

Myopathies

I. Pour comprendre

Les maladies musculaires se répartissent en deux grands groupes :

- les myopathies d'origine génétique :
 - les dystrophies musculaires : du fait d'une altération d'un de leur constituant, les fibres musculaires se détruisent progressivement ;
 - les myopathies congénitales : anomalie du développement et de la maturation des fibres pendant la période fœtale ;
 - les myopathies métaboliques : dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses) ou de la chaîne respiratoire (maladies mitochondriales) ;
- les myopathies acquises :
 - les myopathies toxiques et médicamenteuses ;
 - les myopathies inflammatoires ;
 - les myopathies endocriniennes.

II. Démarche diagnostique en pathologie musculaire

A. Repérer les symptômes évocateurs

- Symptômes suggestifs :
 - déficit moteur proximal des membres (muscles des ceintures) ;
 - rhabdomyolyse aiguë (nécrose musculaire) : douleurs musculaires, faiblesse, émission d'urines brun foncé (myoglobinurie) ;
 - ophtalmoplégie externe progressive (ptosis et/ou limitation des mouvements oculomoteurs).
- Savoir y penser devant :
 - symptômes intermittents : intolérance musculaire à l'effort ou accès parétiques aigus ;
 - raideur musculaire (myotonie).

B. Préciser le profil évolutif et les antécédents familiaux

- Âge d'apparition et profil évolutif.
- Antécédents familiaux et mode de transmission :
 - recherche de symptômes similaires chez les apparentés ;
 - tracer un arbre généalogique.

C. Examen clinique

1. Rechercher un déficit musculaire

- Prédominance proximale habituelle, souvent sélectif pour certains muscles, mais le plus souvent symétrique ; atteinte distale plus rare mais possible.
- Persistance des réflexes tendineux.
- Absence de troubles sensitifs.

2. Rechercher en association au déficit

- Une atrophie ou une hypertrophie musculaire (mollets).
- Une myotonie : lenteur de la relaxation musculaire.
- Des rétractions musculaires conduisant à une diminution des amplitudes articulaires.

3. Rechercher une atteinte musculaire en dehors des membres

- Muscles axiaux : extenseurs du cou (tête tombante), extenseurs du tronc (camptocormie).
- Muscles oculomoteurs : ptosis, ophtalmoplégie sans diplopie.
- Muscles pharyngolaryngés.
- Muscle cardiaque : cardiomyopathie ou trouble du rythme.
- Muscles respiratoires (insuffisance restrictive).

D. Examens paracliniques

1. Taux sérique de la créatine kinase

- Suggestif d'une atteinte musculaire si créatine kinase (CK) élevée (supérieur à 3 fois la limite supérieure normale).
- Il peut être normal dans certaines pathologies musculaires.
- Penser à demander un dosage de CK devant une augmentation des transaminases (s'il est élevé, il est en faveur d'une atteinte musculaire et non hépatique).

2. ENMG

- Tracé myogène évocateur mais aspects trompeurs possibles.
- Averses myotoniques en cas de myotonie.
- Vitesses de conduction nerveuse normales.

3. Imagerie musculaire (scanner ou IRM)

Elle permet une analyse précise de la répartition des muscles atteints (anomalie de densité ou de signal liée à l'involution du tissu musculaire).

4. Biopsie musculaire

- Examen déterminant dans de nombreux cas, elle nécessite une expertise et doit être réalisée dans un centre de référence.
- Prélèvement sous anesthésie locale.
- Permet de montrer des lésions morphologiques spécifiques d'une maladie musculaire.
- Permet d'analyser l'expression de certaines protéines (immuno-histochimie, western blot).
- Permet une étude biochimique du tissu musculaire (myopathies métaboliques).

5. Autres examens complémentaires

Prélèvement sanguin pour génétique moléculaire dans les myopathies d'origine génétique dont le gène est connu et les mutations identifiées.

III. Dystrophie myotonique de Steinert

La myotonie est une lenteur de la relaxation musculaire. C'est un phénomène indolore. Le patient la décrit comme une raideur musculaire. La myotonie spontanée est responsable d'une lenteur et d'une difficulté à l'extension des doigts lorsque le patient desserre les doigts de l'examineur. Elle peut être provoquée par une percussion musculaire par le marteau à réflexe : lors du réflexe idio-musculaire, le mouvement provoqué ne revient que lentement à sa position initiale. Elle est détectable par l'électromyogramme où, dès l'insertion de l'aiguille électrode dans le muscle au repos, sont enregistrées des rafales myotoniques donnant un bruit très caractéristique comparé à celui d'un « avion en piqué ».

