

LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES (DMP)

Dr Benhamada Service de Neurologie CHU de Constantine

I/ Plan :

- Introduction
- Classifications
- Etude anatomopathologique
- Descriptions cliniques et génétiques des principale DMP
- Prise en charge des DMP

II/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**.

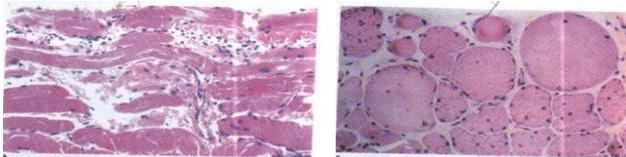
III/ Historique et succession des classifications

- Avant l'ère de la génétique : classifications basées sur la clinique et le mode de transmission
 - Exp1 : Classification BATTEN (1909)
 - Exp2 : Classification Gherrardi (1989).
- Les progrès récents apportés par la génétique :
 - * Nouvelle classification précise.
 - * Basée sur la physiopathologie cellulaire et l'identification du gène et/ou des protéines- impliquées.

IV/ ETUDE ANATOMOPATOLOGIQUE :

➤ Processus dystrophique :

- * Irrégularité de la taille des fibres.
- * Fibres nécrosées.
- * Fibres en régénération.
- * Prolifération du tissu grasseux → le tissu musculaire



V/DESCRIPTION CLINIQUE ET GENETIQUE DES PRINCIPALES DMP :

A/ Les Dystrophinopathies :

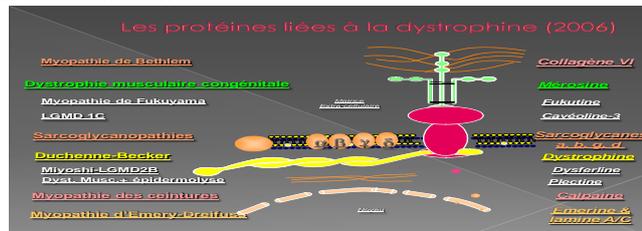
- **.- Dystrophie de Duchenne de Boulogne (DMD)
- **.- Dystrophie de Becker (BMD)

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 Xp 21.

PHYSIOPATHOLOGIE

- La dystrophine est une Pr- de 427 KDa, composée de 3685 AA, codée par le gène DMD = 79 exons.
- Pr- ubiquitaire: muscle squelettique, le cœur, le muscle lisse et le cerveau.
- Topographie : sous membranaire
- Elle a un rôle dans le maintien, la stabilisation du cytosquelette sous membranaire et l'encrage de celui-ci à la membrane.



1- DESCRIPTION CLINIQUE DE LA DMD

*Age de début - 3 – 4 ans
- Pas de manifestations pathologique à la naissance

*Entre 3 – 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 – 10 ans - Déficit proximo-distal
- Amyotrophie des muscles concernés par le déficit.
- ↓ ou abolition des ROT
- Macroglossie.

*Entre 10 – 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 au complication respiratoires et cardiaques.

- Atteinte cardiaque - Quasi constante ;
- Cause de DC dans 10-50% des cas.
- Cardiomyopathies dilatées le plus souvent ;
- Intérêt : ECG, échocardiogramme (au début,évolution)

- Atteinte respiratoire - Précoce
- cause de DC avant 20 ans chez 90% des DMD

- Encombrement bronchique ;
- Pneumopathie ;
- Insuffisance respiratoire.

■ Troubles mentaux : 40 % des patients surtout DMD

2-DESCRIPTION CLINIQUE DE LA BDM

- Age moyen de début :12 ans (2 - 20 ans).
- Déficit de la ceinture pelvienne.
Évolution lente --> déficit de la ceinture scapulaire.
- Les crampes - myalgies : fréquentes.
- Les ROT : longtemps conservés.
- Perte de la marche : 18 - 25 ans.
- L'atteinte cardiaque : possible.
- QI à la limite de la normale.

MOYENS DE DIAGNOSTIC

I- MOYENS DE DIAGNOSTIC GENERAUX :

1) Dosage des enzymes musculaires :

- CPK et LDH : augmentés ;
- Précoce (avant les symptômes cliniques)
- Constante et majeur
- 20 fois supérieures à la normale
- Permet d'évoquer le diagnostic --> cas sporadique et quasiment de le confirmer dans les cas familiaux.
- Permet la détection des femmes transmetrices.

2) L'électromyographie :

- Tracé riche en potentiels d'unité motrice dont l'amplitude et la durée sont diminués.
- Absence d'activité musculaire au repos
- Potentiels polyphasiques.

3) La biopsie musculaire : fromule dystrophique

- Irrégularité de taille des FM ;
- Nécrose - régénérescence des FM ;
- Fibrose interstitielle.

