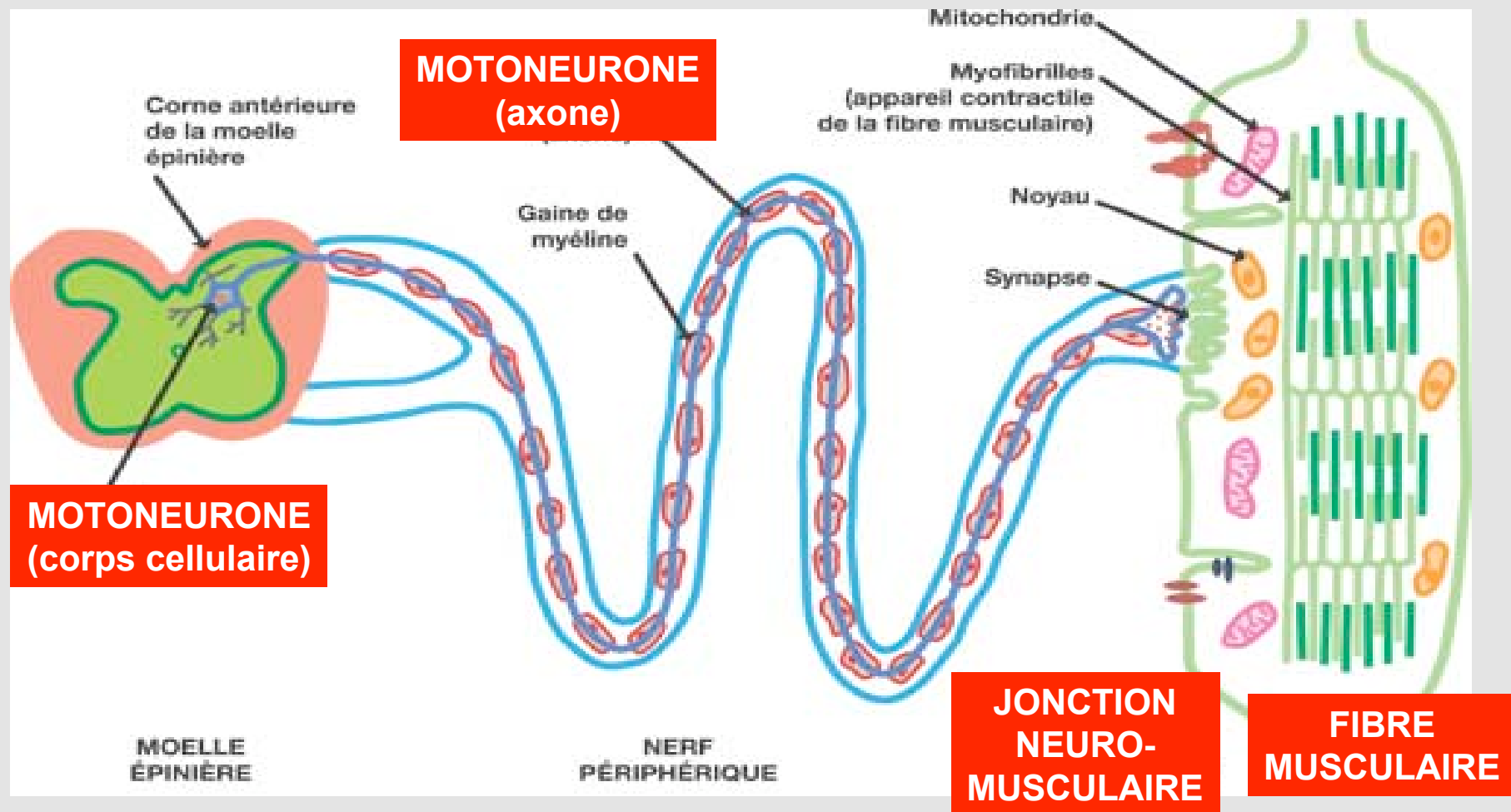
**Centre de Recherches en Biochimie Macromoléculaire
Montpellier**

LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

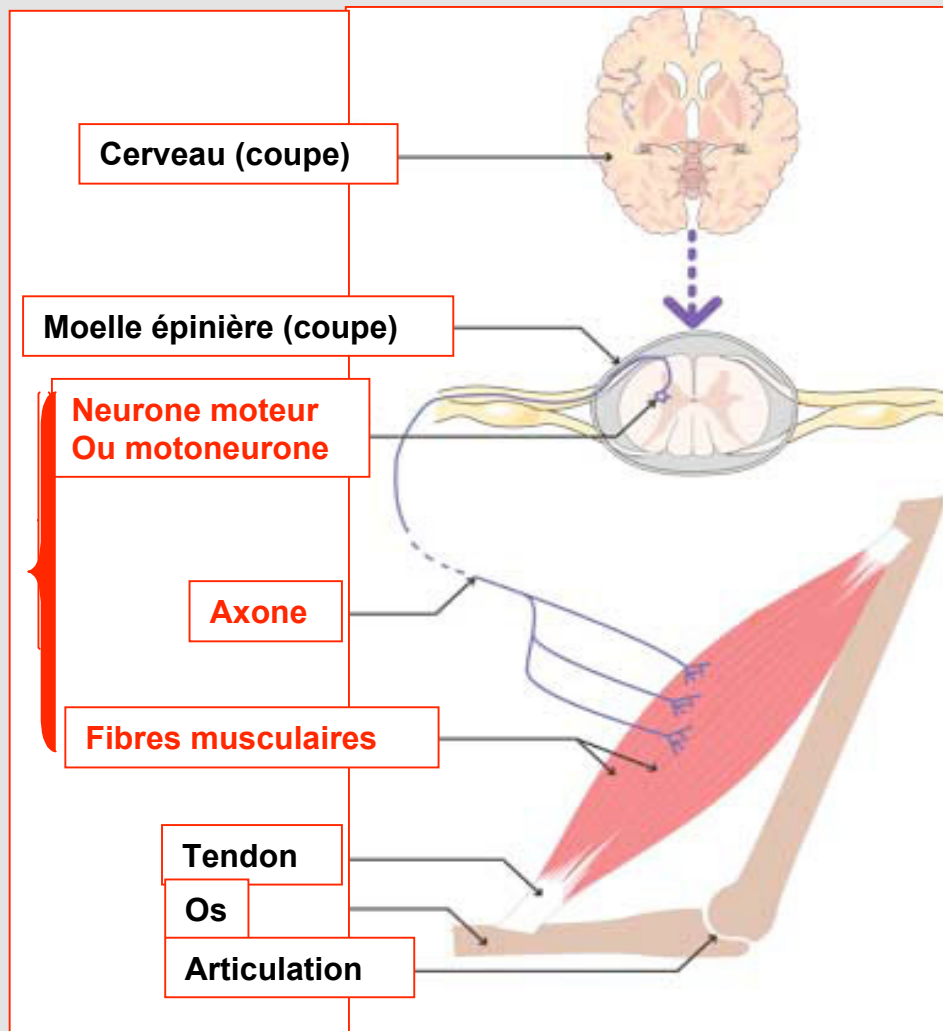
Maladies liées à des anomalies de
L' UNITE MOTRICE

L'UNITÉ MOTRICE: Du motoneurone à la fibre musculaire

Une unité motrice est formée par le corps d'une cellule nerveuse motrice (neurone moteur ou **motoneurone**) situé dans la moelle épinière, son prolongement (**axone**) qui chemine dans le nerf périphérique et l'ensemble des **fibres musculaires** que le motoneurone innerve.



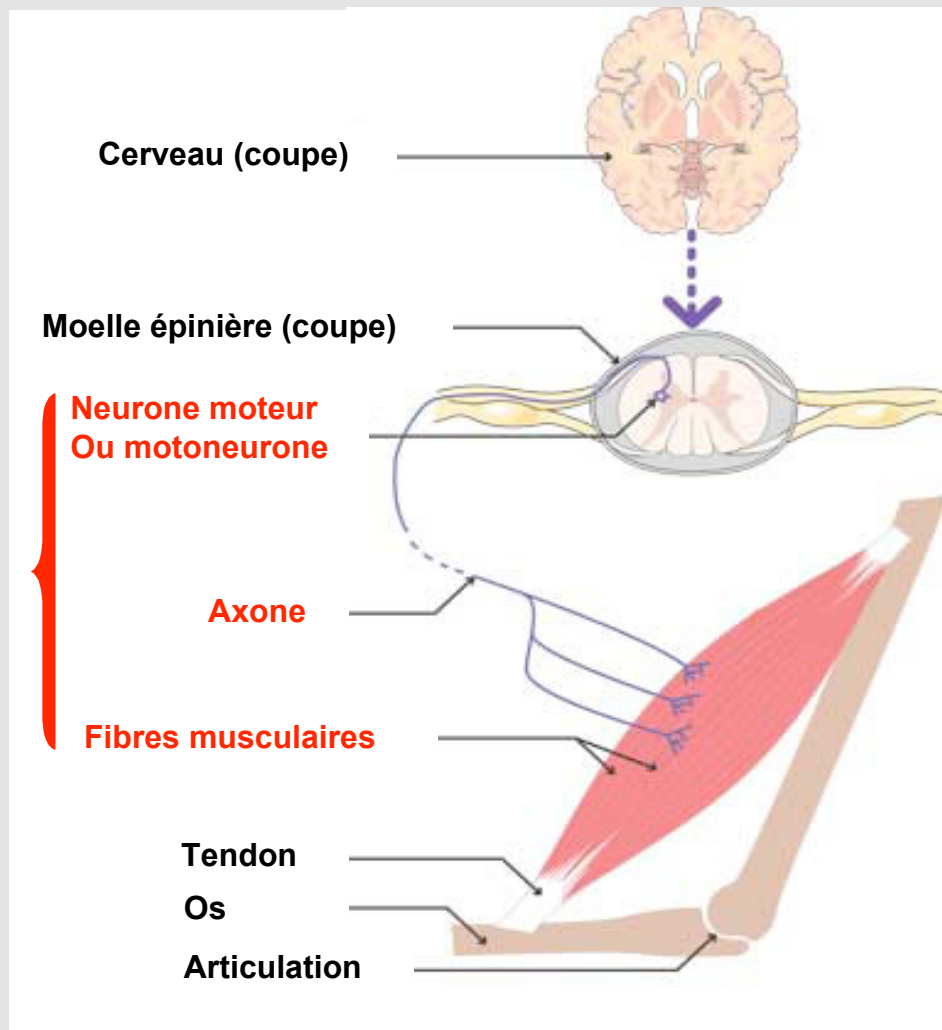
L'activité musculaire est contrôlée par le système nerveux



- Chaque motoneurone innerve plusieurs fibres musculaires qu'il active de façon synchrone.
- Chaque axone moteur se divise en un certain nombre de ramifications, chacune d'elles innervant une seule fibre musculaire.
- Ainsi au niveau du muscle biceps brachial, un motoneurone innerve en moyenne 100 fibres musculaires qu'il active de façon synchrone.

Lors d'un mouvement, le contrôle de la force de contraction est lié au nombre d'unités motrices recrutées

L'activité musculaire est contrôlée par le système nerveux




De manière générale, le nombre de fibres musculaires innervées par une unité motrice est fonction du besoin du muscle d'avoir son mouvement affiné : plus le muscle aura besoin d'un mouvement fin et moins l'unité motrice formera de **synapses** avec les fibres musculaires.

Lorsqu'on cherche à diagnostiquer la faiblesse d'un patient, on prête une attention particulière à la taille et à la forme du « potentiel d'action d'unité motrice » (« **MUAP** » en anglais : *motor unit action potential*) pour aider à trancher entre une **myopathie** et une **neuropathie**.

MALADIES NEUROMUSCULAIRES: Conclusion



Maladie du muscle ou de son innervation motrice (lien nerf/muscle)

 Atteinte de la fonction motrice
(bouger, respirer, ... : tout ce qui se fait avec des muscles).

Certaines maladies neuromusculaires sont d'une extrême gravité,
d'autres permettent une vie quasi-normale.

MALADIE NEUROMUSCULAIRE

Elle peut être:

↳ PRIMITIVE:

Le plus souvent par anomalie génétique et parfois d'origine autoimmune

↳ SECONDAIRE :

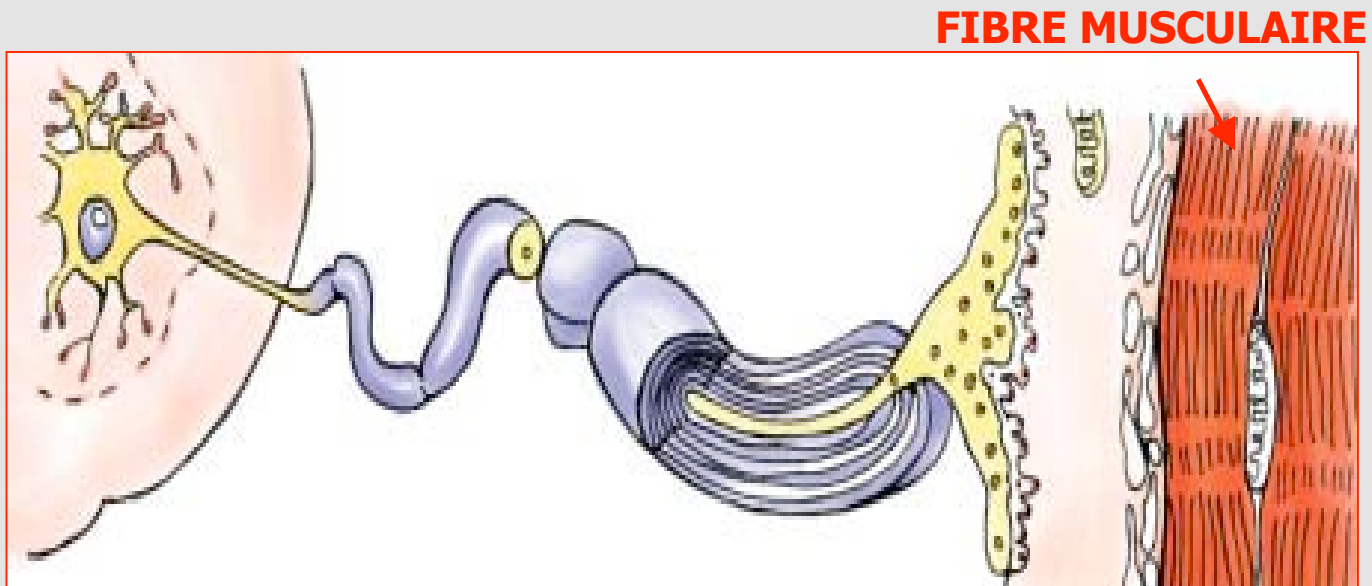
L'origine est peut être une infection bactérienne ou virale, une anomalie endocrinienne ou une substance toxique.

