

MYOPATHIES

DYSTROPHINOPATHIES

DR. M.C. CHEKKOUR

LES MALADIES NEURO-MUSCULAIRES

AFFECTIONS DU MOTONEURO ET DU NERF

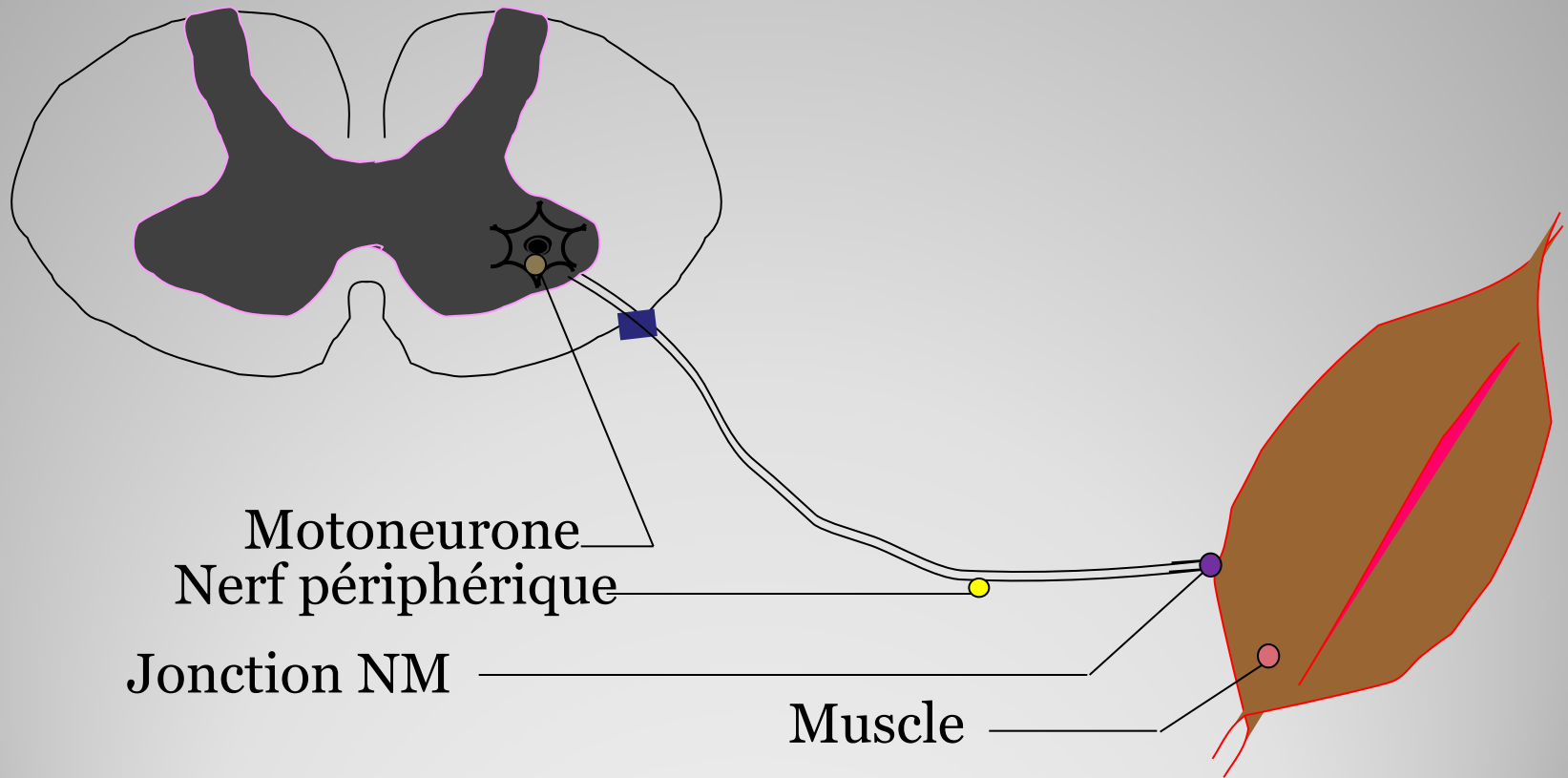
- SMA
- NP. Héréditaires

AFFECTIONS DE LA JONCTION NEURO- MUSCULAIRE

- Myasthénie auto-immune
- Syndromes myasthéniques congénitaux

AFFECTIONS DU MUSCLE

LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES



Motoneurone
Nerf périphérique
Jonction NM

Muscle

Maladies musculaires = Myopathies

- Dystrophies musculaires:
 - DMP: DMD & BMD RXp21
 - LGMD AD, AR
 - FSH AD
 - ED RX
 - OPMD AD
 - DMC (CMD) AR
 - Dystrophie Myotonique de Steinert AD
 - Certaines myopathies distales
- Myotonies Non Dystrophiques: M.congénitale & Paramyotonie congénitale
- Paralysies Périodiques (Hyper & HypoK+)
- Myopathies métaboliques (Mitochondriales, Lipidoses, Glycogénoses)
- Myopathies congénitale (Structurales)
- Myopathies inflammatoires (Myosites)

Myotonie

- Trouble du tonus musculaire se caractérisant par une lenteur et une difficulté à la décontraction après une contraction volontaire
- Anomalie électrique au niveau du sarcolemme prédisposant la membrane musculaire à une dépolarisation rapide. **Le signe diagnostic clinique est le signe de la percussion myotonique : après percussion le muscle continue à se contracter ; le signe pathognomonique est la raideur musculaire.**

