

Myopathies Héréditaires

Dr Hannachi.S

Maitre Assistante en Neurologie

CHU Annaba 2018-2019

INTRODUCTION-DEFINITION

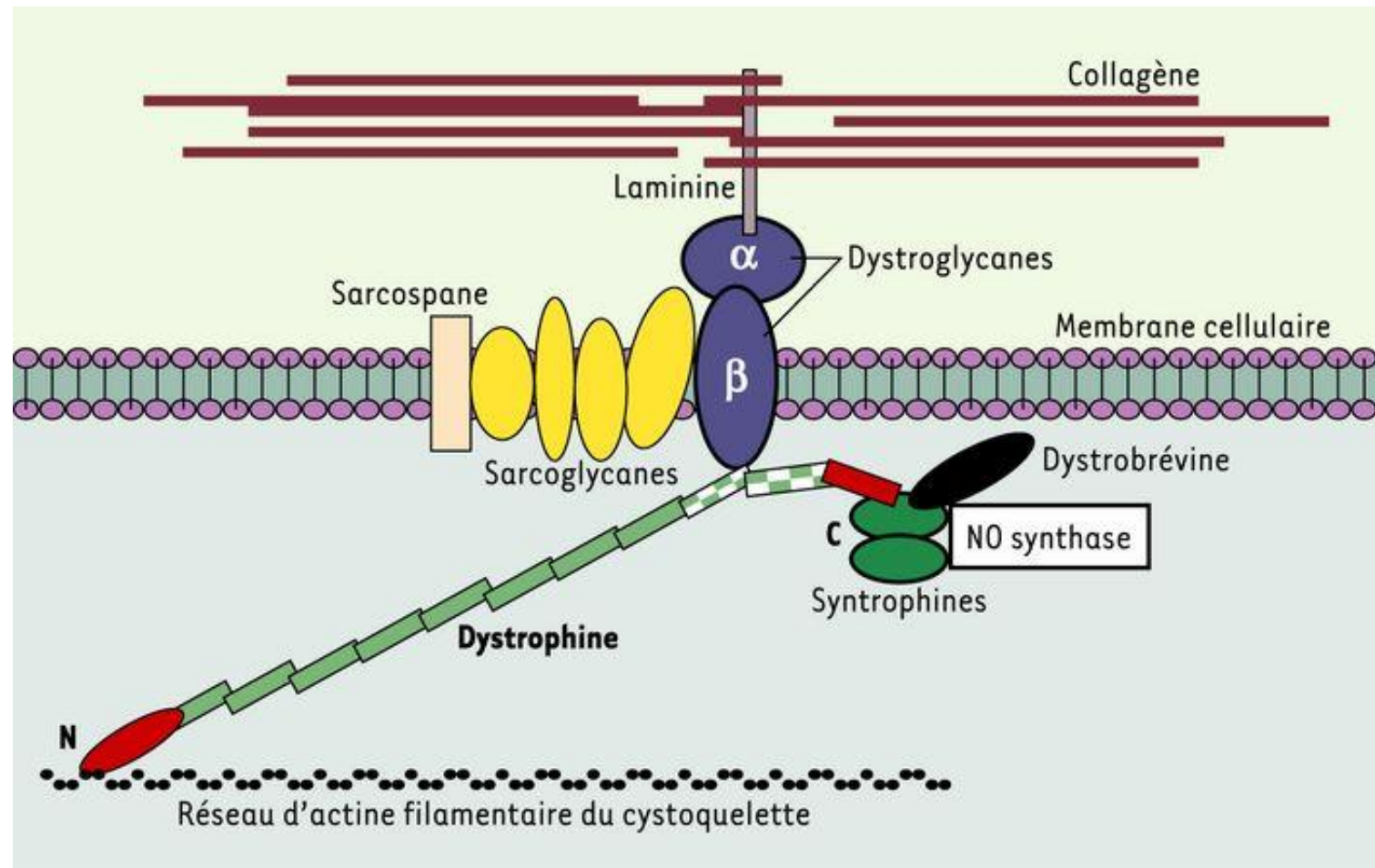
- **Les myopathies héréditaires sont des maladies génétiquement déterminées , caractérisées par un processus dégénératif primitif progressif de la musculature squelettique .**
- Ils peuvent être réparties en 03 groupes:
 - **Les myopathies congénitales** : anomalie du développement et de la maturation des fibres pendant la période foetale .
 - **Les dystrophies musculaires** : du fait d'une altération d'un constituant du muscle qui a préalablement atteint son maturité, les fibres musculaires se détruisent progressivement.
 - **Les myopathies métaboliques** : dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses) ou de la chaîne respiratoire (maladies mitochondriales) .

