

Les dystrophies musculaires progressives (DMP)

Dr Sifi.Y

I/ Introduction:

- Les DMP forment un groupe de pathologie héréditaire 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

II/ Historique et succession des classifications :

Avant l'ère de la génétique, la classification des DMP était basée sur la symptomatologie clinique et sur le mode de transmission.

Les progrès récents apportés par la génétique ont permis une nouvelle classification précise, basée sur la physiopathologie cellulaire et l'identification des gènes et/ou des pr- impliqués.

III/ Etude anatomopathologique

Les DMP ont comme dénominateur commun l'aspect dystrophique caractérisé par:

- * L'irrégularité de la taille des fibres musculaires (FM).
- * Des fibres nécrosées.
- * Des fibres en régénération.
- * Prolifération du tissu graisseux qui remplace le tissu musculaire

IV/ Description des différents types de DMP

IV-1/ Les dystrophinopathies

IV-1-1/ Description clinique des dystrophinopathies

- Elles sont représentées par la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (DMD) et de Becker (BMD). Elles sont de transmission gonosomique (seuls les garçons sont atteints)
- 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.
- La dystrophine est une Pr- de 427 KDa, composée de 3685 AA, codée par le gène DMD qui est constitué de 79 exons. Il s'agit d'une Pr- ubiquitaire (muscle squelettique, le cœur, le muscle lisse et le cerveau), de topographie : sous membranaire

IV-1-1-1/ Description de la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (DMD)

Age de début	<ul style="list-style-type: none">- très précocement, dès la période anténatale.- Généralement entre 3-4 ans- Aucune manifestation pathologique n'est présente à la naissance en particulier pas d'hypotonie.
Entre 3-6 ans	<ul style="list-style-type: none">- Marche retardée avec tendance à se déplacer sur la pointe des pieds.- Difficultés à courir, sauter, monter les escaliers.- Les chutes sont fréquentes.- Le déficit moteur prédomine sur les muscles de la ceinture pelvi-trochantérienne : Gowers (+) avec une marche dandinante.- Une lordose lombaire.- Les muscles de la ceinture scapulaire sont atteints tardivement.

Entre 7-10 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Accentuation progressive du déficit de la ceinture pelvi-trochantérienne et scapulo-humérale qui s'étend au triceps, biceps, extenseurs du poignet et fléchisseurs du cou. - Les muscles innervés par les nerfs crâniens sont respectés. - Amyotrophie des muscles concernés par le déficit moteur. - Diminution voir abolition des réflexes ostéo-tendineux.
Entre 10-12 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Perte de la marche. - Etape importante dans l'évolution de la maladie. Souvent précipitée par une infection ou un épisode chirurgical.
A l'âge de 20 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les muscles sont paralysés à l'exception des fléchisseurs des doigts qui conservent une certaine force musculaire. - Les muscles, oculomoteurs et pharyngés sont toujours intacts. - La macroglossie gêne la déglutition. - Le décès survient suite aux complications respiratoires du décubitus.

IV-1-2/ Autres manifestations

Atteinte cardiaque: elle est quasi constante, elle cause le DC dans 10-50% des cas. Se sont surtout les cardiomyopathies dilatées

Atteinte respiratoire: elle est précoce (encombrement bronchique, Pneumopathie et insuffisance respiratoire).

Troubles mentaux: présents chez 40 % des patients surtout DMD

IV-1-1-2/ Description de la dystrophie musculaire de Becker (BMD)

- L'âge moyen de début de la BMD est de 12 ans.
- Elle s'exprime par un déficit de la ceinture pelvienne d'évolution lente atteignant secondairement la ceinture scapulaire.
- On peut noter des crampes et des myalgies.
- Les réflexes ostéotendineux sont longtemps conservés.
- La perte de la marche se situe entre: 14-18 ans.
- L'atteinte cardiaque est possible.
- Le QI est à la limite de la normale.

IV-1-2/ Examens complémentaires des dystrophinopathies:

a) Dosage des enzymes musculaires :

CPK et LDH : augmentés d'une manière constante et majeure.

b) L'électromyographie (EMG): il montre un tracé riche en potentiels d'unité motrice dont l'amplitude et la durée sont diminués.

c) La biopsie musculaire : elle montre la formule dystrophique, une irrégularité de taille des fibres musculaires (FM) avec nécrose - régénérescence des (FM) et prolifération du tissu graisseux.

Moyens de diagnostic spécifiques

d) Analyse de la dystrophine : L'immunohistochimie/Le Western Blot permettent la détection de la dystrophine.

Chez le Duchenne: la dystrophie est absente

Chez le Becker : elle est présente mais son poids moléculaire est anormal.

e) Etude génétique :

Le gène de la dystrophine est altéré par 3 types de mutations.

Les délétions sont observées dans 65 %, les duplications dans 5 % et les mutations ponctuelles dans 30 % des cas.

