

Dystrophies Musculaires Progressives

Introduction

- Les DMP forment un groupe de pathologies musculaires héréditaires d'étiologies diverses et d'évolution variable
- Elles affectent les muscles qui ont atteint leur maturité structurelle et qui ont comme dénominateur commun l'aspect dystrophique bien mis en évidence à l'examen histologique d'un prélèvement de tissu musculaire
- Elles s'expriment sur le plan clinique par un déficit de la force musculaire associé à une amyotrophie de topographie le plus souvent proximale et d'évolution progressive

Classification

- Avant l'ère de la génétique : classifications basées sur la clinique et le mode de transmission
- Progrès récents apportés par la génétique : nouvelle classification précise basée sur la physiopathologie cellulaire et l'identification du gène et/ou des protéines impliqués

Structure cellulaire	Protéine	Locus	Dénomination classique
Sarcolemme	Caveoline Dysferline	3p 25 2p 13	LGMD 1C → dystrophie de Myoshi LGMD 2B → dystrophie de Welander
Matrice extracellulaire	Laminine 2 Collagène VI Integrine Fukutine Non déterminée Non déterminée	6 q 2 21q22,3 ITGA 7 9q31 P32,34 Non déterminée	Dystrophie congénitale à merosine (-) Dystrophie de Bethlem Non décrite Dystrophie de fukuyama Syndrome muscle / œil /cerveau Syndrome du Walker-Walburg
Complexe dystrophine-DAP	Dystrophine B dystroglycane α sarcoglycane B sarcoglycane Gam sarcoglycane D sarcoglycane	Xp21 3p21 17q2 4q12 13q12 5q33-34	Dystrophie de Duchenne Dystrophie de Becker Non décrite LGM2D LGM2E LGMD2C LGMD2F
Noyau	Emerine Lanine A Colpaine 3 Poly (A) binding- protéine Non déterminé Non déterminé Sequences répétées Expansions triplets	X q 28 1q23 15q1-15q3 14q12,2-q13 9p1-q1 Non déterminé 4q35 19q13,3	Dystrophie d'Emery Dreifuss LGMD1B LGMD2A Dystrophie oculo-pharyngée Dystrophie de Nonaka Dystrophie oculo-pharyngo-distale Dystrophie facio-scapulo-humérale Maladie de Steinert
Protéines sarcomériques et protéines associées	Titine Teletonine Myotiline Desmine	2q31 17q12 5q31 2q35	Dystrophie tibiale de Udd LGMD2G LGMD1A UIPMD Non individualisée

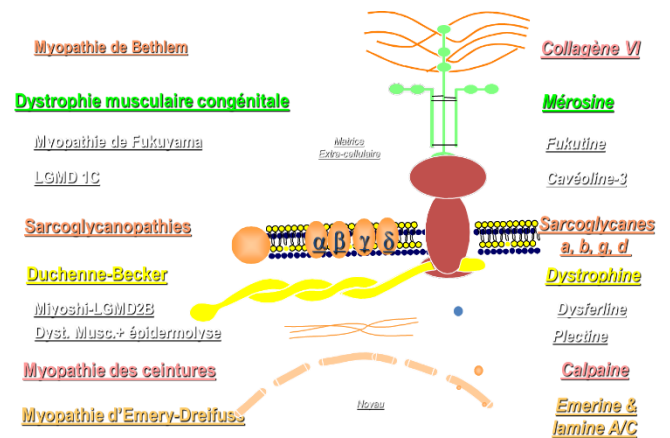
Etude anatomopathologique

- Processus dystrophique :
 - Irrégularité de la taille des fibres
 - Fibres nécrosées
 - Fibres en régénération
 - Prolifération du tissu graisseux → le tissu musculaire

Description des principales DMP

Dystrophinopathies (dystrophie de Duchenne de Boulogne (DMD), Dystrophie de Becker (BMD))

- Elles constituent la première cause de myopathie chez l'enfant de sexe masculin, elles sont liées à une anomalie quantitative et/ou qualitative de la dystrophine
- Elles se transmettent sur le mode gonosomique récessif et sont consécutives à des mutations affectant le gène de la dystrophine situé sur le bras court du chromosome X en p21



Age de début	3 – 4 ans Pas de manifestations
Entre 3 et 6 ans	Marche retardée Difficulté à courir, sauter, Chutes fréquentes Déficit des muscles de la ceinture pelvienne → Gowers + Hyperlordose lombaire Marche dandinante Tardivement → ceinture scapulaire Hypertrophie des mollets
Entre 7 et 10 ans	Déficit proximo-distal Amyotrophie des muscles concernés par le déficit ou abolition des ROT Macroglossie
Entre 10 et 12 ans	Perte de la marche Souvent précipitée par une infection ou un épisode chirurgical
A l'âge de 20 ans	Tous les muscles sont paralysés sauf les fléchisseurs des doigts. La macroglossie gêne la déglutition Décès : 20 ans, suite aux complications respiratoires et cardiaques