DYSTROPHINOPATHIES

I.DYSTROPHINOPATHIES DMD ET BMD LIEES AU CHR X

- DMD et BMD sont dues à une anomalie d'1 protéine du cytosquelette de la fibre musculaire, la DYSTROPHINE, dont le gène est situé sur le bras court du chromosome X en Xp21.

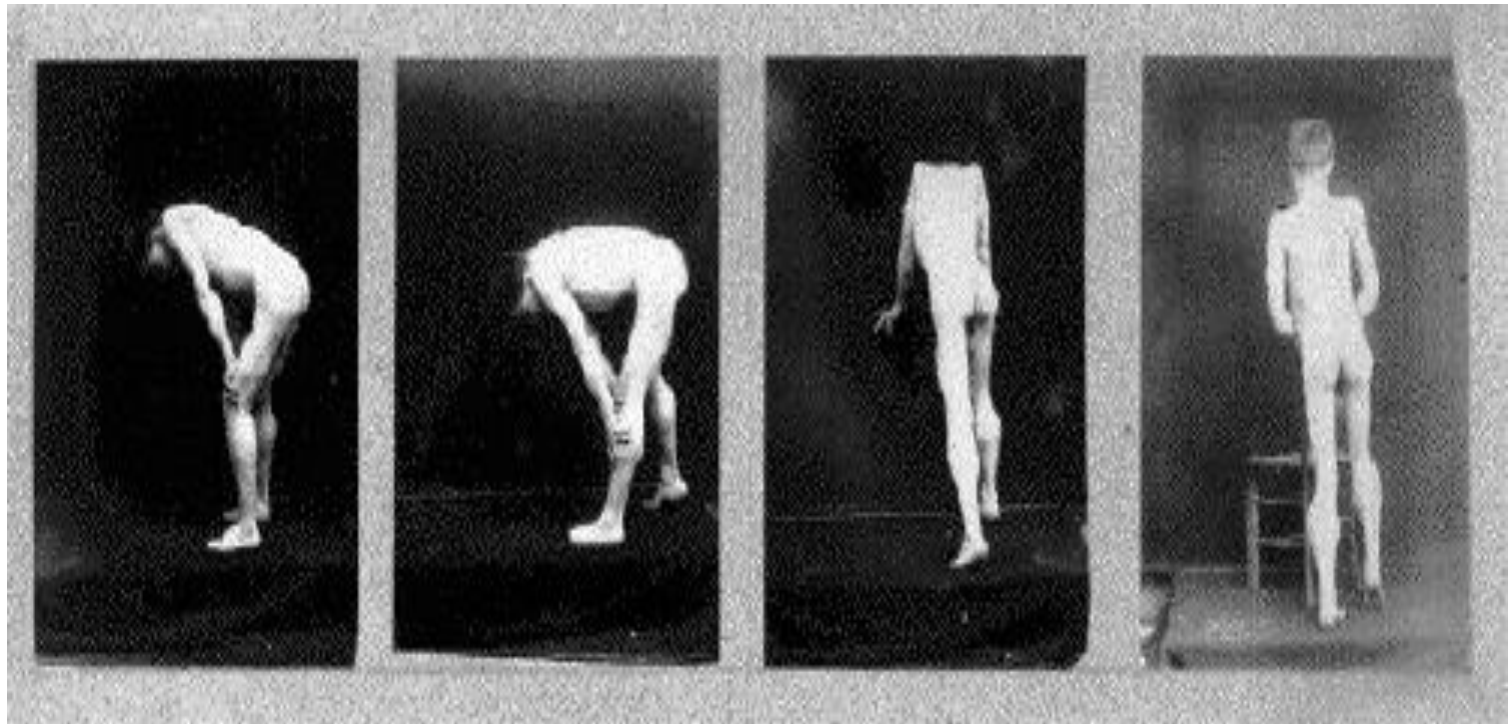
Complexe DAG



DMD : Duchenne

- Affection musculaire fréquente touche 1 garçon sur 3500 nouveaux nés .
- Grave : détérioration musculaire progressive évoluant vers la mort avant 20 ans par insuffisance respiratoire ou cardiaque
- **Signes cliniques:** faiblesse musculaire symétrique et progressive muscles proximaux des membres avec hypertrophie des mollets
- Début des symptômes **avant 3 ans** :troubles de la marche difficultés à marcher à courir à sauter. Progressivement le tableau clinique s'aggrave , la démarche devient dandinante et se fait sur la pointe des pieds
- L'enfant se relève par **la manœuvre de Gowers**.
- **Perte de l'autonomie de la marche avant l'âge de 13 ans** critère fonctionnel permet de distinguer DMD de BMD
- Perte de la marche→ déformations rétractions musculaires et tendineuses du triceps sural, tendons d'Achille, fléchisseurs de la hanche, fléchisseurs du genou
- Scoliose , cyphose dorsale et hyper lordose lombaire
- **18 ans sujet grabataire**
- 1/3 des enfants DMD : retard mental