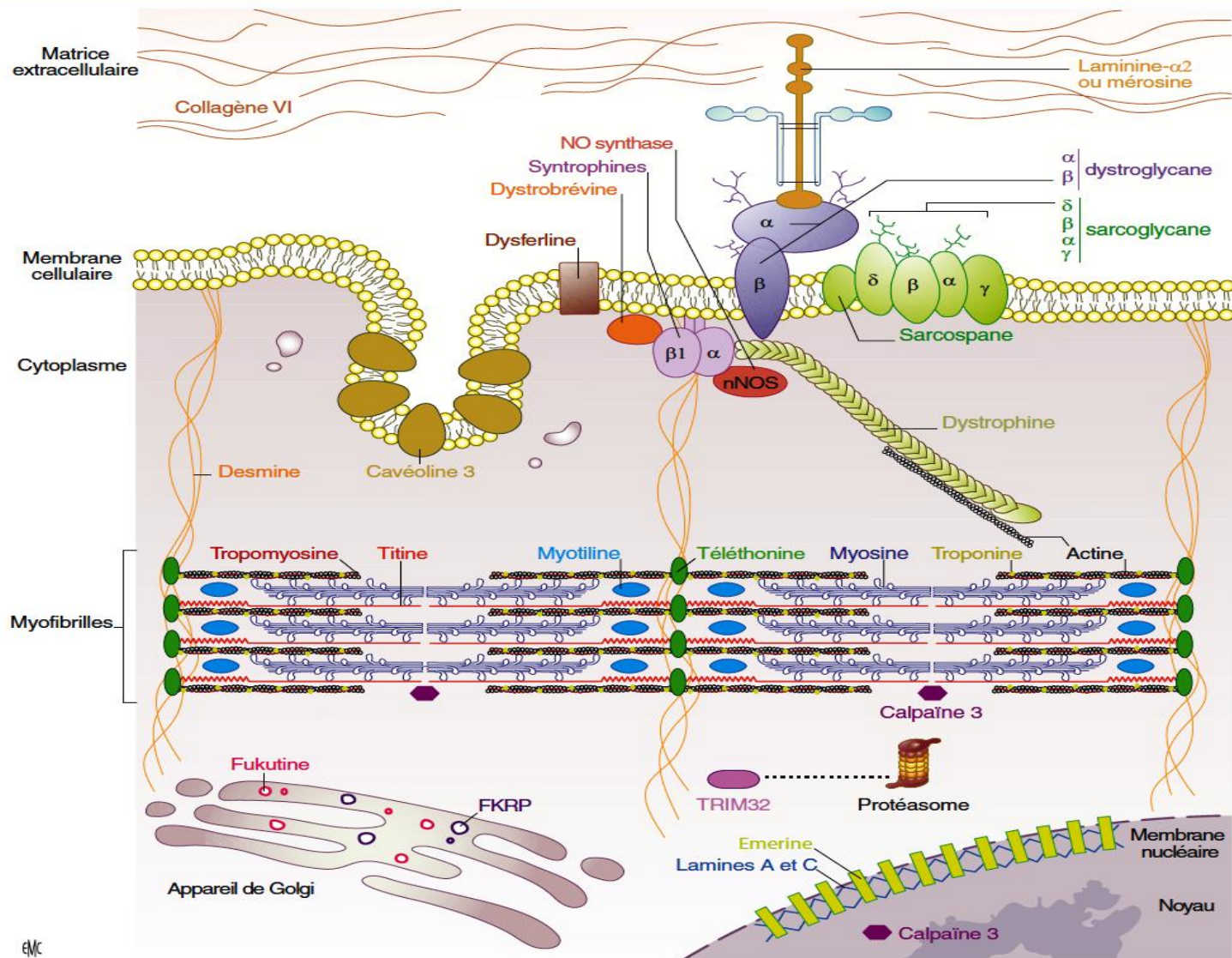


Figure 1. Principales protéines impliquées dans les maladies musculaires. Elles peuvent se situer dans la membrane cellulaire (ou sarcolemme), le cytoplasme, le noyau ou au sein des myofibrilles. FKRP : *fukutin-related protein*. D'après *Principales maladies neuromusculaires*, Association française contre les myopathies (AFM).

Dystrophies des ceintures^a.

Dystrophies des ceintures autosomiques dominantes (LGMD1)

LGMD1A (myotilinopathie)
LGMD1B (laminopathie)
LGMD1C (cavéolinopathie)
LGMD1D (liée au gène *DNAJB6*^b)
LGMD1E (desminopathie, forme dominante)
LGMD1F (liée au gène de la transportin 3)
LGMD1G (liée au gène *HNRPDL*)
LGMD1H (3p25.1-p23)

Dystrophies des ceintures autosomiques récessives (LGMD2)

LGMD2A (calpainopathie)
LGMD2B (dysferlinopathie)
LGMD2C (gamma-sarcoglycanopathie)
LGMD2D (alpha-sarcoglycanopathie)
LGMD2E (bêta-sarcoglycanopathie)
LGMD2F (delta-sarcoglycanopathie)
LGMD2G (téléthoninopathie)
LGMD2H (liée au gène *TRIM32*)
LGMD2I (alpha-dystroglycanopathie, gène *FKRP*^b)
LGMD2J (titinopathie)
LGMD2K (alpha-dystroglycanopathie, gène *POMT1*^b)
LGMD2L (liée au gène de l'anoctamine 5, gène *ANOS*)