MALADIE NEUROMUSCULAIRE: DEFINITION

↪ Maladie liée à des anomalies de
L' UNITE MOTRICE

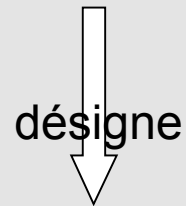
Atteignant:

- Soit directement la cellule musculaire ou myopathie



LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES

Le terme **dystrophie**, issu du grec dus : difficulté, et trophê : nourriture



Un trouble, une anomalie du développement d'un organe, dont l'origine est un mauvais fonctionnement lié à la nutrition de cet organe ou d'une autre partie de l'organisme.

Ce dysfonctionnement est associé à des lésions qui en sont le résultat.

Une dystrophie musculaire est une anomalie du développement des muscles.

Une dystrophie musculaire est progressive quand les muscles dégénèrent petit à petit.

MALADIES MUSCULAIRES:



2 grands groupes

- **Les myopathies d'origine génétique :**
 - *Les dystrophies musculaires* où, du fait d'une altération primaire des fibres musculaires, celles-ci se détruisent progressivement.
 - *Les myopathies congénitales* dues à une anomalie du développement et de la maturation des fibres pendant la période foétale
- **Les myopathies acquises surviennent sur un muscle antérieurement sain :**
 - *Les myopathies toxiques et médicamenteuses.*
 - *Les myopathies inflammatoires.*
 - *Les myopathies endocriniennes.*

MALADIES MUSCULAIRES:



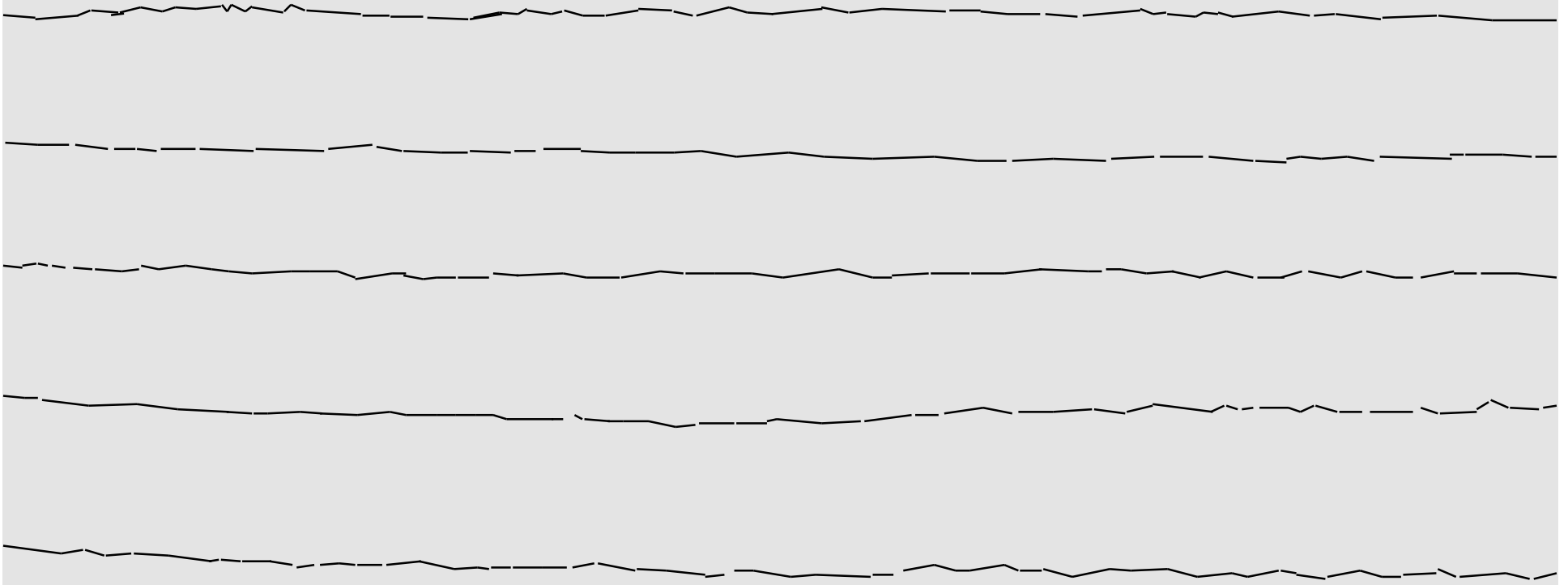
- La présence d'une clinique évocatrice
- L'élévation du **taux sérique de la créatine kinase (CK)**:

reflet de la **nécrose des fibres musculaires** mais n'a aucune spécificité. Elle peut manquer dans d'authentiques myopathies. A l'inverse une élévation modérée (2 à 3 fois la normale) chez un sujet totalement asymptomatique est rarement le reflet d'une maladie musculaire

- **L' examen électrophysiologique**
 - **EMG pathologique**

Examen EMG

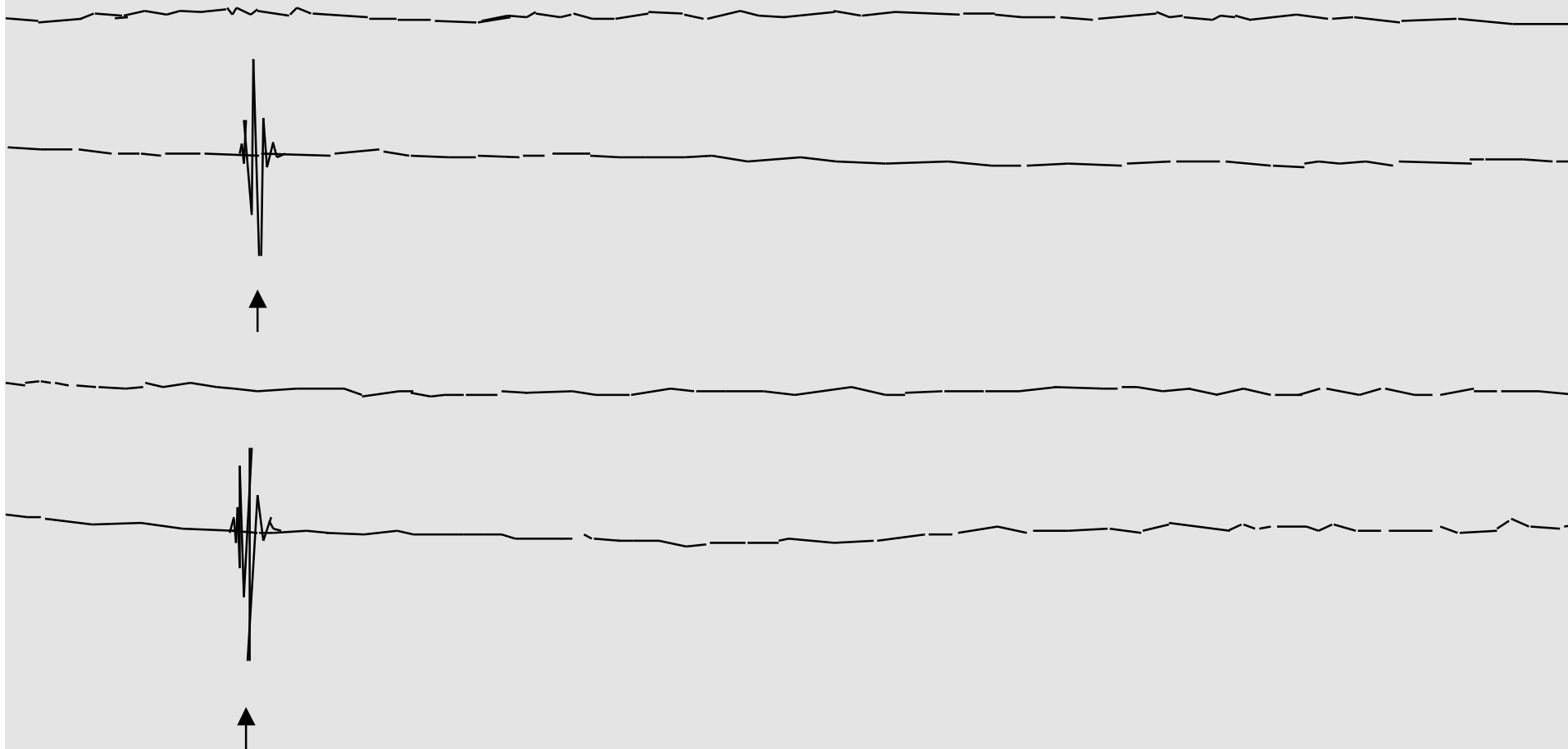
EMG normal au repos



Que se passe-t-il si l'on donne une chiquenaude
à une aiguille implantée dans un muscle normal ?

Examen EMG

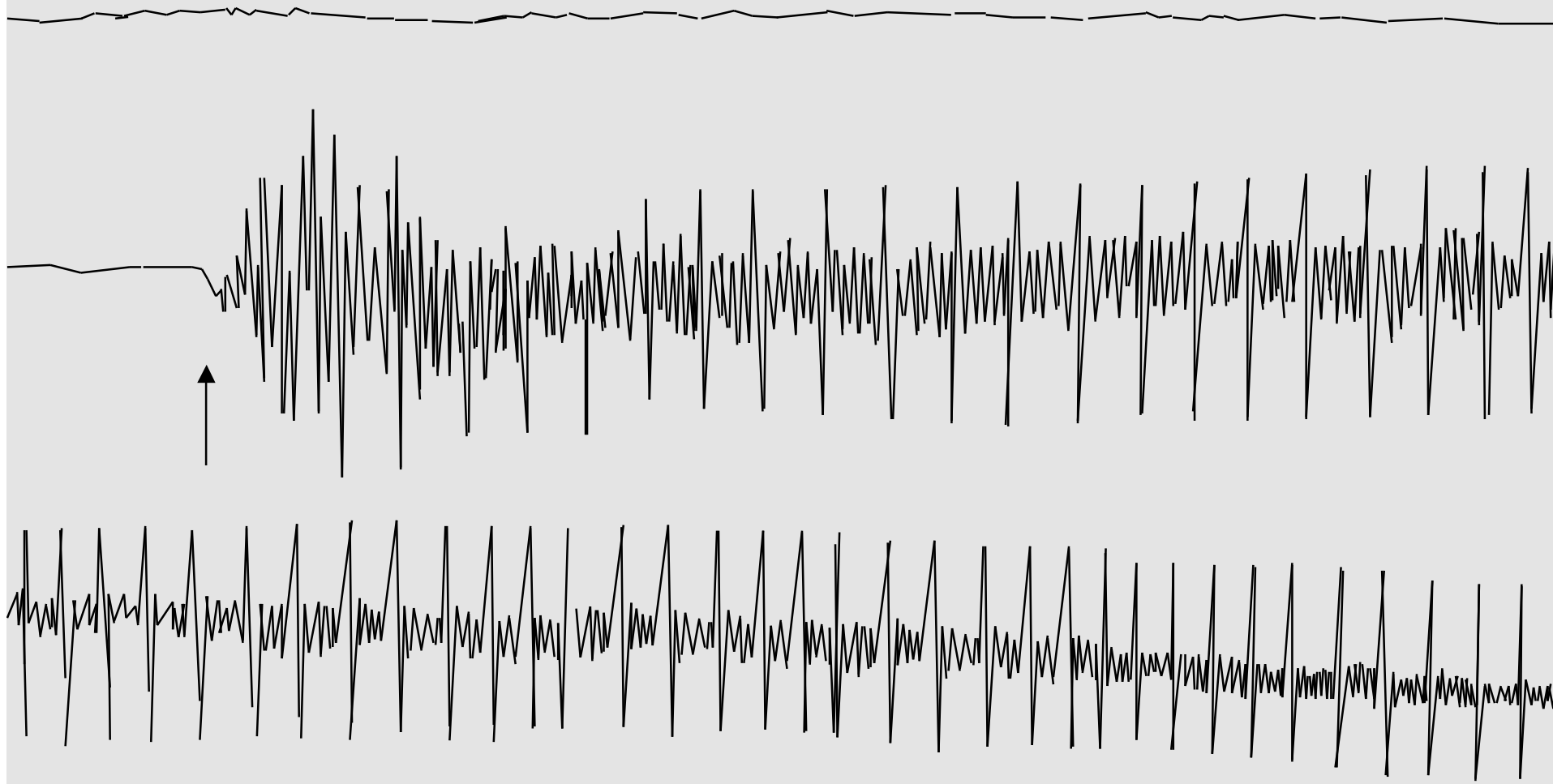
Muscle normal



Répetons cette analyse sur le muscle d'une personne souffrant d'une dystrophie

Examen EMG

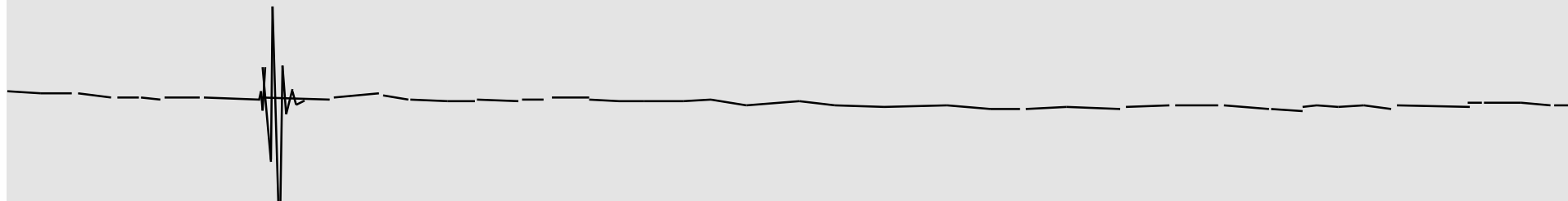
Muscle myotonique



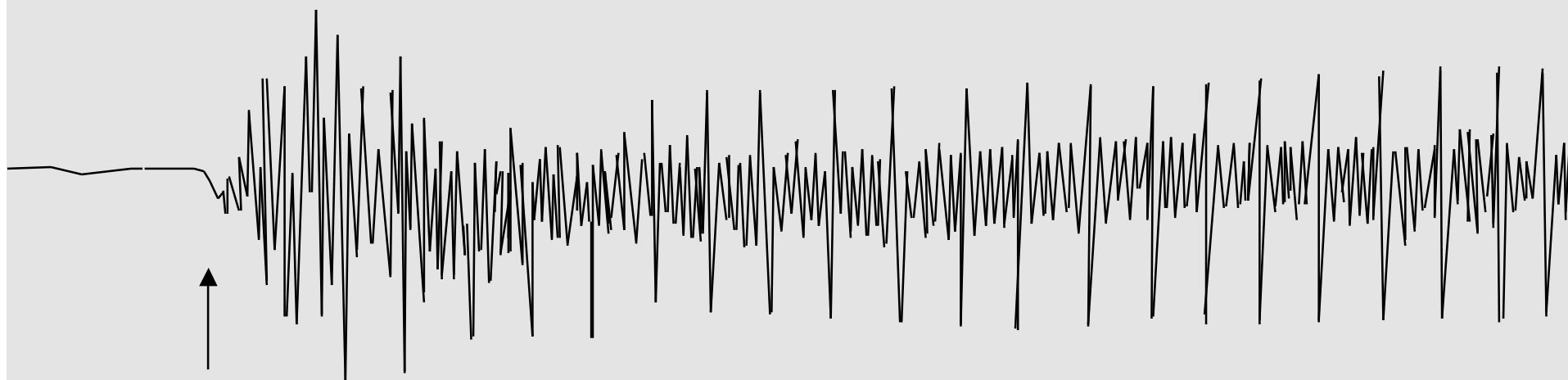
Analysons un muscle normal et un muscle souffrant d'une dystrophie de Steinert.