Signe de Gowers

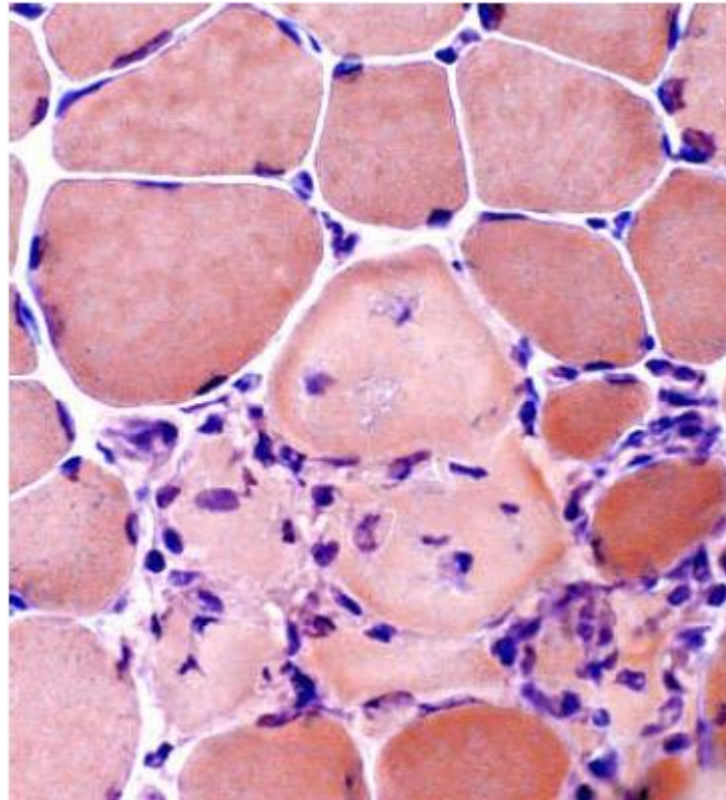


Gowers Sign

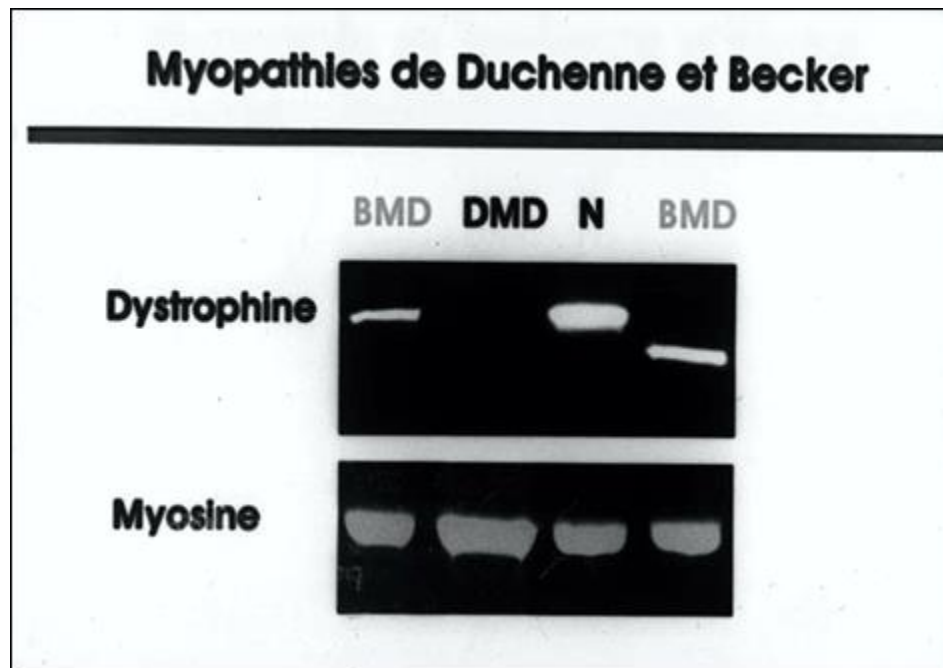


- Critère biologique majeur: **↑ des Créatine Kinase d'au moins 10 fois la normale.** CK normale: 30 à 100 UI/L .DMD 20 000 à 30 000 UI/L.
- Biopsie musculaire :**fibres atrophiques et fibres hypertrophiques** avec des foyers de fibres nécrotiques et régénératives , des fibres hyalines et une prolifération du tissu adipeux et du tissu conjonctif.
- EMG : **signes myogènes**
- L'immuno-cytochimie : diagnostic de certitude de la maladie de Duchenne elle utilise des anticorps anti-dystrophine fluorescents et en **l'absence de dystrophine** dans cette maladie il n'y aura pas de fixation des anticorps et donc les membranes n'apparaîtront pas.

**Nécrose des fibres musculaires et invasion par
les macrophages Biopsie musculaire de DMD**



Diagnostic de DMD western blot



BMD MALADIE DE BECKER

- Le phénotype varie mais la pathologie touche le même gène celui de la dystrophine
- Age de **début plus tardif** et évolution plus lente de la maladie
- **Quantité basse de dystrophine:** on se rapproche de la DMD
- Quantité presque normale: espérance de vie égale à celle d'un homme sain.
- Apparition chez les garçons et les femmes sont porteuses
- Touche les muscles proximaux qui sont amyotrophiques: ceinture pelvienne et scapulaire
- Cardiopathie
- Décès après 20 ans
- Diagnostic: biopsie musculaire et étude immuno cytochimique: cellules fantomatiques: bords irréguliers et discrets
- Anapath: la dégénérescence est moins évolutive.