IV-2/ Description de la dystrophie musculaire d'EMERY DREIFUSS (DME)

- De transmission autosomique dominante (AD), autosomique récessive (AR) et récessive liée à l'X (RLX).
- Se définit par la triade suivante:
 - 1- Des rétractions précoces surtout au niveau des fléchisseurs des coudes, des triceps suraux et des muscles postérieurs du cou
 - 2- Une faiblesse et une atrophie musculaire à début huméro-péronier lentement évolutives
 - 3- Une cardiomyopathie

IV-3/ 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, accompagnée souvent de déformations rachidiennes (hyperlordose) et de rétractions tendineuses.
- Le terme de LGMD est récent (Walton et Natrass 1950). Depuis 1995 on a mis par référence au mode de transmission 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

IV-4/ Description clinique de la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH)

- Elle est de transmission AD dont l'anomalie génétique a été localisée depuis 1990 sur chromosome 4 (4q 35). Elle débute entre 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

Au niveau de la face :

- L'inexpressivité de la face est le 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.
- L'occlusion complète des yeux est impossible surtout pendant le sommeil et cette phrase est souvent répétée par les malades « dans la famille en dort les yeux ouverts ».
- L'atteinte de la ceinture scapulaire constitue le 1^{er} motif de consultation, elle est précoce et asymétrique, intéresse les muscles fixateurs de l'omoplate.
- L'atteinte des membres supérieurs est tardive mais constante avec des avant bras normaux.
- Les muscles proximaux et distaux des membres inférieurs peuvent être touchés

Examens complémentaires:

- Les CPK sont normales ou modérément ↑.
- L'EMG: montre un tracé de type myogène.
- La biopsie musculaire n'est plus systématique, elle montre le processus dystrophique.
- L'anomalie moléculaire : réduction du nombre de répétition d'une séquence nommée D4Z4 (chromosome 4). Chez le sujet normal elle est répétée 19-96 fois. Chez le malade le nombre de répétition est faible pouvant descendre jusqu'à 1

IV-5/ Description clinique des myopathies distales (MD)

- 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 ou tardif.
 - * La localisation de l'atteinte musculaire: distale, débutant aux membres supérieurs (mains) ou inférieurs (pieds).

IV-6/ Les dystrophies musculaires congénitales (DMC)

- Les DMC constituent 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^{ers} mois de la vie
- Leur tableau clinique est dominé par une faiblesse des muscles des membres et du tronc, une hypotonie et des rétractions musculaires
- On distingue 3 types de DMC:
 - Les formes avec atteinte musculaire isolée
 - Les formes associées à une atteinte oculaire
 - Les formes associées à une atteinte cérébrale

IV-7/ Description clinique de 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.

IV-8/ Description clinique de la dystrophie myotonique de Steinert

- Affection multi systémique, La plus fréquente des DMP de l'adulte, elle Début : 20-30 ans.
- De transmission AD
- Elle associe : une dystrophie musculaire, une myotonie vraie et des anomalies d'autres organes (œil, système nerveux, appareil cardiorespiratoire, appareil digestif et glandes endocrines)

IV-8-1/ Description clinique :

IV-8-1-1/ L'atteinte de l'appareil musculaire : se traduit par :

Une myotonie vraie, une atrophie musculaire et un déficit moteur de topographie distale.

La myotonie :

- Signe majeure de la maladie, il s'agit d'une lenteur anormale et indolore du relâchement musculaire au décours d'une contraction volontaire ou provoquée
- Elle est vraie: clinique, mécanique et électrique (EMG).

Le déficit moteur

- L'atteinte des muscles de la face est précoce et constante
- L'atteinte du releveur de la paupière supérieur : ptôsis bilatéral
- L'atteinte de l'orbiculaire des paupières: est rare et entraîne une difficulté à fermer les yeux
- 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 est extenseurs du cou est tardive.
- Aux membres : l'atteinte musculaire est distale

Autres manifestations cliniques

Appareil oculaire : La cataracte, symptôme majeur, elle est 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)

Appareil digestif

Appareil respiratoire

Manifestations endocriniennes : diabète, dysthyroïdie.

IV-8-1-2/ / Examens complémentaires :

- CPK – LDH = sont normales
- EMG de type myogène avec myotonie. La myotonie se présente comme des salves de potentiels d'unités motrices brefs, très rapprochés apparaissent dès l'intention de l'aiguille, de

durée brève 20-30 secondes, de fréquence 40-60 Hz. Leur amplitude croie puis décrois progressivement

Étude génétique

Amplification d'un triplet CTG dans le gène DMPK porté par le bras court du chromosome 19.

V/ Prise en charge

V-1)Thérapeutique spécifique

La prise en charge des DMP est pluridisciplinaire.

V-1-2/ Thérapie médicamenteuse : dans les dystrophinopathies, les corticoïdes sont administrés par voie orale a raison de 0,7 mg/kg/j.

Il amélioration la force musculaire, recul l'âge de la perte de la marche mais leurs effets secondaires très importants rendent leur prescription de courte duree

V-1-3/ Thérapie génique :

Consiste à transférer un gène normal pour compenser un gène défectueux.

Elle permet de corriger le gène défectueux in situ.

V-2/ Thérapeutique non spécifique:

V-2-1/Traitement symptomatique

Cardiaque : ECG, échocardiogramme, 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, 1fois par an puis bi-annuelle lorsque la fonction respiratoire se dégrade.

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 ;
- Permet une meilleure installation assise et couchée. Aboyer