Examen EMG

Muscle normal

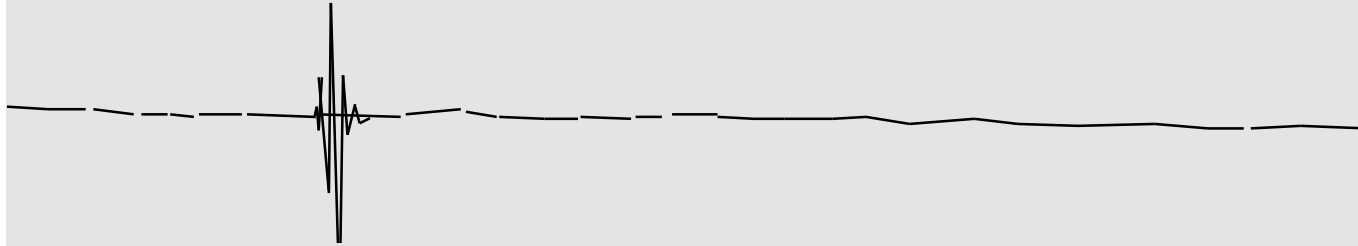


Muscle myotonique

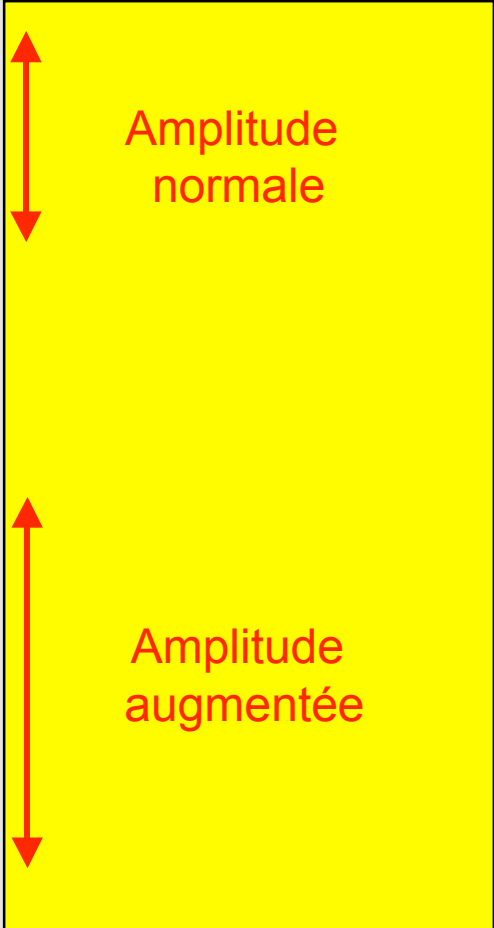


Examen EMG

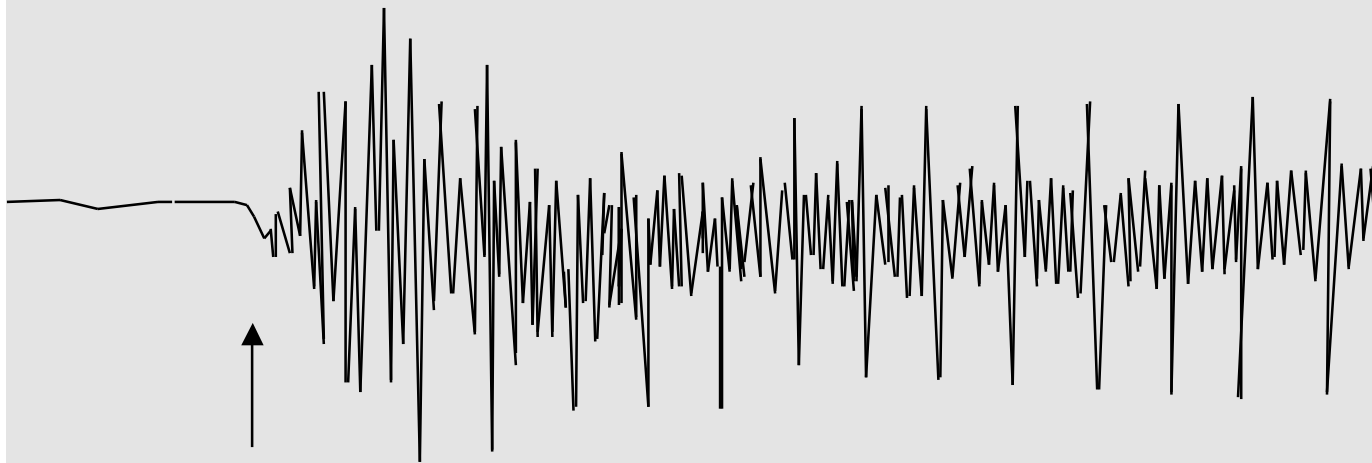
Muscle normal



Amplitude normale



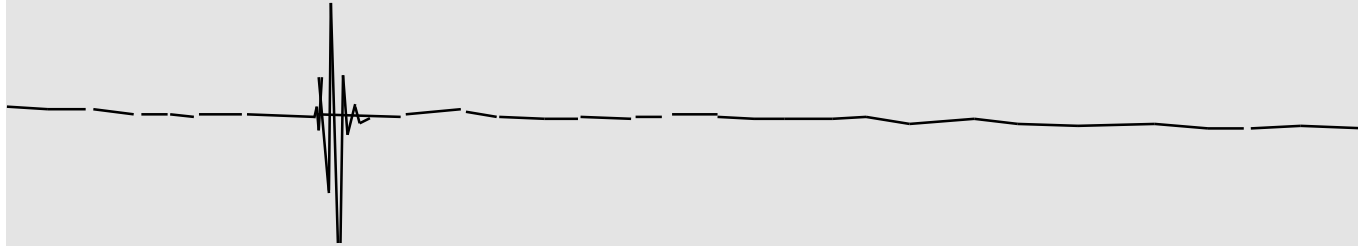
Muscle myotonique



Amplitude augmentée

Examen EMG

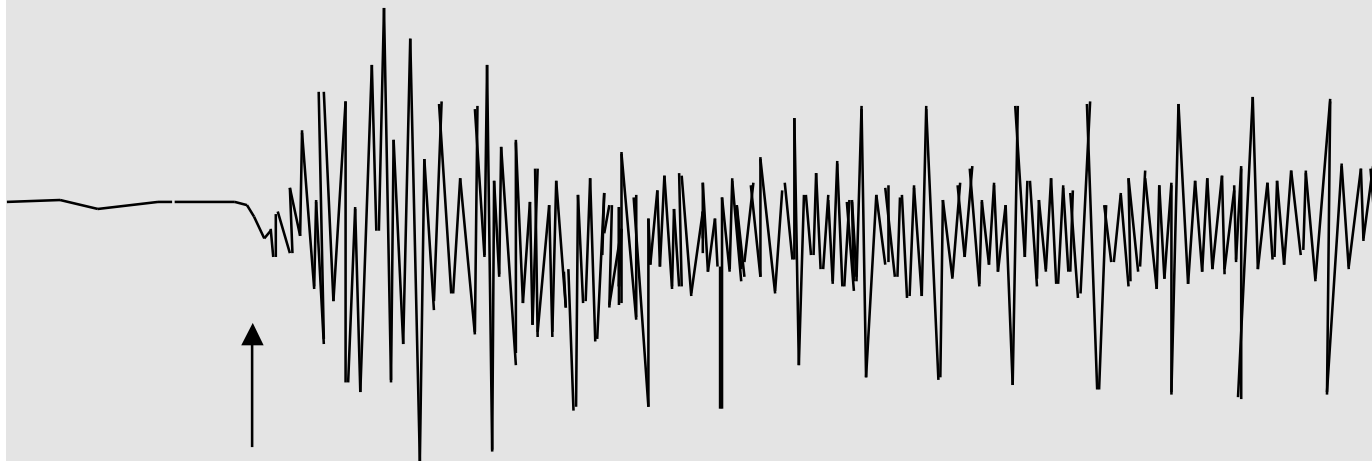
Muscle normal



Relaxation
rapide



Muscle myotonique

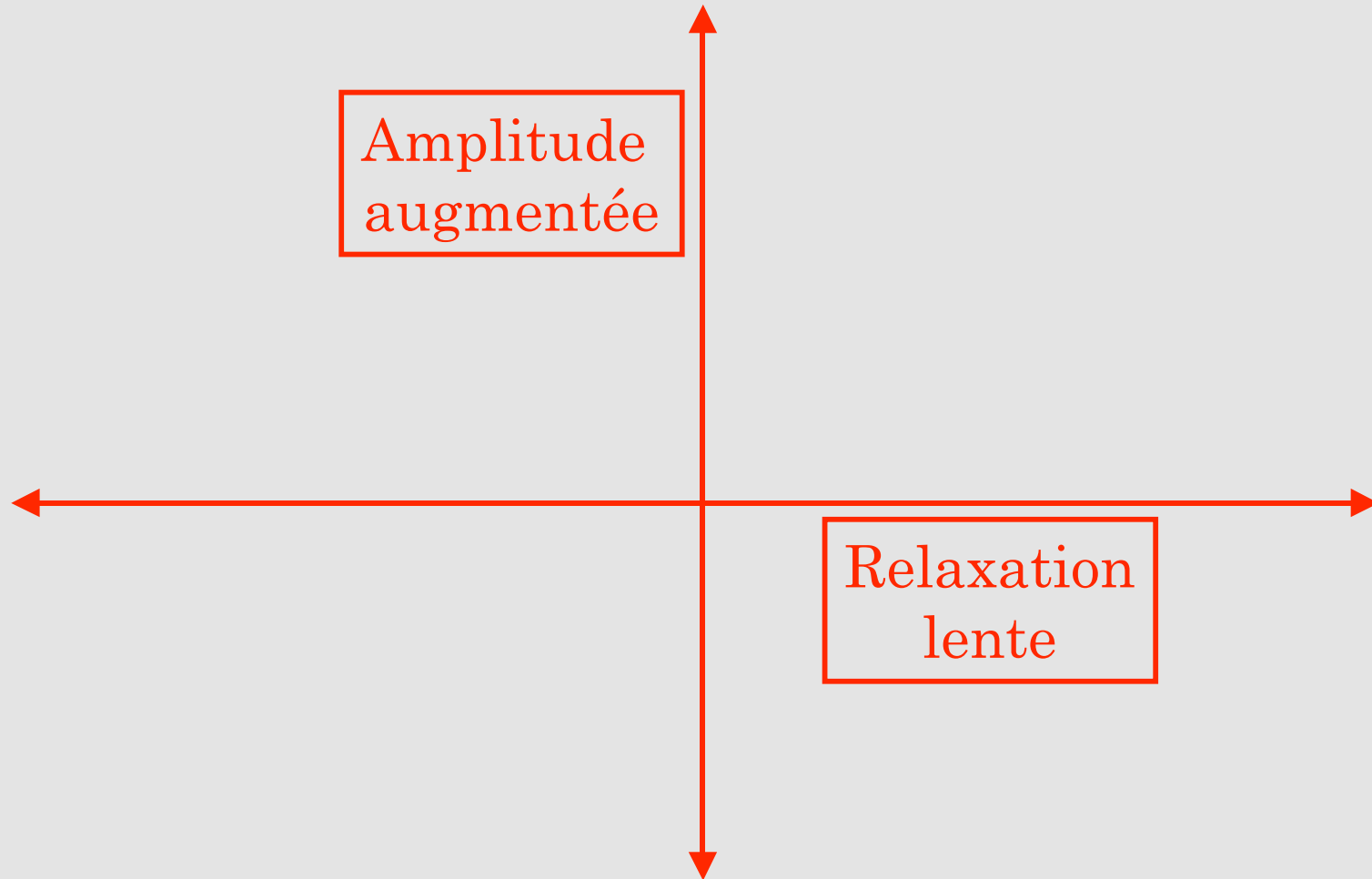


Relaxation
lente



Examen EMG

Les 2 caractéristiques électromyographiques sont donc :



MALADIES MUSCULAIRES:



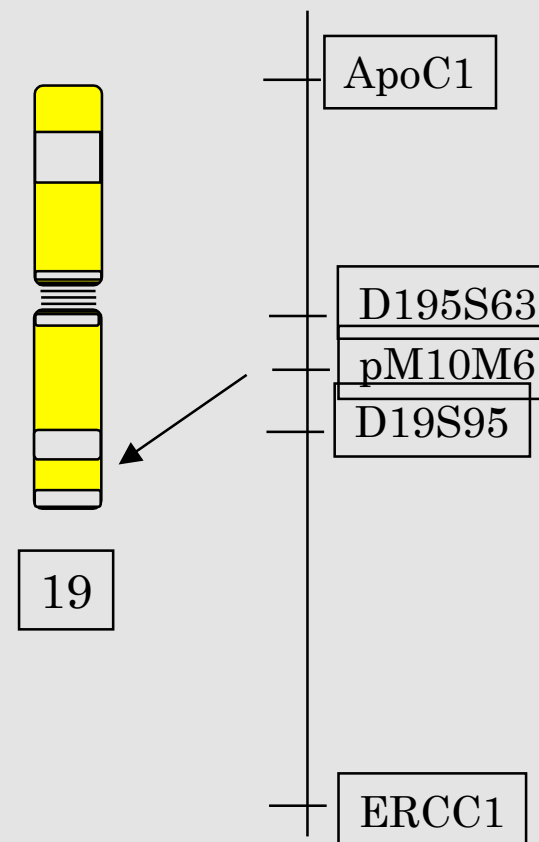
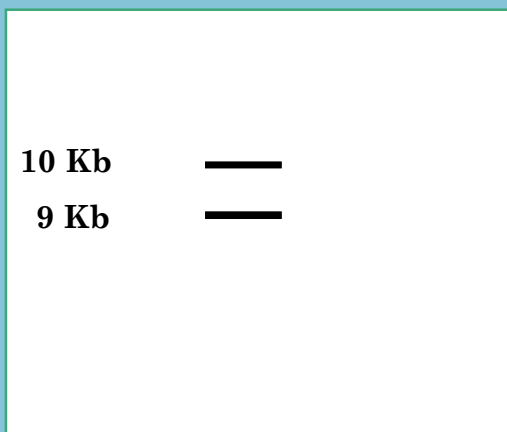
- La présence d'une clinique évocatrice
- L'élévation du taux sérique de la créatine kinase (CK)
- L'examen électrophysiologie
 - L'électromyogramme
EMG pathologique
Les vitesses de conduction nerveuse sont normales
 - L'imagerie musculaire (scanner ou IRM) offre l'intérêt d'une analyse plus précise de la répartition des muscles atteints qui apparaissent hypodenses et hétérogènes sur le scanner. L'IRM aide à la détection des lésions inflammatoires.
- *Le test d'effort* sous ischémie ou l'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique sont utiles devant un tableau d'intolérance à l'effort dont ils peuvent préciser le mécanisme. L'absence d'élévation de l'acide lactique est en faveur d'une glycogénose tandis qu'une hyperlactacidémie évoque un dysfonctionnement mitochondrial

MALADIES MUSCULAIRES:

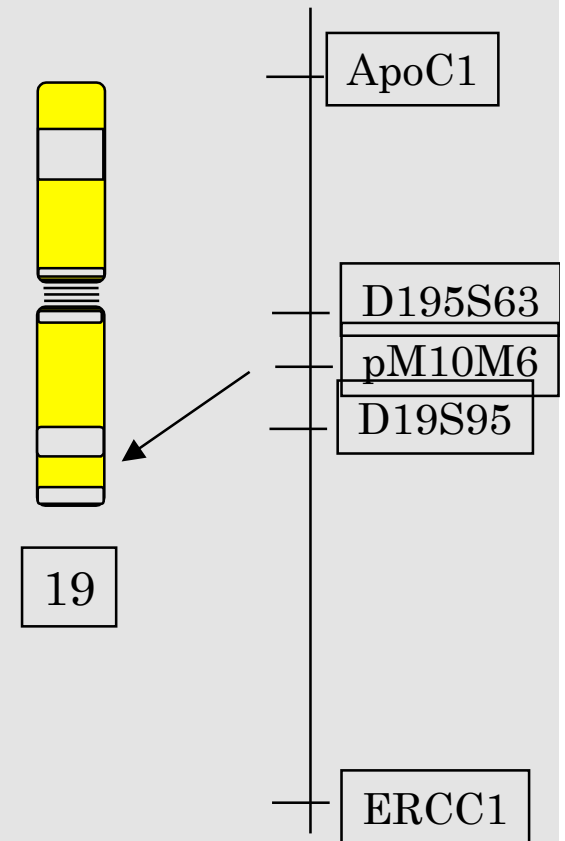
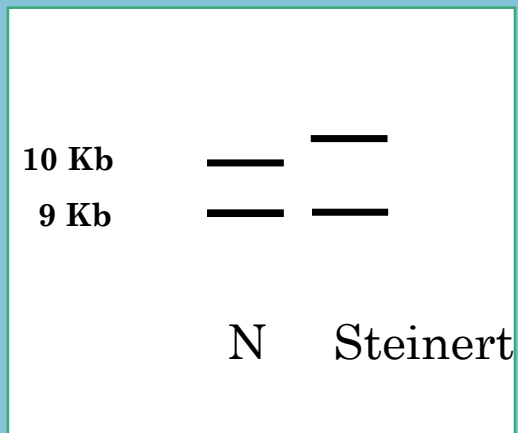


- *La biopsie musculaire*, effectuée sous anesthésie locale, est un examen déterminant mais elle a ses limites et ne permet pas de conclure au diagnostic dans tous les cas. Elle ne devra jamais porter sur un muscle trop atteint (le tissu musculaire est remplacé par du tissu conjonctif et adipeux), ni sur un muscle récemment exploré par un EMG car l'aiguille peut induire une nécrose focale des fibres musculaires avec infiltrat inflammatoire. Surtout, son interprétation n'est fiable qu'en fonction du contexte clinique.
- Les autres examens complémentaires visent soit à apprécier le retentissement de la maladie (échocardiographie, épreuves fonctionnelles respiratoires), soit à rechercher une atteinte plurisystémique, un contexte inflammatoire, endocrinien
- Le prélèvement sanguin en vue d'une *étude moléculaire de l'ADN* est bien sûr capital dans les affections musculaires d'origine génétique dont le gène est connu et les mutations identifiées

Une analyse de Southern avec cette sonde montre chez un individu normal des allèles de 9 et 10 Kb.



Une analyse similaire a montré que des patients avec maladie de Steinert ont une augmentation de la taille de l'allèle 10 Kb. Cette augmentation peut être petite ou très importante.



LES MYOPATHIES: différentes myopathies

Myopathies primitives

- **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

- **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive
4. Inconnu

- **Myopathies inflammatoires acquises**

- **Myotonie**

1. A transmission dominante
2. A transmission récessive

- **Maladies des canaux ioniques**

1. A transmission dominante
2. A transmission récessive

- **Myopathies métaboliques**

1. Liée à l'X
2. A transmission récessive
3. Inconnu
4. Maternel ou sporadique



Myopathie secondaire

Exemple: Myopathie musculaire de Duchenne de Boulogne

Généralités

- La **plus connue** et la **plus fréquente** des maladies dégénératives du muscle.
- Décrite il y a plus d'un siècle, son **origine** est demeurée **obscur** jusqu'en **1986**. Cette année-là, des chercheurs américains, profitant des énormes progrès de la génétique moléculaire accomplis depuis 1970, **identifièrent le gène** dont la modification engendre la maladie.

- Décrite dans les années **1860** par le neurologue **Guillaume Duchenne de Boulogne**, et restée très longtemps **énigmatique**.
- Maladie **héréditaire** qui touche **essentiellement les garçons (1 garçon sur 3500 à la naissance en France)**. Ainsi le chromosome sexuel X représente le support de transmission de la maladie des mères à leurs fils.
- En **1979**, recherche de la localisation du gène sur le chromosome X, porté par le bras court du chromosome X.
- L'architecture du gène de la myopathie est partiellement identifiée. C'est un gène présent chez tous les humains et dont la modification de structure provoque la maladie. Il s'agit du plus grand des gènes humains connus (> 2 mégabases).

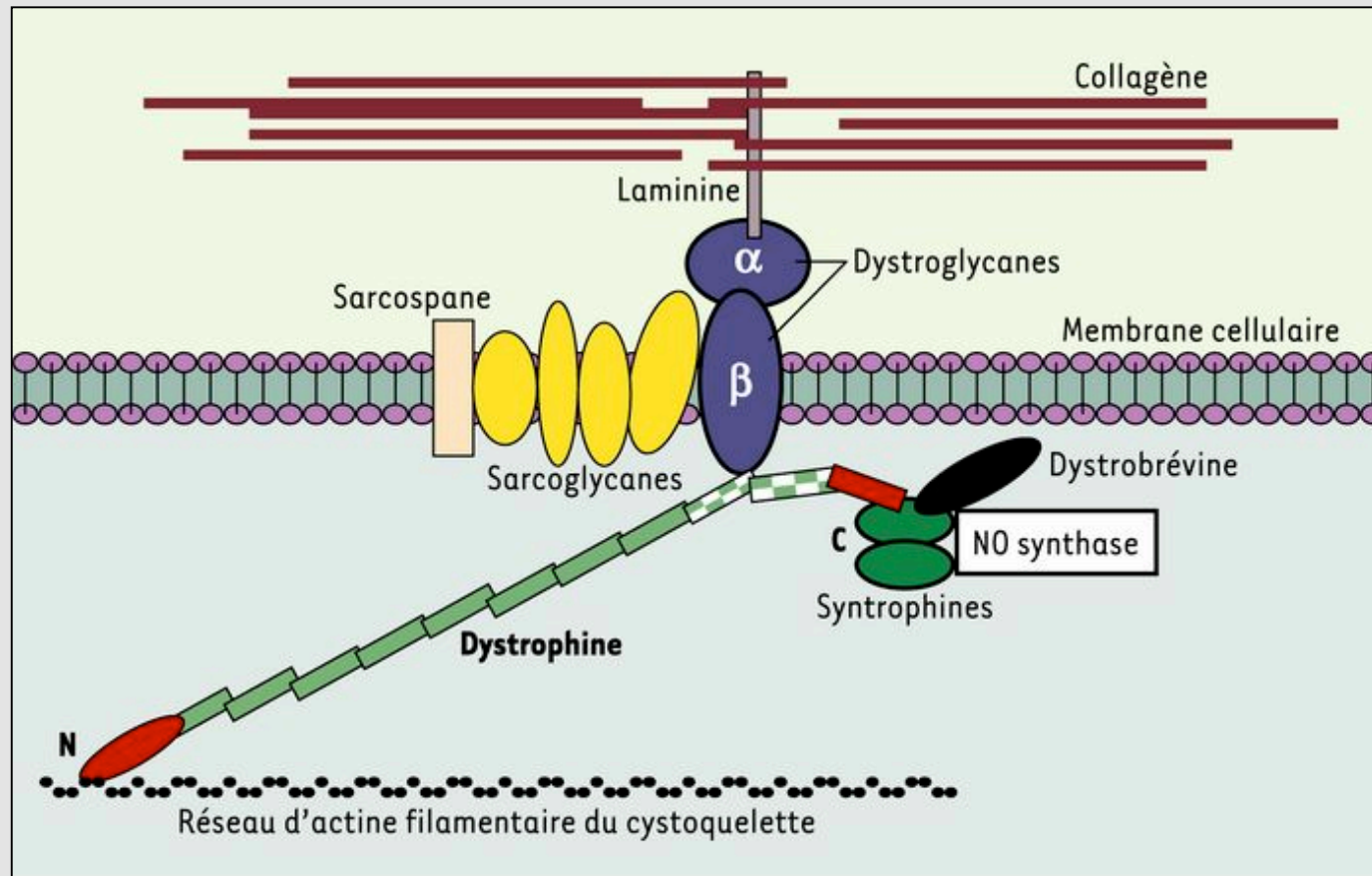
Exemple: Myopathie musculaire de Duchenne de Boulogne

La dystrophine

- Un défaut quantitatif ou qualitatif de la dystrophine, localisée à la face interne du sarcolemme, provoque une fragilisation de la membrane musculaire par rupture de la liaison entre le cytosquelette et la matrice extra-cellulaire.
- Les anomalies géniques correspondent à des délétions ou duplications dans 70 % des cas, des mutations ponctuelles pour le tiers restant. Dans 1/3 des cas, il s'agit d'une néomutation. La sévérité de l'atteinte musculaire n'est pas corrélée à la taille ou au siège de la mutation mais à la conservation ou non du cadre de lecture.
- Dans le cas de la maladie de Duchenne, un décalage du cadre de lecture produit un arrêt prématuré de la traduction, **la protéine n'est pas fonctionnelle et rapidement dégradée**. En revanche, un respect du cadre de lecture permet la production d'une dystrophine diminuée ou tronquée dans la myopathie de Becker.

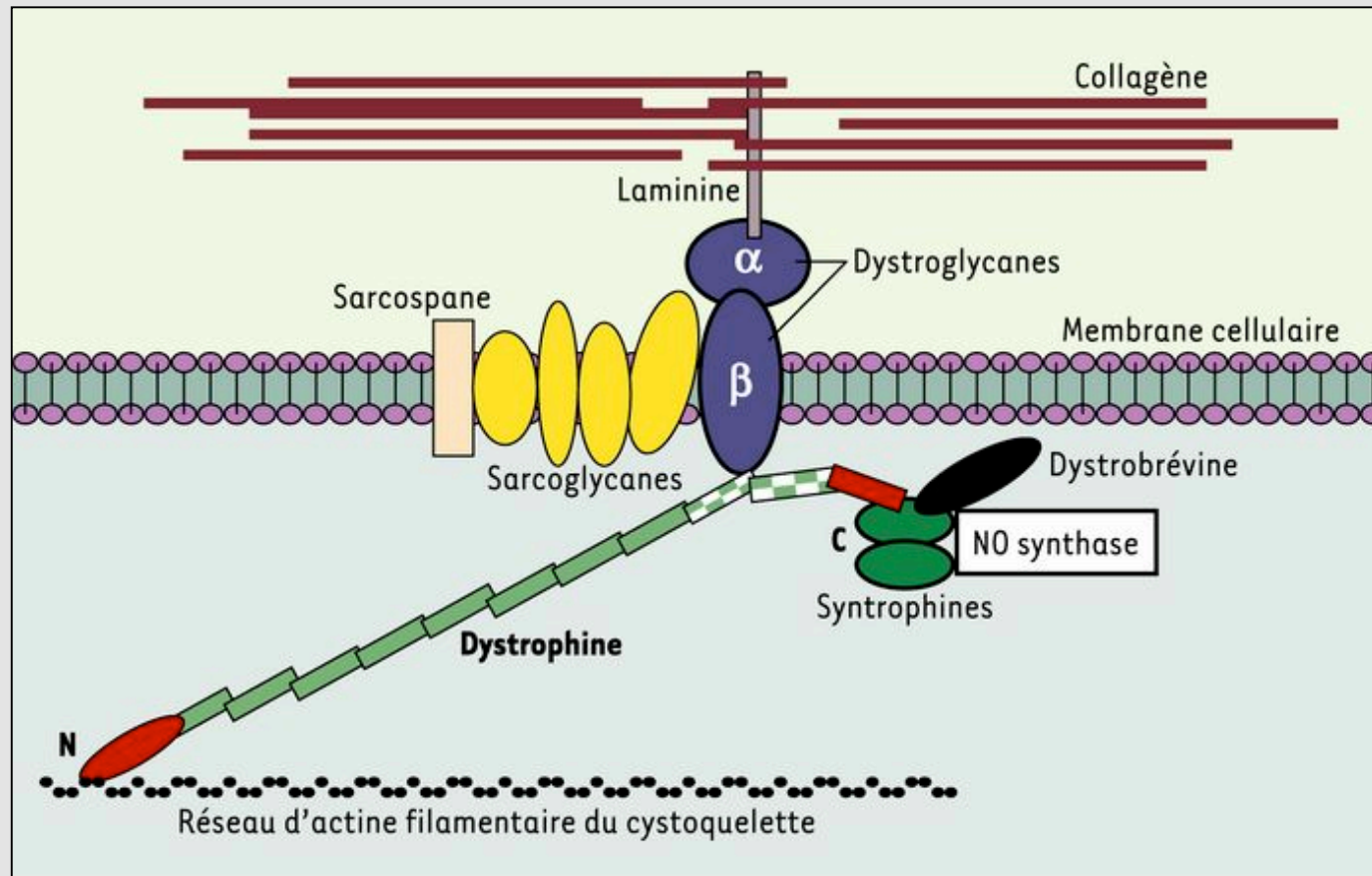
• **Dystrophine**: protéine de 427kDa **indispensable** au bon fonctionnement du **muscle**