LGMD2M (alpha-dystroglycanopathie, gène *FKTN*^b)
LGMD2N (alpha-dystroglycanopathie, gène *POMT2*^b)
LGMD2O (alpha-dystroglycanopathie, gène *POMGNT1*^b)
Autres alpha-dystroglycanopathies :
liées aux gènes de glycosylations suivants : *GMPP*^b, *ISPD*^b, *DAG 1*^b, *DPM3*^b
Dystrophies liées à d'autres gènes :
avec déficit primaire en mérosine, gène *LAMA2*
Plectinopathie, gène *PLEC1*
Desminopathie récessive, gène *DES*
Dystrophie liée au gène codant le trafficking protein complex11, gène *TRAPPC11*

^a En gras, les protéines dont le déficit est mis en évidence sur biopsie musculaire. DAG : alpha-dystroglycane ; *DNAJB6* : HSP-40, homologue subfamily B, number 6 ; *DPM3* : dolichyl-phosphate mannosyltransférase polypeptide 3 ; *FKRP* : fukutin-related protein ; *HNRPDL* : heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like ; *GMPPB* : GDP-mannose pyrophosphorylase B ; *ISPD* : isoprenoid synthase domain-containing ; *POMT1* : protéine-O-manosyl-transférase 2 ; *POMT2* : protéine-O-manosyl-transférase 2 ; *POMGNT1* : protein O-linked mannose beta-1,2-N-acetyl-glucosaminyl-transferase 1 ; *FKTN* : fukutin.

^b Enzymes de glycosylation de l'alpha-dystroglycane.