A. Génétique

- La dystrophie myotonique de Steinert est la plus fréquente des myopathies héréditaires de l'adulte (prévalence : 5 pour 100 000).
- Transmission autosomique dominante.
- Sévérité très variable (allant des formes asymptomatiques aux formes congénitales très sévères).
- Phénomène d'anticipation (les symptômes observés dans une famille sont plus précoces et la maladie plus sévère au fil des générations).
- Analyse génétique moléculaire directe : amplification d'une répétition instable de triplets
Importance du :
 - conseil génétique ;
 - diagnostic prénatal.

B. Forme commune

- Reconnue dans la troisième ou quatrième décennie.
- Diagnostic : association d'une faiblesse musculaire avec myotonie à une atteinte plurisystémique :
 - amyotrophie des muscles distaux des membres, de la face et du cou ;
 - myotonie clinique souvent limitée aux mains ;
 - atteinte plurisystémique :
 - calvitie précoce, constante chez l'homme ;
 - cataracte bilatérale précoce ;
 - troubles cardiaques à dépister et surveiller de façon impérative (ECG et Holter rythmique annuels) : troubles de la conduction, troubles du rythme ; un des éléments pronostic important de la pathologie ;
 - troubles endocriniens (hypogonadisme, diabète de type 2) ;
 - atteinte du système nerveux central (hypersomnie, troubles de la personnalité, atteinte frontale).

C. Forme congénitale

- Uniquement en cas de transmission maternelle.
- Période anténatale : réduction des mouvements fœtaux et hydramnios.
- À la naissance : nouveau-né très hypotonique, avec troubles de la succion et de la déglutition et, parfois, détresse respiratoire.
- Pronostic très sévère : décès dans près d'un quart des cas et, en cas de survie, retard mental dans au moins deux tiers des cas.
- À prévenir par le conseil génétique (+++).

D. Dystrophie myotonique de type 2

- Affection de transmission autosomique dominante, due à l'expansion de répétitions d'un quadruplet CCTG dans le gène ZFN9 localisé sur le chromosome 3q.
- La dystrophie myotonique de type 2 (PROMM, *PROximal Myotonic Myopathy*) partage trois signes cardinaux avec la maladie de Steinert : faiblesse musculaire, myotonie, cataracte précoce.
- Elle s'en distingue par l'absence de forme congénitale et de retard mental, la fréquence des myalgies, le siège de la faiblesse (proximal et axial).

IV. Dystrophinopathies

A. Dystrophie musculaire de Duchenne

- La dystrophie musculaire de Duchenne est la plus fréquente des myopathies chez l'enfant (1 pour 3 500 nouveau-nés masculins).
- Transmission récessive liée à l'X : elle n'atteint que les garçons.
- Elle débute entre 3 et 5 ans par des troubles de la marche, des chutes et des difficultés à la montée des escaliers.
- Le petit garçon se relève du sol en prenant appui sur ses cuisses pour redresser le tronc (signe de Gowers). Hypertrophie musculaire (mollets, langue).
- Retard mental dans 40 % des cas.
- Marche perdue vers l'âge de 10 ans.
- Complications orthopédiques : rétractions, déformation du rachis.
- Pronostic vital engagé du fait de l'atteinte des muscles respiratoires et cardiaques (cardiomyopathie dilatée) autour de 20–25 ans.
- Élévation de la CK constante, +++ (> 1 000 UI/l), dès les premiers jours de vie.
- Biopsie musculaire : lésions dystrophiques, absence de dystrophine par immunocytochimie et western blot.
- Génétique moléculaire : confirmation de l'anomalie (délétion dans deux tiers des cas ou mutation ponctuelle).

Conseil génétique :

- fondamental, il doit être précoce chez les transmettrices ;
- diagnostic prénatal possible.

B. Dystrophie musculaire de Becker

- Incidence dix fois moindre que celle de la myopathie de Duchenne.
- Début plus tardif et déficit moins sévère.
- Atteinte cardiaque moins constante, mais elle peut être aussi sévère que dans la dystrophie de Duchenne.
- Biopsie musculaire : présence de dystrophine en quantité réduite, avec une taille variable selon l'anomalie moléculaire en cause.

V. Myopathies inflammatoires

A. Dermatomyosites et polymyosites

1. Dermatomyosite

Maladie de mécanisme vasculaire inflammatoire humoral (dépôts de compléments).

Manifestations cutanées

- Érythroœdème (visage, cou et décolleté, épaules) avec œdème lilacé des paupières supérieures.
- Papules de Gottron (plaques érythémateuses siégeant en bandes à la face d'extension des mains et des doigts, parfois coudes et genoux).
- Érythème hyperhémique péri-unguéal douloureux (signe de la manucure).

Manifestations musculaires

- Installation subaiguë sur quelques semaines ou quelques mois.
- Déficit proximal des membres.
- Dysphagie 50 % des cas.
- Myalgies 50 % des cas.