La dystrophine



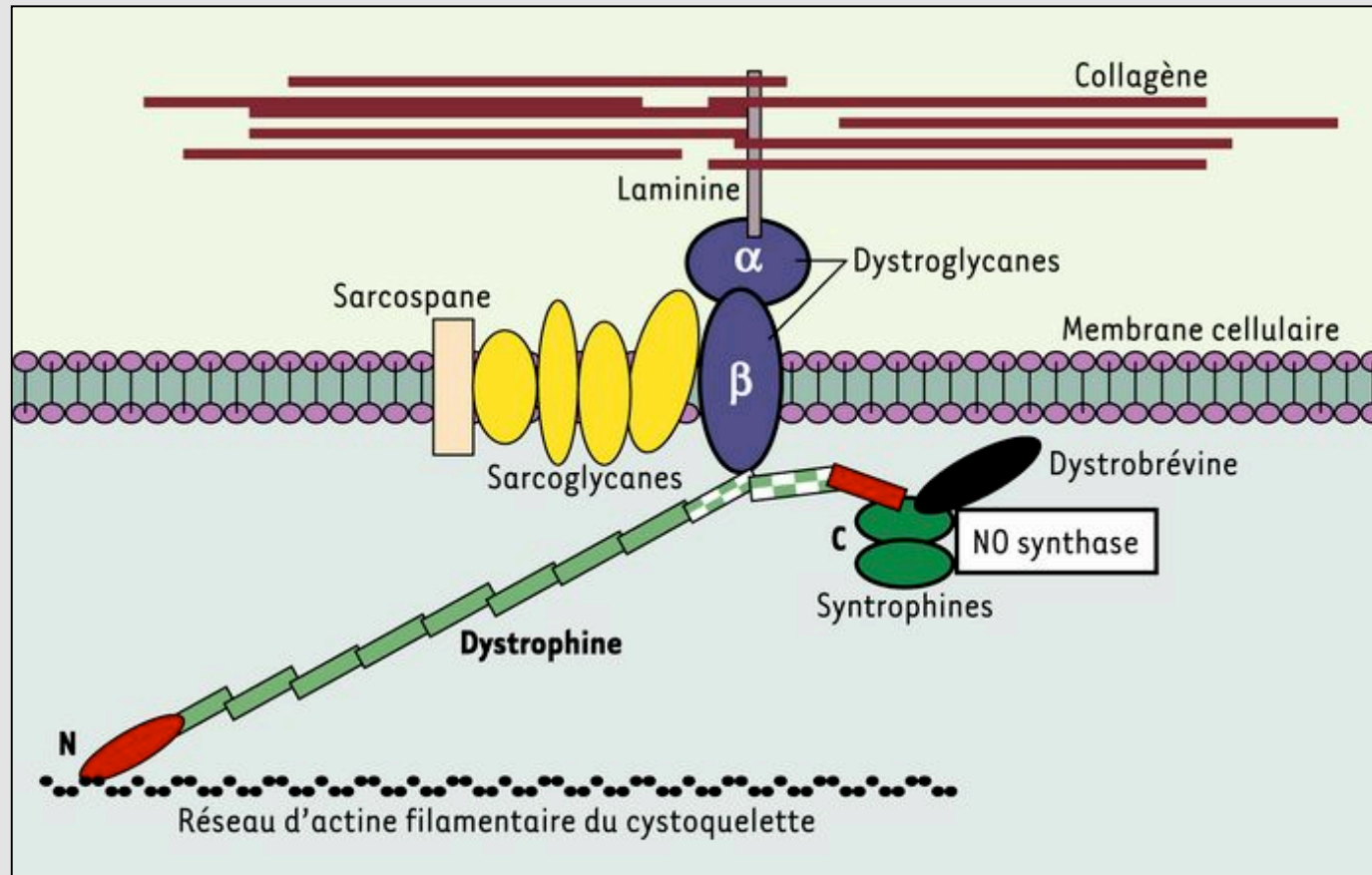
Localisée **sous la membrane plasmique** des fibres musculaires (ou sarcolemme). Du côté **aminoterminal** (N), la dystrophine se fixe aux **filaments d'actine** _ constituant le cytosquelette sous-membranaire, tandis que du côté **carboxyterminal**, elle s'attache à un complexe de **glycoprotéines transmembranaire, les dystroglycane**. Les dystroglycane interagissent avec un autre complexe transmembranaire (formé par les sarcoglycane et le sarcospane) et avec une forme musculaire de la laminine qui s'attache aux fibres de collagène de la matrice extracellulaire.

La dystrophine



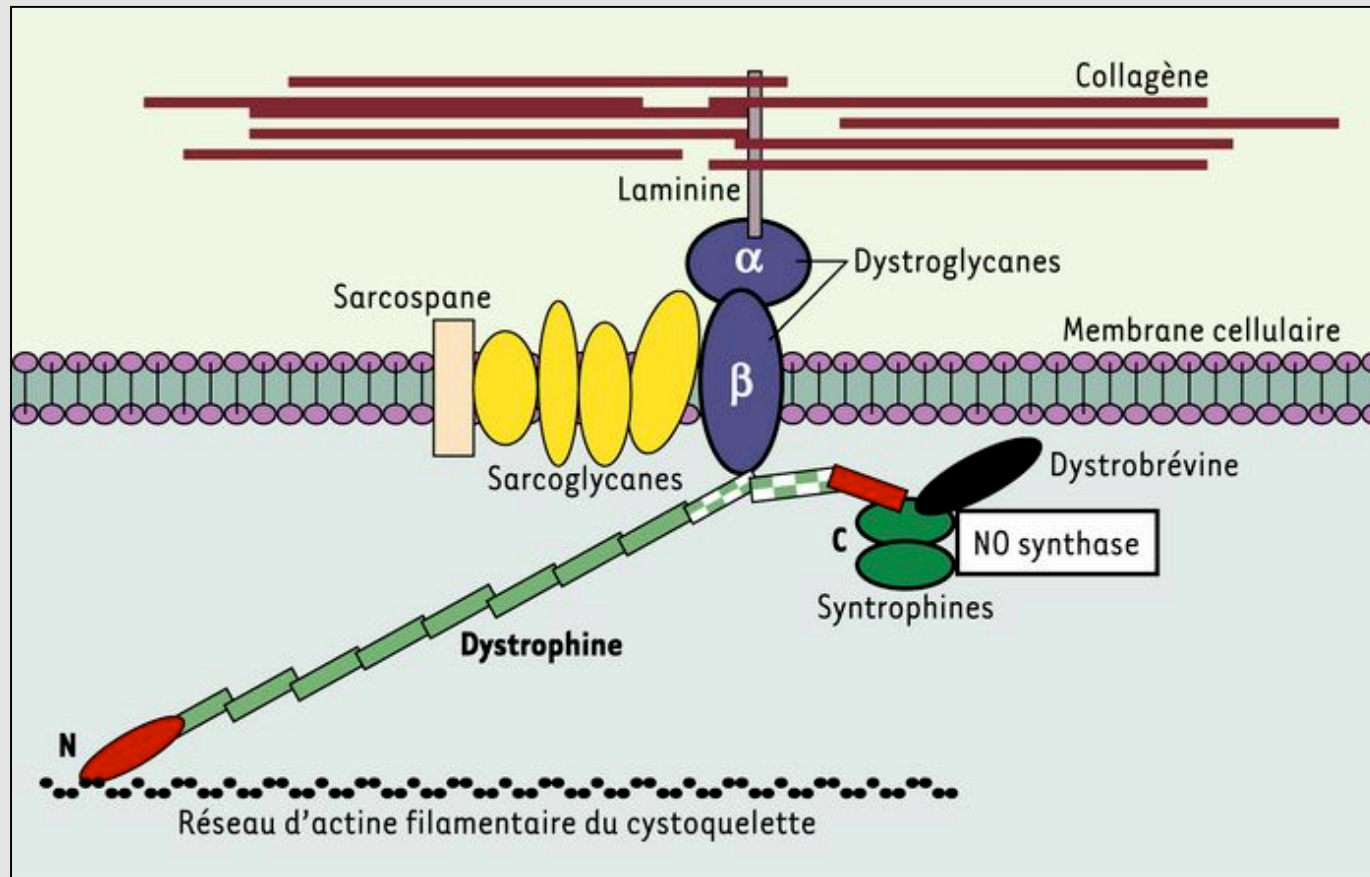
Ainsi s'établit une continuité mécanique entre le cytosquelette d'actine et les éléments de la structure extracellulaire. L'extrémité carboxyterminale interagit avec d'autres protéines (syntrophines, dystrobrevine) qui fixent une isoforme de la NO synthase, diverses tyrosine-kinases et des canaux ioniques

La dystrophine



L'interaction avec les dystroglycane et les sarcoglycane semble particulièrement importante pour assurer la résistance au stress mécanique et la liaison aux structures de la matrice extracellulaire. Le rôle fonctionnel précis de plusieurs de ces *dystrophin-associated proteins* reste à préciser. La localisation sous-membranaire de la NO synthase suggère un rôle paracrine du NO sur la microcirculation.

La dystrophine



Joue un rôle essentiel dans l'intégrité des complexes protéiques membranaires qui assurent la liaison avec la matrice extracellulaire

Les répercussions fonctionnelles de l'absence de dystrophine

Multiples

- Réduction de la force musculaire et de la résistance au stress mécanique
- Activité accrue de certains canaux ioniques perméables au Ca^{2+}
- La perte de l'homéostasie calcique intracellulaire est présentée comme le point de départ d'une cascade pathogénique entraînant l'activation de protéases Ca^{2+} -dépendantes, mais cette hypothèse reste controversée
- Un déficit au niveau de la microcirculation musculaire semble aggraver la situation déjà compromise par une fibrose importante. L'état dystrophique s'accompagne de variations d'expression affectant plusieurs dizaines de gènes.

Toutefois, une description claire des enchaînements pathogéniques, de leurs relations de cause à effet, et des cascades amplificatrices menant à la nécrose de la fibre fait défaut.

La myopathie de Duchenne



Caractéristiques cliniques

- Elle débute entre 3 et 5 ans par des troubles de la marche, des chutes et des difficultés à la montée des escaliers. Le déficit musculaire prédomine à la racine des membres inférieurs, le petit garçon se relève du sol en prenant appui sur ses cuisses pour redresser le tronc (signe de Gowers).
- L'hypertrophie musculaire (mollets, langue) est caractéristique mais inconstante. Un retard mental est observé dans 40% des cas.
L'autonomie de la marche est perdue vers l'âge de 10 ans et des complications orthopédiques s'installent (rétractions, déformation du rachis) tandis que progresse la faiblesse des membres supérieurs qui compromet tous les gestes de la vie quotidienne.
- Le pronostic vital est engagé du fait de l'atteinte constante des muscles respiratoires et cardiaque (cardiomyopathie dilatée).

La myopathie de Duchenne

L'élévation de la créatine kinase est constante et majeure (> 1000 UI/l), présente dès les premiers jours de vie.

La biopsie musculaire montre des lésions de type dystrophique et permet surtout d'objectiver l'absence de dystrophine par une étude immunocytochimique et en Western blot.

Le traitement est actuellement purement symptomatique (kinésithérapie, correction des déformations orthopédiques, prise en charge respiratoire et traitement de l'insuffisance cardiaque) et a permis un allongement de l'espérance de vie. Le conseil génétique est fondamental et doit être précoce.

La myopathie de Duchenne

- Le diagnostic prénatal ne pose pas de problème si la mutation a été préalablement identifiée chez le propositus. Il consiste à rechercher la mutation dans l'ADN du fœtus XY (diagnostic de sexe préalable) extrait du trophoblaste à la 9^{ème} semaine ou des amniocytes à la 12^{ème} semaine.
- Dans les autres cas, il fait appel à un diagnostic indirect par analyse de liaison au moyen de marqueurs polymorphes intragéniques, impliquant une informativité de ces marqueurs dans la famille et un résultat exprimé en pourcentage de risque. Le diagnostic des femmes transmettrices (les CK ne sont élevés que chez 1/3 d'entre elles) fait aussi appel à des techniques moléculaires différentes selon que la mutation a été identifiée ou pas.

La myopathie de Duchenne

Il n'existe pas de traitement curatif ; des espoirs sont placés dans la thérapie génique et les greffes de myoblastes ; le **traitement** est **palliatif** : prévention des rétractions, apport des aides techniques, kinésithérapie, surveillance cardiaque.

Le recours au conseil génétique est donc capital.

Après la naissance d'un enfant atteint d'une myopathie de Duchenne, une enquête familiale doit être faite avec recherche, en particulier, des femmes transmettrices ; dans environ 1/3 des cas il s'agit d'une mutation survenue au cours de l'embryogénèse et la mère n'est pas transmettrice ; pour les 2/3 des cas la mère est transmettrice. L'enquête se basera sur les antécédents, l'étude clinique (environ 10% des femmes transmettrices présentent de discrets signes cliniques), le dosage des CPK qui peuvent être augmentés chez les mères transmettrices. Surtout actuellement, c'est l'étude du génotype à la recherche de l'anomalie génique.

Les modèles animaux de la myopathie de Duchenne

- Les muscles des souris *mdx* sont ainsi dépourvus de dystrophine, mais la myopathie reste bénigne.
- Le chien *Golden Retriever* présente une myopathie très grave, modèle de la myopathie humaine, dont l'étude est rendue très difficile en raison de la sévérité particulière de l'affection.

Les dystrophinopathies

On désigne sous ce terme les dystrophies musculaires d'hérédité récessive liée à l'X en rapport avec une mutation dans le gène codant pour la dystrophine

La dystrophie musculaire de Becker

Son incidence est 10 fois moindre que celle de la myopathie de Duchenne.