II- MOYENS DE DIAGNOSTIC SPECIFIQUES :

1) Analyse de la dystrophine :

Analyse de la dystrophine

L'immunohistochimie : permet d'établir

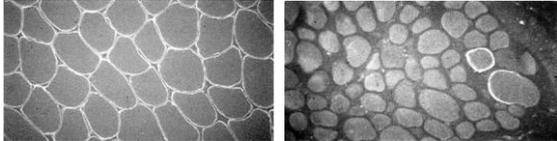
- la présence de la dystrophine
- sa localisation ;
- son abondance.

* La dystrophine apparaît sous forme d'un liseré fluorescent continu à la membrane plasmique de chaque fibre.

- Chez le DMD: - dystrophie absente dans 60 %

- Chez le Becker : - présente ;
 - PM variable ;
 - les fibres sont marquées de façon plus ou moins irrégulière (Patchy Pathern).

- Femmes transmetrices :
 - aspect en mosaïque
 - FM dystrophine (+)
 - FM dystrophine (-)



Le Western Blot :

Révèle la taille de la dystrophine et précise son abondance.

La dystrophine est visualisée sous forme d'un doublet spécifique correspondant au PM de 427 KDa.

■ Chez le DMD :

- doublet absent
- ou faiblement exprimé

■ Chez le BMD :

- le doublet est d'intensité plus faible, correspond à une taille de dystrophine

* normale ;

* augmentée ;

* diminuée

- en fonction de la lésion moléculaire en cause (mutation ponctuelle, duplication ou délétion).

Analyse du gène de la dystrophine :

Gène de la dystrophine : - gène DMD

- Xp21
- domaine de 2,4 megabases de l'ADN
- plus grand gène humain : 79 exons.

79 exons séparés par des introns de grande taille --> transcrit en un large ARNm --> et traduction donnera la dystrophine

Défaut moléculaire du gène et méthodes d'analyse moléculaire

- Le gène DMD : altéré par 3 types de lésions
 - * Délétions : 65 % .
 - * Duplications : 5 % .
 - * Mutations ponctuelles : 30 %.

B/ Description de la dystrophie musculaire d'EMERY DREIFUSS (DME)

- Dystrophie musculaire scapulo-péronière,
- De transmission AD, AR et RLX
- 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
 - Et une cardiomyopathie.

C/Description des myopathies des ceintures :

Les myopathies des ceintures constituent un groupe d'affections neuromusculaires très hétérogène tant sur le plan clinique que génétique

- Elles se distinguent selon leur mode de transmission AD ou AR.
- Sur le plan clinique elles se manifestent par :

* un déficit moteur d'installation progressive des 02 ceintures d'évolution variable (lente ou rapide), accompagnée souvent de déformations rachidiennes (hyper lordose) et de rétractions tendineuses.

- 1^{ère} description : William ERB (Fin du siècle dernier)
- Le terme de LGMD est récent : 1950 (Walton et Natrass)
- 1995 : Référence au mode de transmission avec le chiffre « 1 » pour les formes **AD** et le chiffre « 2 » pour les formes **AR** et au Locus correspondant classé par ordre alphabétique et chronologique
- A ce jour, 14 localisations génétiques ont été et mise à jour dont 9 AR et 5 AD.

- Une nouvelle classification plus explicite de 2017-2018

- Le nom des dystrophies musculaires des ceintures prend le format suivant : « LGMD, mode de transmission D ou R, ordre de découverte (nombre), nom de la protéine en cause

- Ainsi, l'ex-LGMD2A (calpaïnopathie) devient la LGMD R1 liée à la calpaïne 3.

C/ Description clinique de la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) :

La FSH ou maladie de Landouzy-Dejerine est une dystrophie musculaire progressive de transmission AD dont l'anomalie génétique a été localisée depuis 1990 sur chr 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 des bras
- Les muscles releveurs des pieds, les fessiers et les abdominaux peuvent être atteints par le processus pathologique.

- Déficit moteur et amyotrophie de topographie facio-scapulo-huméro-péronière
- 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 en 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.
- 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

D/ Description clinique des 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 (MD) est basé sur:
 - * le mode de transmission: AR/AR
 - * 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 MD sont de mieux en mieux connus

E/Les dystrophies musculaires congénitales (DMC) :

- C'est un groupe d'affections musculaires héréditaires et génétiquement déterminées de transmission AR
- Elles sont à révélation précoce, habituellement dès la naissance ou dès les 1^{iers} mois de la vie.
- Leur tableau clinique est dominé par :
 - * une faiblesse des muscles des membres et du tronc
 - * une hypotonie
 - * des rétractions musculaires
- Il existe 03 types de DMC:
 - Les formes avec atteinte musculaire isolée
 - Les formes associées à une atteinte oculaire
 - Les formes associées à une atteinte cérébrale

F/ la dystrophie musculaire oculopharyngée :

- Affection musculaire rare, de transmission AD
- Elle touche les 02 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.