- **Lever myopathique** (signe de GOWERS) :
 - **Position assise → position debout** : le malade devant prendre appui avec ses mains sur ses genoux pour pouvoir se redresser
 - **Décubitus dorsal → position debout** : se retourne pour se coucher sur le ventre, se met à genoux en s'appuyant sur les mains adoptant ainsi une attitude à 4 pattes. Il prend appui avec les mains sur le sol puis sur les genoux pour se redresser
- **Autres manifestations** :
 - **Atteinte cardiaque** : quasi constante, cause de décès dans 10-50% des cas, cardiomyopathies dilatées le plus souvent ; Intérêt : ECG, échocardiographie (au début, évolution)
 - **Atteinte respiratoire** : précoce, cause de décès avant 20 ans chez 90% des DMD, encombrement bronchique, pneumopathie, insuffisance respiratoire.
 - **Troubles mentaux** : 40 % des patients surtout DMD

Dystrophie de Duchenne de Boulogne

- Âge moyen de début : 12 ans (2 - 20 ans).
- Déficit de la ceinture pelvienne → évolution lente → déficit de la ceinture scapulaire.
- Crampes, myalgies → fréquentes.
- ROT : longtemps conservés.
- Perte de la marche : 18 - 25 ans.
- Atteinte cardiaque : possible.
- QI à la limite de la normale
- **Moyens de diagnostic généraux :**
 - **Dosage des enzymes musculaires :**
 - CPK et LDH : augmentés ;
 - Précoce (avant les symptômes cliniques)
 - Constante et majeur
 - 20 fois supérieur à la normale
 - Permet d'évoquer le diagnostic dans les cas sporadiques et quasiment de le confirmer dans les cas familiaux
 - Permet la détection des femmes transmetrices
 - **Electromyographie :**
 - Tracé riche en potentiels d'unité motrice dont l'amplitude et la durée sont diminués
 - Absence d'activité musculaire au repos
 - Potentiels polyphasiques
 - **Biopsie musculaire :** formule dystrophique
 - Irrégularité de taille des fibres musculaires
 - Nécrose - régénérescence des fibres musculaires
 - Fibrose interstitielle.
- **Moyens de diagnostic spécifiques :** analyse de la dystrophine
 - **Immunohistochimie :** permet d'établir la présence de la dystrophine, sa localisation, son abondance.
 - Western Blot

Dystrophie Musculaire d'Emery Dreifuss (DME)

- Dystrophie musculaire scapulo-péronière, de transmission autosomique dominante, récessive et liée à l'X
- Se définit par la triade suivante :
 - Des rétractions précoces surtout au niveau des fléchisseurs des coudes, des triceps suraux et des muscles postérieurs du cou
 - Une faiblesse et une atrophie musculaire à début huméro-péronier lentement évolutives
 - Une cardiomyopathie

Myopathies des ceintures

- Les myopathies des ceintures (LGMD) constituent un groupe d'affections neuromusculaires très hétérogène tant sur le plan clinique que génétique
- Elles se distinguent selon leur mode de transmission autosomique dominant ou récessif
- Sur le plan clinique, elles se manifestent par un déficit moteur d'installation progressive des 2 ceintures d'évolution variable lente ou rapide, accompagnée souvent de déformations rachidiennes (hyperlordose) et de rétractions tendineuses