Paraclinique

- Syndrome inflammatoire biologique modéré, voire absent (dans un cas sur deux).
- Élévation des CK inconstante (environ 80 % des cas).
- Anticorps non spécifiques (facteurs antinucléaires) et anticorps anti-synthétases (JO1).
- Biopsie musculaire : infiltrats inflammatoires de siège péri-vasculaire, atrophie des fibres péri-fasciculaires.
- Radiographie et scanner pulmonaire, EFR : ils peuvent montrer un syndrome interstitiel.
- ECG : il peut montrer une atteinte cardiaque infraclinique.

Syndrome paranéoplasique (++++)

- L'association à un cancer doit être recherchée chez l'adulte, surtout après 40 ans.
- Elle existe dans environ 20 % des cas et conditionne le pronostic.
- La dermatomyosite précède le cancer dans 70 % des cas. Le délai moyen entre la survenue des deux affections est le plus souvent inférieur à 1 an.
- Tous les types de cancers peuvent être observés (pulmonaire, digestif, gynécologique).

2. Polymyosite

- Maladie inflammatoire du myocyte par un trouble de l'immunité cellulaire.
- Survenue exclusive chez l'adulte.
- Absence de manifestations cutanées.
- Association plus fréquente avec une maladie auto-immune (sclérodémie, lupus) et, plus rare, à un cancer.

3. Traitement

Le traitement des dermatomyosites et polymyosites repose en première intention sur la corticothérapie, commencée à la posologie d'1 mg/kg par jour. La réponse au traitement est jugée sur les paramètres cliniques et biologiques. En cas de corticorésistance ou de corticodépendance, différents traitements immunosuppresseurs peuvent être proposés.

B. Myosite à inclusions

- Maladie moins inflammatoire comportant des éléments dégénératifs.
- La plus fréquente des myopathies inflammatoires après 50 ans.
- Installation plus lente que dans les dermatomyosites et polymyosites.
- Pas de myalgies.
- Déficit amyotrophiant souvent asymétrique, à la fois proximal et distal, intéressant préférentiellement les quadriceps et les fléchisseurs des doigts.
- Taux de CK peu élevé.
- Biopsie musculaire : lésions évocatrices, fibres contenant des vacuoles bordées et des inclusions, lésions inflammatoires en quantité variable.
- Pathogénie auto-immune incertaine ; elle ne répond pas aux corticoïdes ni aux immunosuppresseurs.

VI. Autres myopathies acquises

A. Myopathies médicamenteuses

- *Hypocholestérolémiants (statines et fibrates) (+++)* : élévation des CK, myalgies, rhabdomyolyse aiguë.
- Corticoïdes au long cours (++) : faiblesse avec amyotrophie, CK normale.
- Antirétroviraux : myopathie mitochondriale.
- Chloroquine et colchicine : myopathie déficitaire indolore.

B. Myopathies endocriniennes

Le traitement de l'endocrinopathie peut faire disparaître les symptômes musculaires.

- Hyperthyroïdie : déficit proximal indolore des membres inférieurs avec CK normale ; myopathie oculaire basedowienne.
- Hypothyroïdie : faiblesse et enraidissement musculaire douloureux, élévation des CK.
- Affections surrénaliennes : hypercorticisme, insuffisance surrénalienne.
- Anomalies du métabolisme calcique et de la vitamine D : hyperparathyroïdie, ostéomalacie.

POINTS CLÉS

- Évoquer une maladie musculaire devant une faiblesse progressive des membres, le plus souvent proximale, avec persistance des réflexes tendineux, sans troubles sensitifs.
- Ne pas oublier d'examiner la musculature faciale, oculaire et bulbaire.
- Examens complémentaires les plus utiles : dosage de la créatine kinase (CK) et biopsie musculaire.
- Toujours rechercher une cause curable (inflammatoire, toxique, endocrinienne) devant un déficit musculaire acquis, rapidement évolutif.
- Savoir identifier les manifestations cutanées de la dermatomyosite et penser à rechercher un cancer associé devant une dermatomyosite de l'adulte.
- Toujours tracer un arbre généalogique devant une suspicion de myopathie héréditaire.
- Maladie de Steinert :
 - la plus fréquente des myopathies héréditaires de l'adulte ;
 - transmission autosomique dominante (expansion d'un triplet) ;
 - diagnostic clinique facile (faiblesse faciale et distale, myotonie des mains, calvitie chez l'homme) ;
 - maladie multisystémique (cataracte, diabète, atteinte cardiaque à dépister régulièrement) ;
 - risque de forme congénitale grave en cas de transmission maternelle ;
 - intérêt du conseil génétique et du diagnostic prénatal.
- Maladie de Duchenne :
 - la plus fréquente des myopathies héréditaires de l'enfant ;
 - mutation du gène de la dystrophine (protéine sous-sarcolemmique) sur le chromosome X ;
 - faiblesse proximale des membres inférieurs et hypertrophie des mollets chez un jeune garçon ;
 - taux de CK toujours très élevé ;
 - intérêt du conseil génétique et du diagnostic prénatal.