Son début est plus tardif et le déficit est moins sévère, conservant la prédominance pelvienne et l'association à une hypertrophie des mollets, avec une possibilité de marche conservée au delà de 20 ans et parfois beaucoup plus.

L'atteinte cardiaque est moins constante mais peut être aussi sévère que dans la dystrophie de Duchenne.

La biopsie musculaire avec étude de la dystrophine en immunofluorescence et Western blot, permet de confirmer le diagnostic en démontrant la présence de dystrophine en quantité réduite et avec une taille variable selon l'anomalie moléculaire en cause.

Les fils des patients atteints de myopathie de Becker seront indemnes mais toutes les filles seront conductrices obligatoires. Le diagnostic prénatal est possible selon les mêmes modalités que pour la myopathie de Duchenne.

LES MYOPATHIES: différentes myopathies

Myopathies primitives

- **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. **A transmission dominante**
3. A transmission récessive

- **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive
4. Inconnu

- **Myopathies inflammatoires acquises**

- **Myotonie**

1. A transmission dominante
2. A transmission récessive

- **Maladies des canaux ioniques**

1. A transmission dominante
2. A transmission récessive

- **Myopathies métaboliques**

1. Liée à l'X
2. A transmission récessive
3. Inconnu
4. Maternel ou sporadique



Myopathie secondaire

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

• A transmission dominante

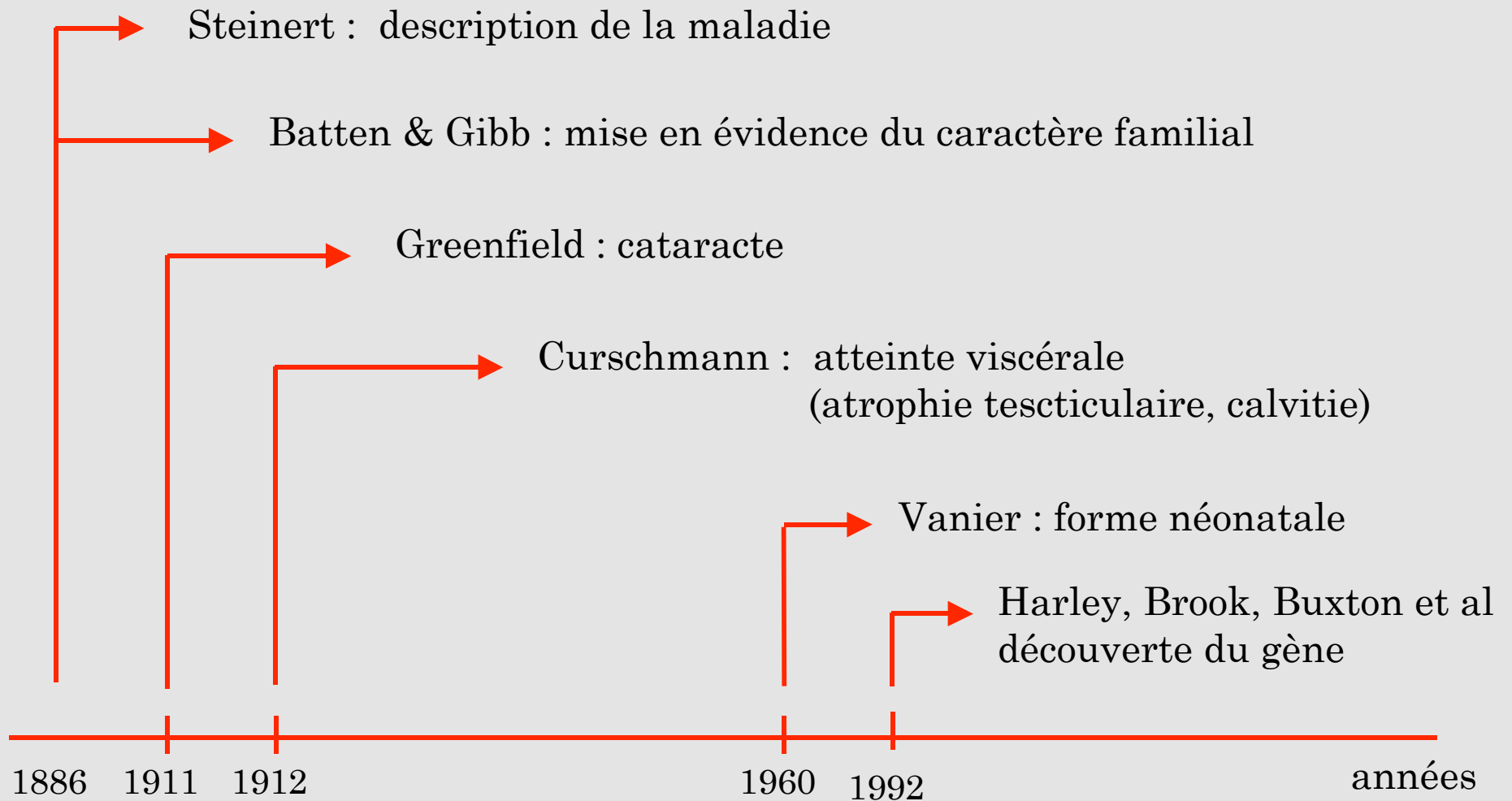
1. Dystrophie musculaire des ceintures 1A
2. Dystrophie musculaire des ceintures 1B
3. Dystrophie musculaires des ceintures 1C
4. Dystrophie musculaire des ceintures 1D
5. Cardiomyopathie dilatée avec trouble de conduction et dystrophie musculaire
6. Dystrophie musculaire des ceintures de type E
- 7. Dystrophie facioscapulohumérale type 1A FSHD**
8. Dystrophie facioscapulohumérale de type 1B
- 9. Dystrophie myotonique type 1 de Steinert**
10. Dystrophie myotonique type 2
11. Myopathie oculo-pharyngée distale
12. Dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss autosomique dominante
13. Myopathie de Berthlem
14. Myopathie liée à la desmine ou myopathie avec surcharge en desmine
15. Myopathie distale de type Welander
16. Myopathie distale de Laing ou myopathie distale type 1
17. Myopathie à corps d'inclusion
18. hypertrophie musculaire en rapport avec un trouble de la myostatine
19.

Exemple: Dystrophie facioscapulohumérale de Landouzy-Déjerine

- Maladie assez rare, d'expression clinique variable.
- Début à l'adolescence, l'adulte jeune (<30 ans). Atteinte faciale et de la ceinture scapulaire, avec mobilité faciale réduite, difficulté à siffler, à occlure les paupières.
- L'évolution est lente mais une invalidité importante est possible.
- Les enzymes musculaires sont normales

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Historique



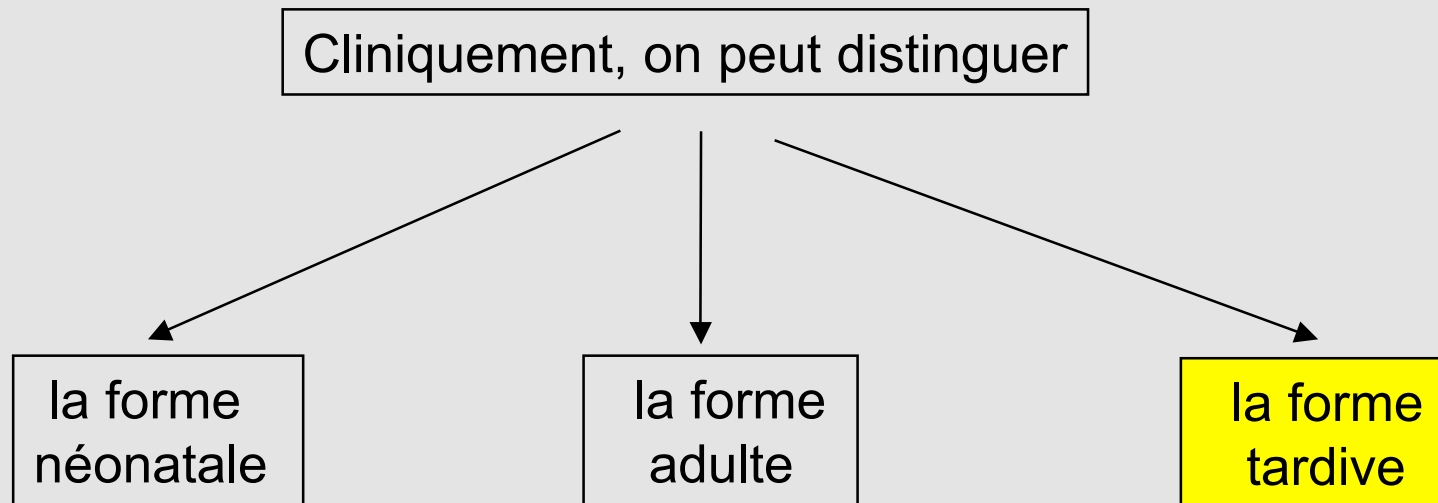
Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Généralités

- La plus fréquente des myopathies héréditaires de l'adulte (prévalence 5/100 000).
- Affection multisystémique de transmission autosomique dominante.
- Sa sévérité est très variable allant des formes asymptomatiques aux formes congénitales de pronostic très sévère.
- Les symptômes observés dans une famille sont plus précoces et la maladie plus sévère au fil des générations (phénomène d'anticipation).

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

↪ Caractéristiques cliniques



Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Caractéristiques cliniques

la forme
néonatale

la forme
adulte

la forme
tardive

- début après 50 ans
- clinique peu symptomatique
- souvent, on ne retrouve qu'une cataracte

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert



Caractéristiques cliniques

la forme
néonatale

la forme
adulte

la forme
tardive

- début variable
 - myotonie (prédomine au niveau des mains)
- déficit et amyotrophie des muscles distaux des membres supérieurs et inférieurs, de la face et du cou
- musculature pharyngo-laryngée est parfois touchée entraînant un dysphonie et des troubles de la déglutition
- cataracte bilatérale et précoce, détectée par l'examen oculaire à la lampe à fente
 - Les troubles cardiaques inconstants mais qu'il faut systématiquement dépister (ECG et holter rythmique annuels) d'autant qu'ils ne sont pas corrélés à l'atteinte musculaire squelettique. Il s'agit soit de troubles de la conduction parfois à l'origine de syncopes, soit de troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire
 - EMG particulier
 - Les troubles endocriniens (hypogonadisme, diabète de type 2)
- L'atteint du système nerveux central (hypersomnie diurne, troubles de la personnalité)

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert



Caractéristiques cliniques

la forme
néonatale

la forme
adulte

la forme
tardive

- forme gravissime
- début néonatal
- hypotonie importante
- facies peu expressif
- décès fréquent
- transmission mère-enfant uniquement

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

- Identification du locus morbide sur le chromosome 19
- Un gène, nommé MTPK (myotonic protein kinase), a été isolé dans cette région du chromosome 19 et séquencé. Sa séquence montre une région instable composée de triplet (CTG).

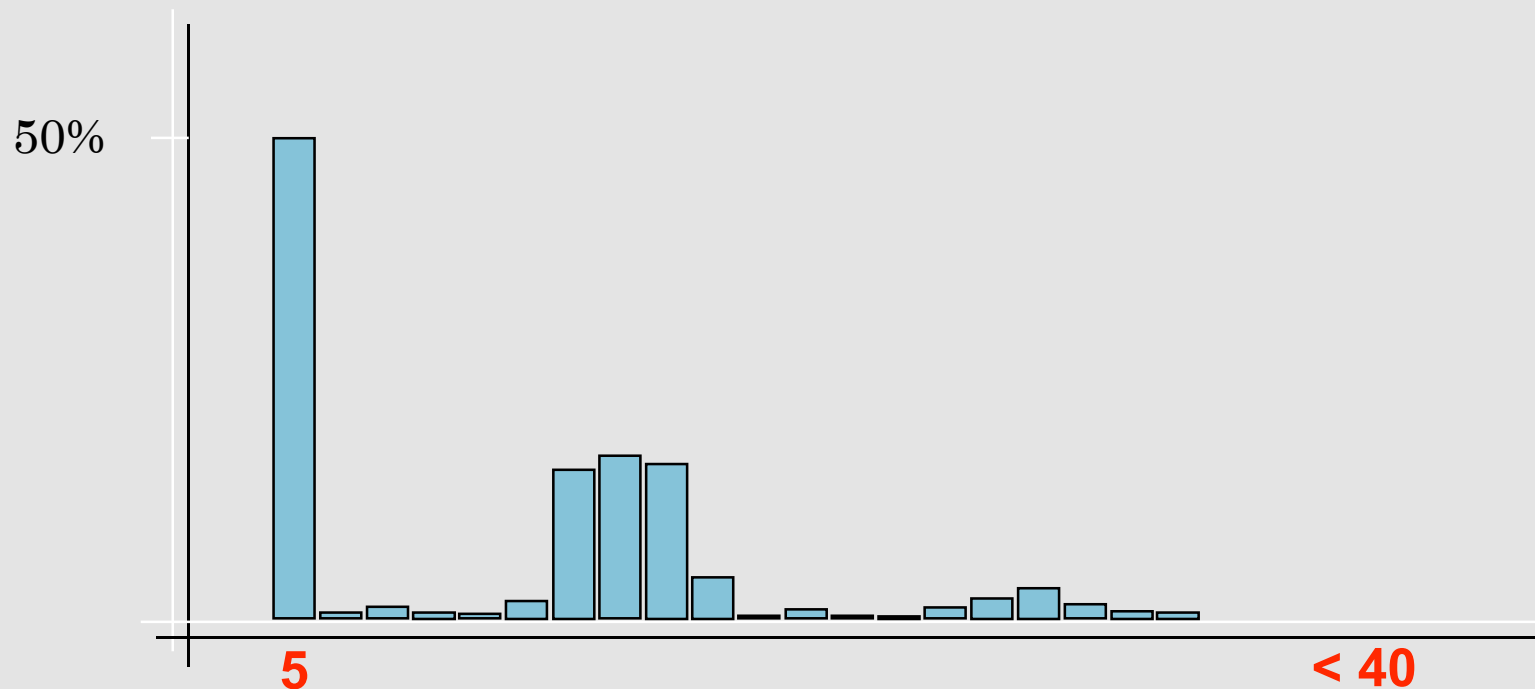
```
.... GAACGGGGCTCGAAGGGTCCTTGTAG  
CCGGGAATGCTGCTGCTGCTGCTGGG  
GGGATACAAGACCATTTCTTTCTTTTCG  
GCCAGGCTGAGGCCCTGACGTGGATT  
GGGCAAACCTGCAGGCCTGGGAAG ....
```

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Le gène MTPK

Le nombre de ces groupes de trois bases, qu'on appelle triplets, varie dans la population. Cette région est donc polymorphique.