Classifications Génético-clinique des LGMD

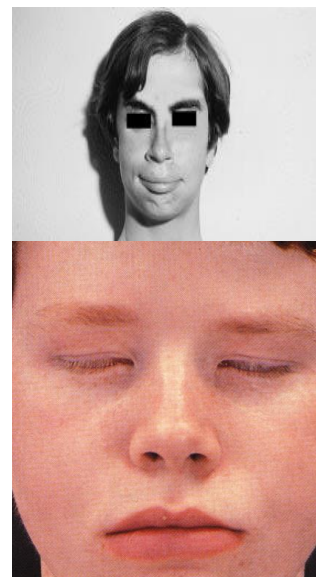
Dénomination Classique	Structure cellulaire	Protéine	Locus
LGMD1A	Protéines sarcomériques et protéines associées	Myotiline	5Q31
LGMD1B	Noyau	Lamine A/C	1Q23
LGMD1C	Sarcolemme	Caveoline	3P25
LGMD1D			6Q23
LGMD1E			7Q
LGMD2A	Noyau	Calpaine 3	15q1-15q3
LGMD2B	Sarcolemme	Dysferline	2P13
LGMD2C	Complexe dystrophine-DAP	Gamma-Sarc.	13Q12
LGMD2D	Complexe dystrophine-DAP	alpha-Sarc.	17Q2
LGMD2E	Complexe dystrophine-DAP	beta-Sarc.	4Q12
LGMD2F	Complexe dystrophine-DAP	delta-Sarc.	5Q33-34
LGMD2G	Protéines sarcomériques et protéines associées	Telethonine	17Q12
LGMD2H		Trim 32	9Q31-11
LGMD2I		FKRP2 Fukutine related Pr.	19Q13-3

Myopathie facio-Scapulo-Humérale (FSH)

- La FSH ou maladie de Landouzy-Dejerine est une dystrophie musculaire progressive de transmission autosomique dominante dont l'anomalie génétique a été localisée depuis 1990 sur le chromosome 4 (4q 35)
- Elle débute souvent dans l'enfance ou l'adolescence 10-20 ans
- Comme son nom l'indique, elle s'exprime sur le plan clinique par une atteinte des muscles de la face, de la ceinture scapulaire et du bras
- Les muscles releveurs des pieds, les fessiers et les abdominaux peuvent être atteints par le processus pathologique
- D'évolution progressive, volontiers asymétriques, variable d'un individu à l'autre et même en intrafamilial

➤ Au niveau de la face :

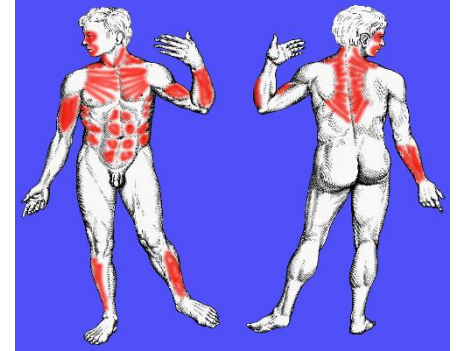
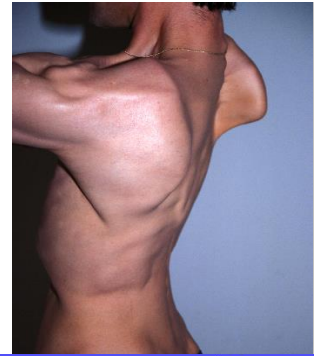
- Inexpressivité de la face : signe essentiel de début
- Parfois l'atteinte faciale est modérée : difficulté à siffler et à gonfler les joues
- Les yeux semblent grands ouverts et saillants : atteinte des orbiculaires.
- Leur occlusion complète est impossible surtout pendant le sommeil « dans la famille, on dort les yeux ouverts »
- Le rire est transversal + empreintes en forme de parenthèses au niveau des commissures des lèvres
- La lèvre supérieure est épaisse
- La lèvre inférieure est éversée
- Le sifflement est impossible
- Les patients ne parviennent pas à gonfler les joues, ni à boire avec une paille



• Description clinique :

- L'atteinte de la ceinture scapulaire : 1^{er} motif de consultation
- Elle est précoce et asymétrique
- Intéresse les muscles fixateurs de l'omoplate : grand dentelé, grand dorsal, rhomboïdes, le faisceau inférieur du trapèze. Donnant l'aspect d'épaule basculée vers l'avant
- La clavicule devient horizontale parfois oblique en bas et en-dehors → aspect en balcon

- Atteinte des membres supérieurs : tardive mais constante, avec des avants bras normaux : « avant-bras de Popeye »
 - Les muscles de la ceinture pelvienne (50% des cas) : responsables des troubles statiques : hyperlordose, troubles de la marche
 - Atteinte des muscles de la jambe : tibial antérieur, péronier → les patients ne parviennent plus à marcher sur les talons
 - Atteinte des muscles releveurs du pied : steppage
 - Les muscles de la loge postérieure de la jambe ne sont pas atteints
 - Faiblesse musculaire sélective, asymétrique, prédominant sur : face (orbiculaires), fixateurs d'omoplates, bras (biceps)
- **Examens complémentaires :**
- **CPK** : normale ou modérément élevée (ne dépassant pas 5 fois la normale)
 - **EMG** : indiqué dans les formes frustes peu évoluées, tracé de type myogène
 - **Imagerie musculaire** : évalue l'atrophie de certains muscles touchés précocement, permet de choisir le lieu où sera pratiquée la biopsie musculaire
 - **Biopsie musculaire** : n'est plus systématique, processus dystrophique, réactions inflammatoires → aspect de polymyosite