TRAITEMENT des DMP

- **1) Kinésithérapie passive** : l'active est déconseillée lutter contre les rétractions musculo-tendineuses et donc éviter les déformations orthopédiques
- Fibrose musculaire: bains chauds 38° pour une meilleure irrigation sanguine musculaire
- **2) Thérapie génique :réparer le défaut génétique** ; la souris mdx ressemble à la maladie de Duchenne: la thérapie génique réussit chez cette souris et on a une synthèse de dystrophine pendant 6 mois le problème chez l'humain est que cette dystrophine est considérée comme un antigène et par conséquent entraîne la formation d'AC anti-dystrophine
- **3) Greffes de myoblastes** : il faut injecter des myoblastes à plusieurs endroits . C'est une thérapie cellulaire.

- Une prise en charge pluridisciplinaire est essentielle.
- La kinésithérapie basée sur les étirements passifs et des orthèses cruro-pédieuses nocturnes ont pour but de réduire les contractures du tendon d'Achille et de prévenir la survenue d'un risque de fracture
- Un traitement aux corticostéroïdes (prednisolone, prednisone ou deflazacort) est nécessaire. Les corticostéroïdes doivent être administrés au moment où le développement moteur de l'enfant commence à ralentir, ce qui correspond généralement à l'âge de 5-7 ans. Prolongent l'autonomie de marche de 2 ans
- Les complications dues à l'utilisation de stéroïdes doivent être prises en charge et incluent la prise en charge du surpoids, l'administration d'antagonistes H2 pour la protection gastrique, un suivi et un traitement régulier de l'ostéoporose et un bilan ophtalmologique pour la cataracte et le glaucome.
- Un contrôle cardiaque régulier permet un traitement précoce par des inhibiteurs ACE (**inhibiteurs de l'enzyme de conversion**) et des **bêta-bloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque..**
- La chirurgie peut être indiquée pour corriger la scoliose.
- Le BIPAP nocturne permet d'améliorer l'insuffisance respiratoire restrictive.

- **un nouveau médicament de la DMD**
- L'ataluren (PTC124) Translarna, 40 mg/kg est une molécule qui permet à la machinerie cellulaire de passer outre les codons stop prématurés des gènes (translecture), pour fabriquer la protéine fonctionnelle correspondante.

II.DMP A TRANSMISSION AUTOSOMALE DOMINANTE :

DMP facio-scapulo-humérale de LANDOUZY et DEJERINE

- Elle n'est pas fréquente avec une prévalence estimée à 1/20 000
- **Mutation du chromosome 4 en 4q 35.**
- Atteinte du peaucier de la face et des muscles de la mimique : aplatissement des joues , sourire légèrement asymétrique ,éversion de la lèvre inférieure , disparition des rides.
- **Faciès inexpressif** Incapacité de siffler , de souffler et de boire avec une paille
- Les yeux restent entrouverts quand le sujet dort atteinte des orbiculaires des paupières
- **Scapula alata** importante: atteinte des muscles fixateurs de l'épaule
- Biceps atrophiés: “ **avant bras de Popeye** ”

- Atteinte descendante, les para vertébraux cervicaux, dorsaux et lombaires et muscles fessiers atrophiés
- Clavicules obliques en bas et en dehors, épaules tombantes
- Les formes à début précoce chez sont plus sévères
- Pas d'atteinte cardiaque ni respiratoire
- Décès entre 50 et 60 ans.



Scapula alata

- CK augmentation modérée et inconstante
- EMG myogène
- Biopsie musculaire : processus dystrophique
- Le traitement de la FSH est symptomatique, et vise à prévenir les raideurs et douleurs articulaires par mobilisation passive et administration d'antalgiques.
- cas sévères, une suppléance ventilatoire peut être nécessaire.
- Un traitement chirurgical consiste à fixer l'omoplate, ce qui peut améliorer l'amplitude de mouvement des bras.
- Le pronostic dépend de l'étendue de la perte de la capacité fonctionnelle, mais l'espérance de vie n'est pas réduite, sauf dans de rares cas où les fonctions respiratoires sont affectées.