G/ la dystrophie myotonique de Steinert :

- C'est affection multisystémique ; de transmission AD
- Associe : une dystrophie musculaire, une myotonie vraie et des anomalies d'autres organes (œil, système nerveux central, appareil cardiorespiratoire, appareil digestif et glandes endocrines)
- La plus fréquente des DMP de l'adulte.
- Prévalence : 5 cas / 100 000 habitants
- Débute : 20-30 ans -
- Affection multisystémique : Appareil musculaire - Œil- Appareil cardiorespiratoire - SNC- Appareil digestif - Gonades.

Description clinique :

**L'appareil musculaire : se traduit par :

*Une myotonie vraie

*Une atrophie musculaire

*Un déficit moteur

*La myotonie : c'est le signe majeure de la maladie

- La Myotonie :c'est la lenteur anormale et indolore du relâchement musculaire au décours d'une contraction volontaire ou provoquée .S'atténue lorsque les contractions sont répétées et s'aggrave à la fatigue et au froid.

C'est une myotonie vraie : ** Clinique
 **Mécanique
 ** Électrique

** La myotonie clinique :

- Au niveau de la face :- Les muscles des paupières (signe du Lid Lag)
 - Les muscles de la mastication
 - Les muscles de la langue
 - Les 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)

** La myotonie mécanique :

Myotonie provoquée : c'est la 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'1 ou plusieurs doigts

*L'amyotrophie :

La topographie : Muscles du visage « les masticateurs, les sterno-cléido-mastoïdiens, les muscles distaux des membres »

*Le déficit moteur

De même topographie que l'amyotrophie

L'atteinte des muscles de la face est précoce et constante

- L'atteinte du releveur de la paupière sup : ptôsis bilatéral

- L'atteinte de l'orbiculaire des paupières: est rare et entraîne une difficulté à fermer les yeux

L'atteinte des oculomoteurs est fréquente mais discrète → rarement une diplopie

L'atteinte des Muscles masticateurs (temporaux, masséters et ptérygoïdiens) → joues creuses, troubles de la mastication, mâchoire tombante.

- L'atteinte des Muscles pharyngo-laryngés et de la langue → voix nasonnée L'atteinte des muscles :

* sterno-cléido-mastoïdiens - De grande valeur diagnostic, responsable d'une disparition de leur reliefs

- Incapacité à soulever la tête du plan du lit

* extenseurs du cou, tardive avec 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
 - L'atteinte du quadriceps est discrète

**** Autres manifestations cliniques**

* Appareil oculaire : La 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 ; précoce, fronto-pariétale
- Rare chez la femme

* Appareil digestif

* Appareil respiratoire

* Manifestations endocriniennes : diabète, dysthyroïdie.

Examens complémentaires :

- CPK – LDH = sont normales
 - EMG est indiqué dans les formes asymptomatiques ou tableau clinique pauvre.
- Pour différencier entre myotonie dystrophique ou non

L' EMG : Confirme l'atteinte myogène et la myotonie

* La myotonie - Salves de PUM brefs, très rapprochés, apparaissent dès l'intention de l'aiguille ; De durée brève 20-30 S ; De fréquence entre 40-60 Hz ; Leur amplitude croit puis décroît progressivement.

Étude génétique :

- Mode de transmission : AD
- À pénétrance complète et à expressivité variable
- Avec phénomène d'anticipation

Anomalie moléculaire : - Amplification d'un triplet CTG dans le gène DMPK En 19 p.

- 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.

VI/ PRISE EN CHARGE :

1) Prise en charge thérapeutique spécifique :

Thérapie médicamenteuse (pour les Dystrophinopathies)

* corticoïdes, voie orale à la dose de 0,7 mg/kg/j ;

Permet l'amélioration de la force musculaire et le recul de l'âge de la perte de la marche ;
Mais, les résultats sont décevants ; avec beaucoup d'effets secondaires (prise de poids et l'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.

2)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 (IEC) sont utilisés en 1^{ère} intention en cas de diminution de la fraction d'éjection.

* Respiratoire :

- surveillance de la croissance pulmonaire : épreuve fonctionnelle 1fois par an puis bi-annuelle lorsque la fonction respiratoire se dégrade;
- rééducation respiratoire si CV↓ 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.

* La kinésithérapie :

- lutter contre les rétractions tendineuses.

* Appareillage :

- limiter la dégradation de la fonction respiratoire ;
- meilleure installation assise et couchée