Myopathies distales

- Elles s'expriment sur le plan clinique par un déficit moteur associé à une amyotrophie affectant les muscles distaux des membres inférieurs et/ou supérieurs
- Le diagnostic des myopathies distales est basé sur : le mode de transmission (autosomique dominant, récessif), l'âge de début précoce, la localisation de l'atteinte musculaire : distale
- Depuis les progrès de la biologie moléculaire, les gènes et les loci en cause des myopathies distales sont de mieux en mieux connus

Dystrophies Musculaires Congénitales (DMC)

- Les DMC constituent un groupe d'affections musculaires héréditaires et génétiquement déterminées, de transmission autosomique dominante
- Elles sont à révélation précoce, habituellement dès la naissance ou dès les 1^{ers} mois de la vie
- Leur tableau clinique est dominé par une faiblesse des muscles des membres et du tronc, une hypotonie, des rétractions musculaires
- 3 types de DMC :
 - Formes avec atteinte musculaire isolée
 - Formes associées à une atteinte oculaire
 - Formes associées à une atteinte cérébrale

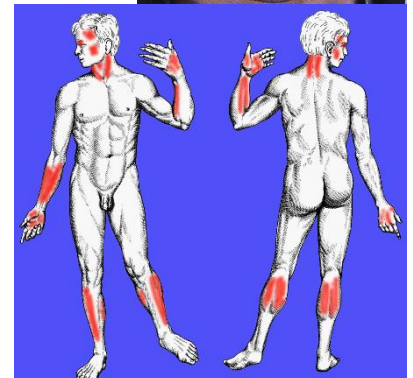
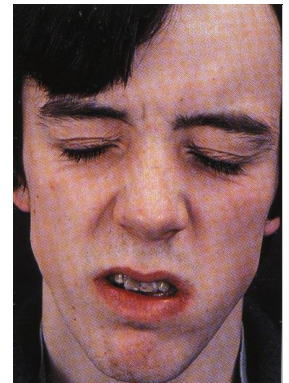
Dystrophie Musculaire Oculo-Pharyngée

- Affection musculaire rare, de transmission autosomique dominante
- Elle touche les 2 sexes avec une égale fréquence, débutant vers l'âge de 50 – 60 ans par une faiblesse musculaire entraînant un ptôsis et des troubles de la déglutition, une atteinte musculaire des membres, essentiellement proximale existe également

Dystrophie Myotonique de Steinert

- Affection multi-systémique (appareil musculaire, œil, appareil cardiorespiratoire, SNC, appareil digestif, gonades), de transmission autosomique dominante
- Associe : une dystrophie musculaire, une myotonie vraie et des anomalies d'autres organes (œil, système nerveux, appareil cardiorespiratoire, appareil digestif et glandes endocrines)

- La plus fréquente des DMP de l'adulte
- **Prévalence** : 5 cas / 100 000 habitants
- **Début** : 20-30 ans
- **Description clinique** :
 - **Appareil musculaire** : se traduit par : myotonie vraie, atrophie musculaire, déficit moteur
 - **Myotonie** : signe majeur de la maladie, lenteur anormale et indolore du relâchement musculaire au décours d'une contraction volontaire ou provoquée, s'atténue lorsque les contractions sont répétées, s'aggrave à la fatigue
 - **Myotonie clinique** :
 - ✓ **Au niveau de la face** : muscles des paupières (signe du Lid Lag), muscles de la mastication, muscles de la langue, muscles pharyngés et de la parole
 - ✓ **Au niveau des membres** :
 - ❖ **Mains** : main d'accapareur de Grasset, source d'accidents graves
 - ❖ **Pieds** : difficulté du démarrage de la marche. Le malade trébuche → chute comme une statue
 - **Myotonie mécanique** : myotonie provoquée
 - ✓ Percussion des masses musculaires → formation d'un large sillon persistant (lenteur à la décontraction) avec parfois déplacement segmentaire
 - ✓ Percussion de l'éminence thénar → adduction du pouce,
 - ✓ Percussion de l'éminence hypothénar → adduction de l'auriculaire
 - ✓ Percussion de l'extenseur commun des doigts au-dessous de l'épicondyle → extension d'un ou plusieurs doigts
 - **Myotonie électrique**
 - **Amyotrophie** :
 - **Topographie** : Muscles du visage : masticateurs, sterno-cléido-mastoïdiens, muscles distaux des membres
 - **Déficit moteur** : de même topographie que l'amyotrophie
 - Atteinte des muscles de la face précoce et constante
 - Atteinte du releveur de la paupière supérieure → ptôsis bilatéral
 - Atteinte de l'orbiculaire des paupières → rare, entraîne une difficulté à fermer les yeux
 - Atteinte des oculomoteurs fréquente mais discrète → rarement une diplopie
 - Atteinte des muscles masticateurs (temporaux, masséters et ptérygoïdiens) → joues creuses, troubles de la mastication, mâchoire tombante
 - Atteinte des muscles pharyngolaryngés et de la langue → voix nasonnée
 - Atteinte des muscles sterno-cléido-mastoïdiens : de grande valeur diagnostique, responsable d'une disparition de leurs reliefs, incapacité à soulever la tête du plan du lit
 - Atteinte des muscles extenseurs du cou : tardive, chute de la tête en avant
 - Aux membres → l'atteinte musculaire est distale
 - Aux membres supérieurs → mains (fléchisseurs et extenseurs des doigts), extenseurs des poignets, muscles proximaux (biceps) rare et tardive
 - Aux membres inférieurs → muscles péroniers, releveurs des pieds → steppage
 - Atteinte du quadriceps discrète