II.DMP A TRANSMISSION AUTOSOMALE RECESSIVE

- 1) DMP INFANTILE SEVERE** : Duchenne – like ou myopathie maghrébine des années 80
- 2) DMP des ceintures de l'adulte** : forme de l'île de la réunion

Dystrophie myotonique

- La myotonie est une lenteur anormale à la décontraction musculaire, au cours du mouvement volontaire.
- Recherche de la contractilité idiomusculaire par un marteau à réflexe : décontraction lente et retardée
- Examen électrique : salves (rafales) myotoniques

**Après contraction maximale on note
une lenteur à la décontraction**



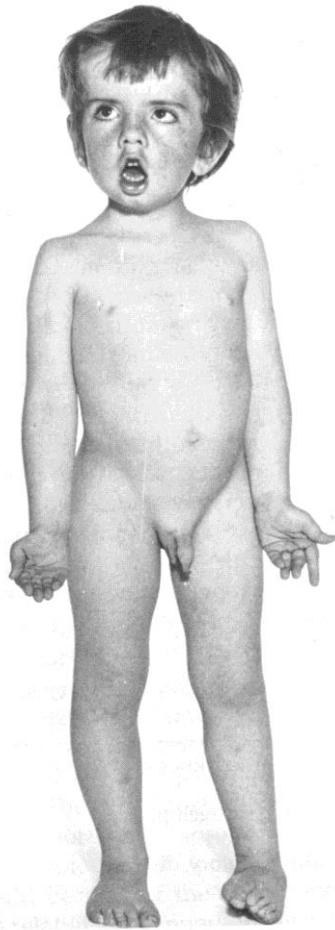
Dystrophie myotonique de STEINERT

- Transmission autosomale dominante 19q 13 due à la répétition exagérée (50 à 3000 fois au lieu de 5 à 37 fois) d'un triplet CTG dans le gène DMPK codant la myotonine protéine kinase protéine impliquée dans le transfert d'énergie dans la cellule.
- Début 20 25 ans
- Maladie musculaire et systémique : cataracte , troubles endocriniens , surtout de l'axe gonadotrope avec stérilité par atrophie ovarienne ou testiculaire
- Calvitie
- Troubles des phanères: chute des poils , sécheresse de la peau , ongles cassants
- Troubles cardiaques: BAV et FA (crainte d'un arrêt cardiaque)
- Déficit et atrophie des muscles de la face et du cou : orbiculaires des paupières , masséters et S.C.M

- Aux membres l'atteinte est distale : loges antéro-externes , avant-bras et muscles de la main.
- FORME NEONATALE: hypotonie musculaire avec faible développement musculaire , troubles respiratoires et cardiaques; faire l'examen des deux parents
- Chercher une luxation de la hanche

MYOTONIE CONGENITALE :

- Forme grave de la dystrophie myotonique.
- Affecte l'enfant dont la mère est atteinte de la DM
- Mort périnatale dans 50% des cas
- Hypotonie néonatale
- Déficit intellectuel
- Atteinte myopathique sévère.
- Troubles cardiaques et ophtalmologique précoces



Myotonie congénitale

MYOTONIE CONGENITALE DE THOMSEN

- Associe une myotonie à une hypertrophie musculaire
- L'hypertrophie musculaire est diffuse avec une prédominance sur les muscles .des ceintures
- Pas d'atteinte cardiaque ni respiratoire
- La myotonie est aggravée par le froid , améliorée par la chaleur et la répétition des mouvements
- Se voit le matin au réveil quand il fait froid
- Elle apparait tôt
- Se transmet sur un **mode autosomal dominant 7q 35** . C'est le gène du canal chlore musculaire
- Rôle du canal chlore : rétablissement des charges négatives à l'intérieur
- Rôle du canal sodium: pompe le sodium vers l'extérieur
- Un canal de chlore lent gêne la repolarisation d'où une myotonie: c'est une canalopathie chlore
- Traitements: les antiépileptiques stabilisent les potentiels de membrane
 - Carbamazepine.
 - Phénytoïne.