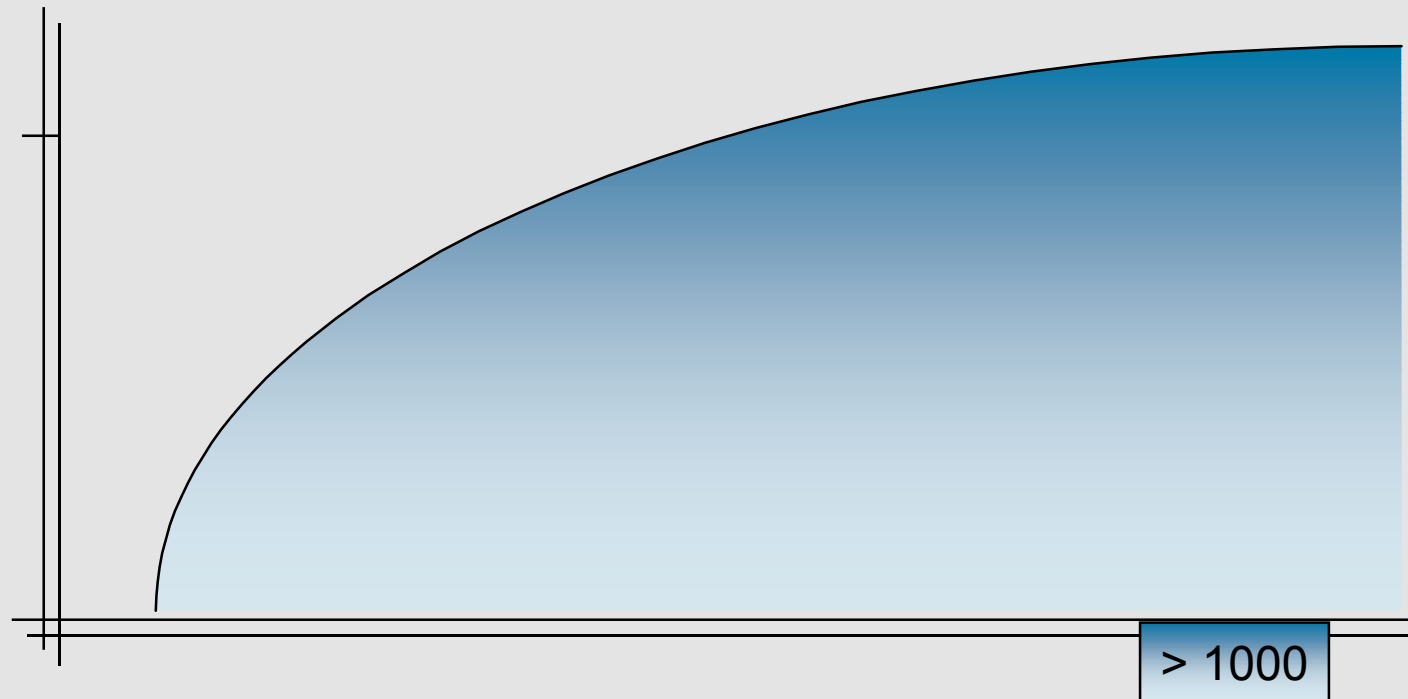
Dans une population normale, le nombre de triplets varie de 5 à 40, avec un pic à 5 triplets et le reste allant de 6 à 40.



Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Le gène MTPK

Lorsqu'on analyse des patients souffrant de maladie de Steinert, on remarque que le nombre de triplets présents sur le chromosome atteint va de 50 à plusieurs milliers.



Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Corrélation géno-clinique

Les premières études montrent qu'il existe une corrélation directe entre la taille de la région instable et

- l'âge du début de la symptomatologie
- le degré de scolarisation

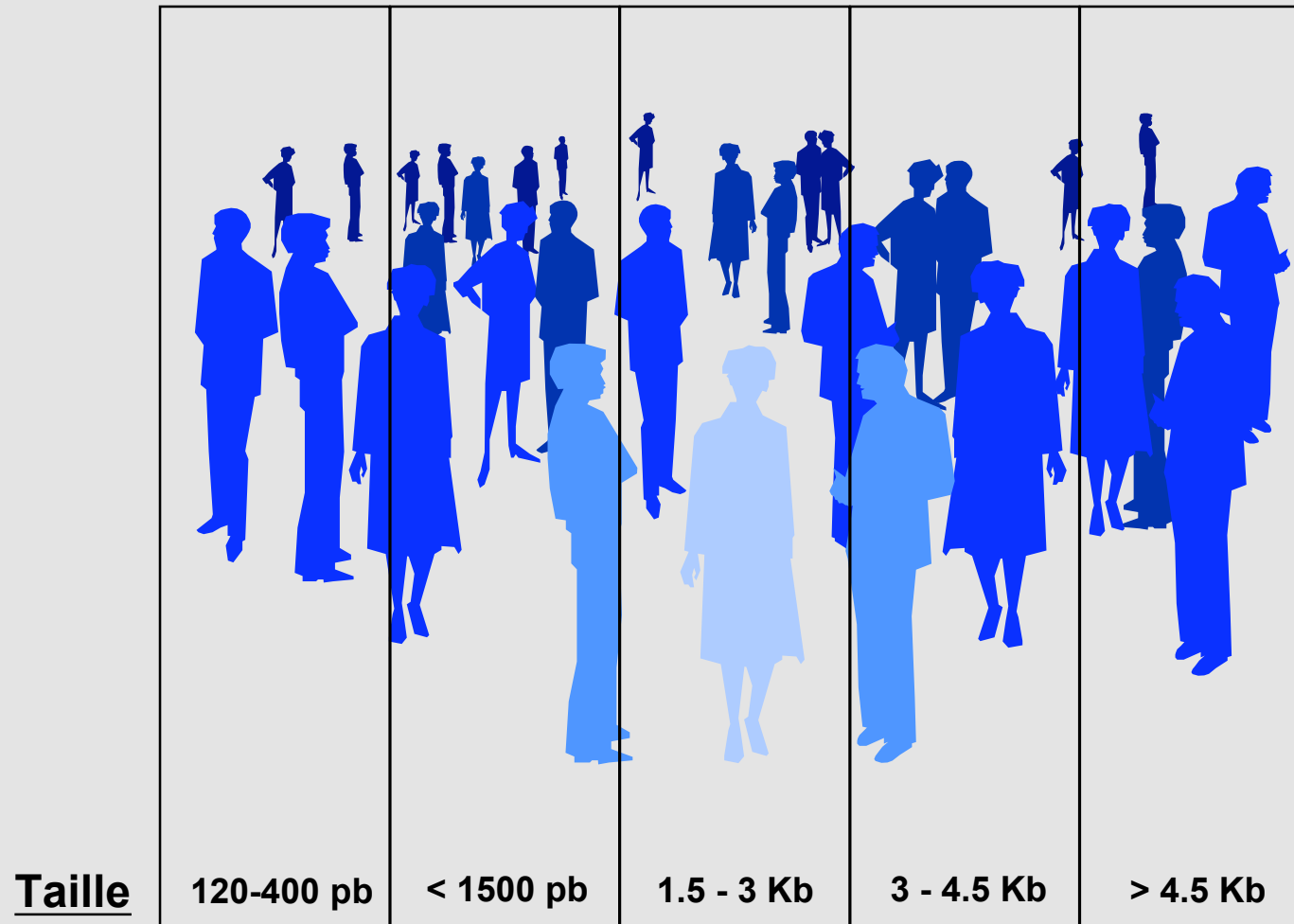
Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Hunter et al. ont analysé 106 patients qu'ils ont répartis selon la taille de la région variable du gène MTPK.



Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

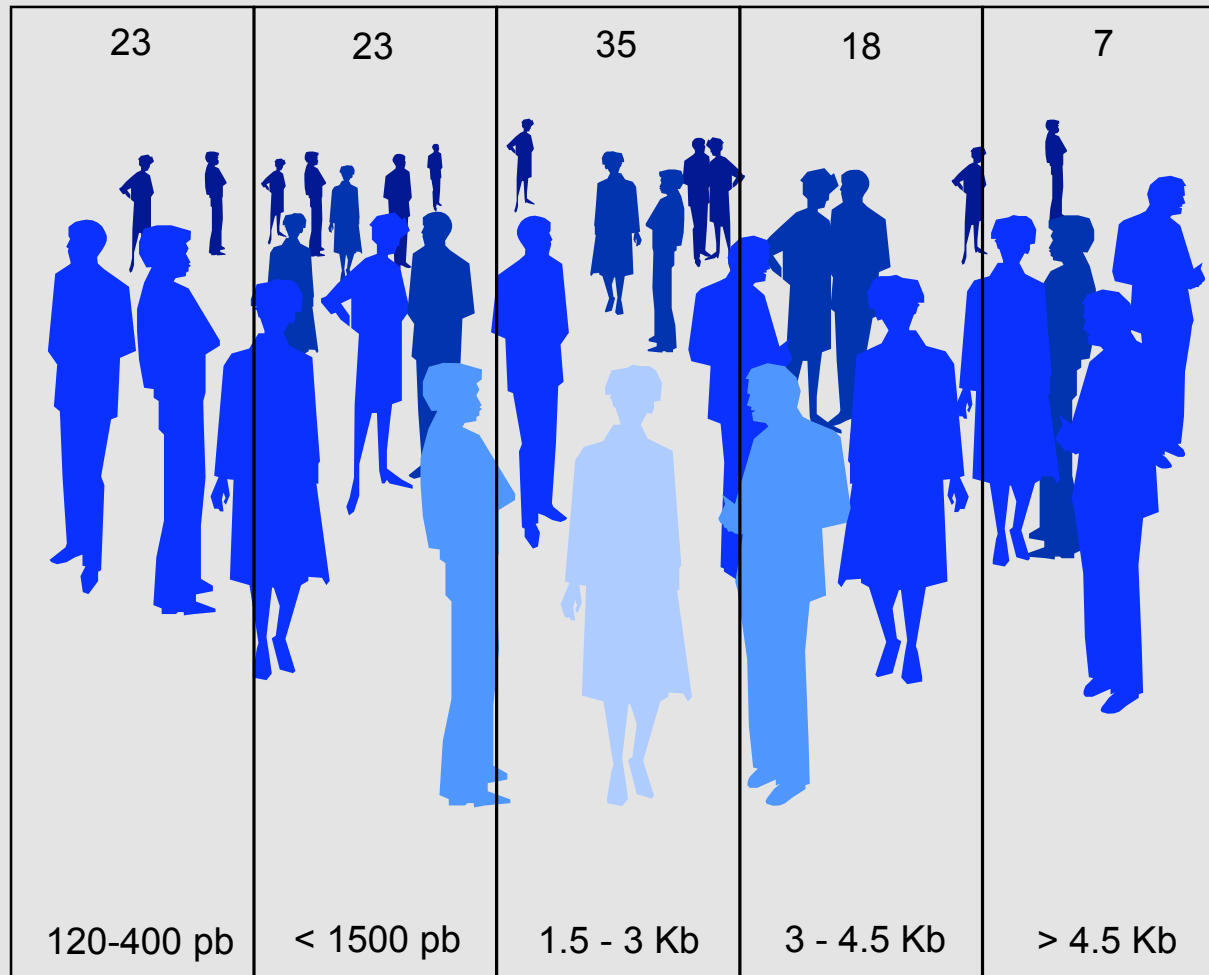
Hunter et al. ont analysé 106 patients qu'ils ont répartis selon la taille de la région variable du gène MTPK.



Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Hunter et al. ont analysé 106 patients qu'ils ont répartis selon la taille de la région variable du gène MTPK.

Individus



Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Le phénomène d'anticipation

Il y a phénomène d'anticipation lorsque, de générations en générations, une maladie

- **se déclare de plus en plus tôt**

ou

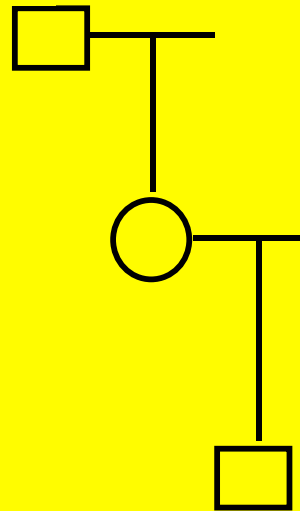
- **que la symptomatologie soit de plus en plus grave**

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Le phénomène d'anticipation

La maladie de Steinert représente l'exemple classique d'un tel phénomène.

Exemple



Un individu présente une cataracte à l'âge de 70 ans.

Sa fille présente une maladie de Steinert typique avec début dans la trentaine.

Quelques années avant son diagnostic, elle a accouché d'un enfant qui est décédé d'une forme congénitale de maladie de Steinert.

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Le phénomène d'anticipation

Habituellement, l'analyse d'une telle famille se faisait de "bas en haut". La survenue d'un enfant avec maladie de Steinert congénitale faisait rechercher ce diagnostic chez sa mère, puis chez un des ses grand-parents.

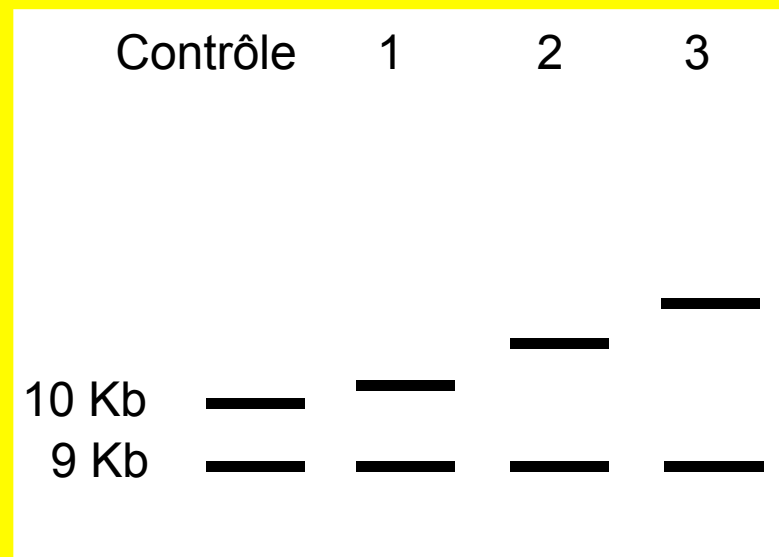
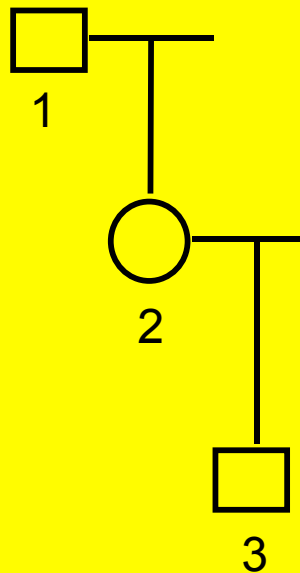
Il était donc tentant de parler d'un biais de recrutement.