- **Autres manifestations cliniques :**
 - **Appareil oculaire :** cataracte, symptôme majeur, présente chez 100% des patients après 40 ans
 - **Appareil cardio-vasculaire :** 90% des malades présentent un ECG pathologique
 - **Atteinte des phanères et de la peau :** calvitie, chez 80% des patients masculins, elle est précoce, fronto-pariétale. Rare chez la femme
 - **Appareil digestif**
 - **Appareil respiratoire**
 - **Manifestations endocriniennes :** diabète, dysthyroïdie
- **Examens complémentaires :**
 - **CPK-LDH :** sont normales
 - **EMG :** indiqué dans les formes asymptomatiques, tableau clinique pauvre, différencier entre myotonie dystrophique ou non, confirme l'atteinte myogène et la myotonie
 - **Myotonie :** salves de potentiel d'unité motrice brefs, très rapprochés, apparaissent dès l'intention de l'aiguille, de durée brève 20-30 s, de fréquence 40-60 Hz, leur amplitude croît puis décroît progressivement
 - **Étude génétique :**
 - Mode de transmission : autosomique dominant
 - À pénétrance complète et à expressivité variable
 - Avec phénomène d'anticipation
 - Anomalie moléculaire : amplification d'un triplet CTG dans le gène DMPK en 19p
 - Chez le sujet normal : 5-37 répétitions CTG (stable) peut atteindre 2000 (formes graves) chez le sujet malade.
 - Il existe une corrélation entre le phénotype et le nombre de répétitions CTG
- **Prise en charge :**
 - **Thérapeutique spécifique :**
 - **Médicamenteuse :** corticoïdes, voie orale, 0,7 mg/kg/j, amélioration de la force musculaire, recul de l'âge de la perte de la marche, résultats décevants, effets secondaires très importants (prise de poids, ostéoporose...)
 - **Thérapie génique :** transférer un gène normal pour compenser un gène défectueux, corriger le gène défectueux *in situ*. Essais en cours sur l'animal : vecteur adénoviral et une minidystrophine : incorporation du gène minidystrophine au niveau des myoblastes a été possible ainsi que son expression tissulaire ; la correction du phénotype n'est pas quantifiable
 - **Thérapeutique non-spécifique :** traitement symptomatique, multidisciplinaire, vise à rechercher les différentes atteintes dont le malade peut être affecté :
 - **Cardiaque :** ECG, échocardiographie, scintigraphie cardiaque, holter cardiaque sur 24 heures. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont utilisés en 1^{ère} intention en cas de diminution de la fraction d'éjection
 - **Respiratoire :** surveillance de la croissance pulmonaire : épreuve fonctionnelle une fois par an puis biannuelle lorsque la fonction respiratoire se dégrade, rééducation respiratoire si Capacité Vitale diminue par relaxation de pression et de exercices respiratoires, lutte contre l'encombrement et l'atélectasie → kinésithérapie de drainage.
 - **Orthopédique :** prévenir les déformations articulaires, maintenir un bon fonctionnement du tissu musculaire, empêcher les attitudes vicieuses.
 - **Kinésithérapie :** lutter contre les rétractions tendineuses.
 - **Appareillage :** limiter la dégradation de la fonction respiratoire, meilleure installation assise et couchée
 - **Conseil génétique**
 - **Diagnostic prénatal**