L'analyse moléculaire d'une telle famille montre pourtant que ce phénomène d'anticipation a une base moléculaire.

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Voici l'analyse de Southern pratiquée dans la famille de notre exemple

Exemple



On peut voir que la taille de la région instable s'accroît d'une génération à l'autre.

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Le traitement

Il n'existe pas actuellement de traitement étiologique de la maladie.

Mais le médicament de choix contre la myotonie est la mexilétine

D'autres médicaments comme la carbamazépine, l'acétazolamide, la quinine voir même la diphenylhydantoïne peuvent également avoir une action.

Le traitement asymptomatique

Les tentatives de corrections symptomatiques visent à pallier aux désordres associés :

- traitement chirurgical de la cataracte
- appareillage en cas de trouble du rythme cardiaque

Exemple: Dystrophie myotonique type 1 de Steinert

Le traitement génétique

En attendant une éventuelle thérapie génique, le conseil génétique reste la seule action possible.

Il se base sur les faits suivants

la maladie est autosomique dominante

un diagnostic moléculaire est possible

le diagnostic prénatal est possible

même s'il n'existe pas de corrélation directe avec la taille de l'amplification lorsque celle-ci est faible, une forte amplification est associée avec une maladie cliniquement évidente

Les bénéfices d'un diagnostic "négatif" (l'enfant ne sera pas atteint) ne sont pas négligeables.

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

- Liée à l'X
- A transmission dominante
- **A transmission récessive**

1. Dystrophie des ceintures de type 2A
2. Dystrophie musculaire de type 2B
3. Dystrophie musculaire de type 2C
4. Dystrophie musculaire de type 2D
5. Dystrophie musculaire de type 2E
6. Dystrophie musculaire de type 2F
7. Dystrophie musculaire de type 2G
8. Dystrophie musculaire de type 2H
9. Dystrophie musculaire de type 2I
10. Dystrophie musculaire congénitale par déficit en mérosine
11. Dystrophie musculaire congénitale , déficit secondaire en mérosine
12. Dystrophie musculaire congénitale par déficit en intégrine
13. Syndrome Muscle-Eye-Brain
14. Syndrome de Walker-Warburg
15. Dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss type 3
16.

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↳ **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

Elles correspondent à un groupe de myopathies hétérogènes dont l'individualisation repose sur la mise en évidence, grâce aux techniques histoenzymologiques et ultrastructurales, d'anomalies structurales définies : on distingue ainsi par exemple, la myopathie à batônnets avec mise en évidence de batônnets sur la biopsie musculaire, la myopathie à core centrale.

Sur le plan sémiologique on distingue : un tableau d'hypotonie infantile qui peut être grave avec détresse respiratoire ; une forme de l'enfant ou de l'adulte jeune avec une atteinte progressive des deux ceintures pouvant s'associer à une atteinte oculomotrice externe.

L'évolution est en générale assez lente, nettement moins grave que celle des dystrophies musculaires.

La transmission est variable suivant le type de myopathie.

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↪ **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↪ **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

1. **Liée à l'X**
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive
4. Inconnu

- Myopathie congénitale myotubulaires
- Myopathies à empreintes digitales

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↳ **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

1. Liée à l'X
- 2. A transmission dominante**
3. A transmission récessive
4. Inconnu

- Myopathie congénitale à cores centraux
- Myopathies némalines ou myopathie à bâtonnets type 1
- Myopathie congénitale à minicore
- Myopathie congénitale centronucléaire
- Myopathie némaine ou myopathie congénitale à bâtonnets de type Amish
- Myopathie avec agrégats tubulaires

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↪ **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↪ **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
- 3. A transmission récessive**
4. Inconnu

- Myopathie némaline ou myopathie congénitale à bâtonnets type 2
- Myopathies congénitales avec accumulation de filaments fins
- Myopathie congénitale à multi-minicores et ophtalmoplégie ecterne
- Myopathie sarcotubulaire
- Myopathie avec retard mental, petite taille et défaut endocrinien (syndrome de Chudley)

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↪ **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↪ **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive
4. **Inconnu**

- Myopathie à corps réducteur
- Disproportion congénitale des fibres
- Myopathie à corps zébré

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ **Dystrophies musculaires**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↳ **Myopathies congénitales avec anomalie structurelle**

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive
4. Inconnu

↳ **Myopathies inflammatoires acquises**

- **Dermatomyosite**
- Polymiosite
- Myosite à inclusion
- Connective mixte avec syndrome de chevauchement
- Myosite nodulaire focale
- Myopathies des vasculites
- Myofasciite à macrophages

Dermatomyosites

- Les dermatomyosites sont des maladies musculaires inflammatoires d'étiologie inconnue.
- Des désordres immunitaires participent à des degrés divers suivant le type de myopathie inflammatoire, à la physiopathogénie de la maladie, comme en témoignent de nombreux arguments cliniques, biologiques et expérimentaux.
- Ces myosites peuvent survenir à n'importe quel âge, mais on observe toutefois deux discrets pics de fréquence : chez l'enfant entre 5 et 14 ans, où l'on observe quasi-exclusivement des dermatomyosites, et chez l'adulte après 40 ans.
- Il s'agit d'une affection acquise, même s'il peut exister un terrain génétique parfois prédisposant. Le début peut être aigu ou plus rarement d'apparition progressive.
- La maladie se traduit cliniquement par l'apparition de signes cutanés très évocateurs, et d'une faiblesse musculaire touchant principalement les muscles proximaux des membres, et de façon inconstante, de myalgies (60%) voire d'une atteinte des muscles pharyngés responsable de troubles de déglutition, justifiant l'hospitalisation en urgence en milieu spécialisé.

Dermatomyosites

D'autres manifestations cliniques (arthralgies, palpitations) sont plus rares.

Le diagnostic repose sur les données de l'examen clinique, l'augmentation (inconstante) des enzymes musculaires, notamment CPK et aldolases, le bilan immunologique, les données de l'électromyogramme et surtout sur les résultats de la biopsie musculaire qui seule permet d'affirmer le diagnostic avec certitude.

Les dermatomyosites peuvent parfois s'associer à d'autres affections, notamment autres maladies auto-immunes, pathologies tumorales, infections virales qu'il faut rechercher systématiquement dans le bilan de la maladie.

La prise en charge thérapeutique des dermatomyosites repose sur des traitements immunomodulateurs, et la kinésithérapie une fois passée la phase aiguë inflammatoire. La corticothérapie constitue le traitement de première intention, active au long cours dans plus de 60 à 70% des cas.

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive
4. Inconnu

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ **Myotonie**

1. **A transmission dominante**
2. A transmission récessive

- Rippling muscle disease

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

1. Liée à l'X
2. A transmission dominante
3. A transmission récessive
4. Inconnu

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ **Myotonie**

1. **A transmission dominante**
2. **A transmission récessive**

- Syndrome de Schwartz-Jampel
- Maladie de Brody

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ Myotonie

↳ **Maladie des canaux ioniques**

- 1. A transmission dominante**
2. A transmission récessive

- Myotonie congénitale de Thomsen
- Paralysie périodique hyperkaliémique (Maladie de Gamstorp)
- Paralysie hypokaliémique
- Paralysie périodique, sensible au potassium avec dysrythmie cardiaque (Syndrome d'Andersen)
- Paralysie périodique normokaliémique
- Paramyotonie congénitale (de Von Eulenburg)

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ Myotonie

↳ **Maladie des canaux ioniques**

1. A transmission dominante
2. **A transmission récessive**

- Myotonie congénitale de Becker

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ Myotonie

↳ Maladie des canaux ioniques

↳ **Myopathie métabolique**

Elles sont dues à des déficits enzymatiques qui siègent sur les voies métaboliques permettant au muscle de produire de l'énergie. Ainsi les voies qui peuvent être touchées sont la glycolyse et la glycogénolyse (glycogénose), mais aussi celles intervenant dans le transport et l'oxydation des acides gras dans la mitochondrie (myopathies mitochondriales).

Maladies métaboliques

Les glycogénolyses

La glycogénose de type 2 : maladie de Pompe. Correspond à un déficit en maltase acide ; la transmission est autosomique récessive.

Deux tableaux possibles :

- chez l'enfant un tableau d'hypotonie généralisée avec atteinte cardio-respiratoire d'évolution rapidement fatale.
- chez l'adulte, un tableau de myopathie des ceintures avec atteinte respiratoire, macro-glossie.

La glycogénose de type 5 : maladie de Mac-Ardle. Déficit en phosphorylase ; la transmission est autosomique récessive. Débute à l'adolescence ou dans l'enfance. Patient se plaignant de douleurs musculaires à l'effort avec crampes. Peut être suspectée par l'absence d'élévation de l'acide lactique à l'effort.

Maladies métaboliques

↳ Les glycogénolyses

↳ **Les myopathies mitochondriales**

- Elles forment un groupe d'affections hétérogènes qui ont en commun la mise en évidence d'anomalies de la mitochondrie sur la biopsie musculaire, avec présence de fibres rouges, déchiquetées, qui correspond à l'accumulation de ces mitochondries anormales.
- L'âge de début est très varié, de la naissance à l'âge adulte.
- Les signes cliniques sont variables ; il faut y penser devant une intolérance à l'effort avec myalgie, une atteinte des mouvements oculaires isolée ou associée à une atteinte des ceintures.
- Ces myopathies mitochondriales peuvent aussi s'intégrer dans des tableaux plus complexes avec des signes neurologiques centraux (ataxie, crise comitiale ...) et signes sensoriels (rétinopathie, surdité).

Maladies métaboliques

↪ Les glyco-génolyses

↪ **Les myopathies mitochondriales**

La transmission se fait par voie maternelle.

Le diagnostic est porté sur :

- des arguments anatomopathologiques avec mise en évidence de fibres rouges déchiquetée : ragged red fibers.
- l'élévation anormale de l'acide lactique au repos et à l'effort.

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ Myotonie

↳ Maladie des canaux ioniques

↳ **Myopathie métabolique**

1. **Liée à l'X**
2. A transmission récessive
3. Inconnu
4. Maternel ou sporadique

- Déficit en phosphoglycérate kinase avec myoglobinurie et hémolyse
- Syndrome de Barth
- Glycogénose type IIb (Maladie de Danon)
- Maladie mitochondriale d'origine nucléaire
- Myopathie mitochondriale avec catarate

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ Myotonie

↳ Maladie des canaux ioniques

↳ **Myopathie métabolique**

1. Liée à l'X

2. A transmission récessive

3. Inconnu

4. Maternel ou sporadique

- Glycogénose musculaire type II
- Glycogénose musculaire adulte type II
- Glycogénose musculaire type V (Maladie de McArdle)
- Glycogénose musculaire type VII (Maladie de Tanu)
- Déficit en phosphoglycérate mutase
- Déficit en lacate déhydrogénase type A
- Déficit en myoadénylate déaminase
- Lipidose musculaire: déficit en carnitine palmitoyl transférase II
- Lipidose musculaire: déficit en carnitine
- Myopathie mitochondriale infantile fatale ou débutant à l'enfance
- Myopathie mitochondriale, anomalie de transport des protéines mitochondriales
- Myopathie mitochondriale, déficit en NADH-CoQ de la chaîne respiratoire
- Myopathie mitochondriale avec acidose lactique

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ Myotonie

↳ Maladie des canaux ioniques

↳ **Myopathie métabolique**

1. Liée à l'X
2. A transmission récessive
- 3. Inconnu**
4. Maternel ou sporadique

- Glycogénose musculaire type III (maladie de Forbes)
- Glycogénose musculaire type IV (maladie d'Andersen)

LES MYOPATHIES: **Myopathies primitives**

↳ Dystrophies musculaires

↳ Myopathies congénitales avec anomalie structurelle

↳ Myopathies inflammatoires acquises

↳ Myotonie

↳ Maladie des canaux ioniques

↳ **Myopathie métabolique**

1. Liée à l'X
2. A transmission récessive
3. Inconnu
4. **Maternel ou sporadique**

- Myopathie mitochondriale infantile létale
- Myopathie mitochondriale de type lipidique

LES MYOPATHIES: **différentes myopathies**

↪ Myopathies primitives

- Dystrophies musculaires
- Myopathies congénitales avec anomalie structurelle
- Myopathies inflammatoires acquises
- Myotonie
- Maladies des canaux ioniques
- Myopathies métaboliques

↪ Myopathie secondaire

Myopathie secondaire

Les myopathies endocriniennes

Elles se développent habituellement de façon lentement progressive avec atteinte de la musculature proximale et régressent avec la correction du trouble endocrinien ; elles peuvent être la seule manifestation de l'endocrinopathie.

Hyperthyroïdie : elle s'intègre alors aux autres signes de la maladie de Basedow ; avec déficit proximal (signe du .tabouret) ; on peut aussi rencontrer des atteintes aiguës dues à une hypokaliémie.

Hypothyroïdie : peut se compliquer de myopathie à forme soit hypotrophiante soit hypertrophiante, associée à des crampes, des phénomènes pseudo-myotoniques.

Hypoparathyroïdie ; l'ostéomalacie.

Hypercortissisme de la maladie de Cushing

Myopathie secondaire

↩ Les myopathies endocriniennes

↩ **Les myopathies toxiques médicamenteuses**

L'alcool peut induire différentes formes de myopathie ; une myopathie chronique, une myopathie aiguë nécrosante, une myopathie par le biais d'une hypokaliémie.

Les tableaux de myopathie chronique se rencontrent avec les traitements associants : corticoïdes au long cours, cyclosporine, chloroquine.

Les myopathies peuvent survenir dans le cadre d'hypokaliémie iatrogène : diurétique, laxatif, réglisse.

Les tableaux de myopathie subaiguë peuvent se rencontrer avec : clofibrate, lithium.

LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES



Maladies liées à une atteinte primitive et Isolées de l'UNITE MOTRICE

- **Atteinte de la fibre musculaire: myopathies**
 - **Dystrophies musculaires progressives (Duchenne de Boulogne)**
 - **Dystrophies musculaires congénitales**
 - **Myopathies congénitales**
 - **Maladies musculaires myotoniques**
 - **Maladies métaboliques du muscles (myopathies métaboliques)**
- **Atteintes de la jonction neuromusculaire (Myasthénie)**
- **Atteintes du nerf périphérique (Maladie de Charcot-Marie-Tooth)**
- **Atteinte du motoneurone dans la cornée antérieure de la moelle (Amyotrophies spinales infantiles)**