Main clinical features

- Only males affected
- Progressive skeletal muscular wasting
- Onset : < age 5
- First symptoms : pelvic (Gower 's sign)
- Predominant weakness : proximal
- Pseudo-hypertrophy (calves)
- Progression : rapid loss of walking by age 10
- Death before age 20 by respiratory and heart failure

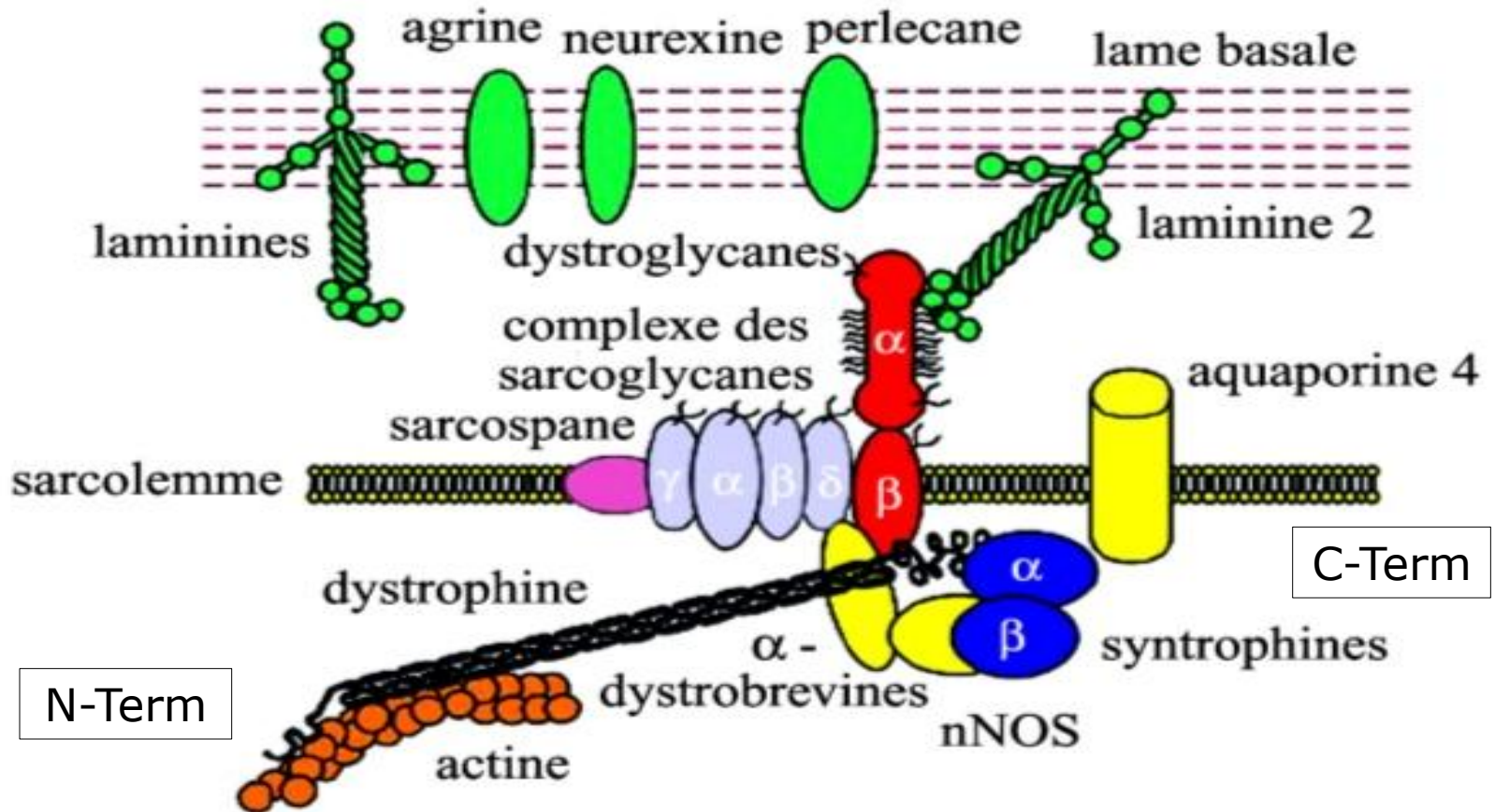
Paraclinical feature

- serum creatine kinase
- EMG : myogenic
- muscle morphology : dystrophic

Genetics

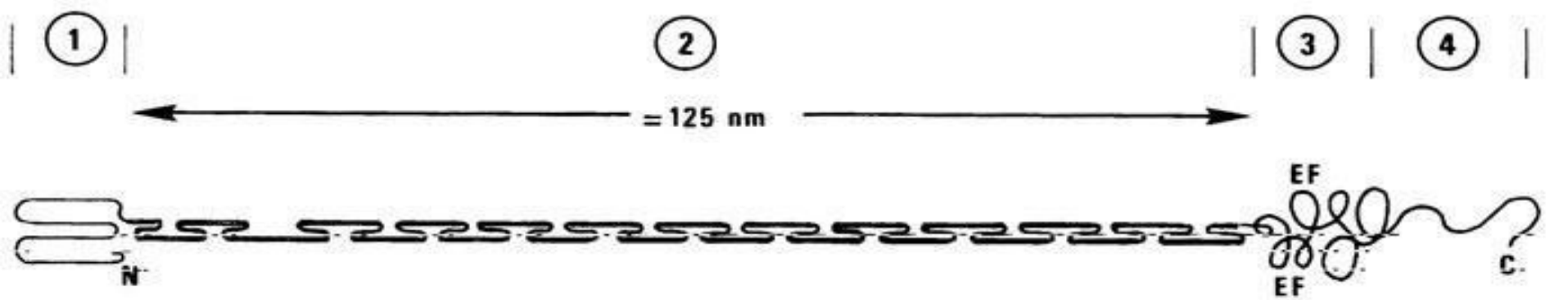
- X-linked
- Female carriers : asymptomatic
(CPK in 2/3 of cases)
- De novo mutations in 1/3 of cases
- Incidence : 1 in 3500 newborn boys

DMD

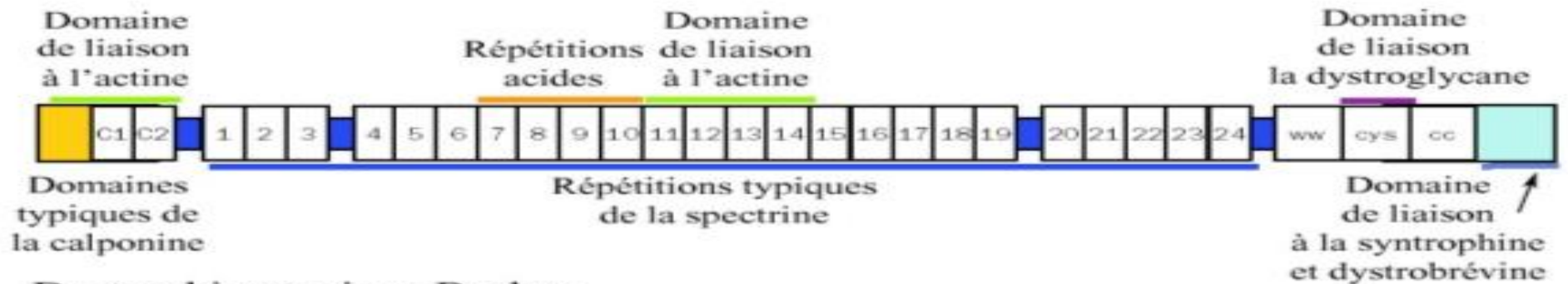


Le complexe de la dystrophine.

La région **C-terminale** de la dystrophine se lie aux autres **protéines du complexe** alors que la région **N-terminale** se lie à l'**actine**. La portion centrale forme une tige hélicoïdale élastique. Le complexe associé à la dystrophine agit comme une charnière trans-sarcolemmale liant le cytosquelette à la matrice extracellulaire (adaptée de Michele et Campbell 2003)



Dystrophine pleine longueur



Dystrophine typique Becker



Modèle structural de la dystrophine

Gène Xp21

Grande Pr- du cytosquelette 427kDa (3685 a.a)

Participe à l'attachement des myofibrilles au sarcolème

Mutation du gène → DMD, BMD, Cardiopathie dilatée

- Mutation avec CCL (Frame shift) → *D.* tronquée en C-term pas fixation/mbrane) → DMD sévère

Mutation sans CCL → BMD

- Dél en N-Term → sévère

C-Term, 3^{ème} *D* → DMD

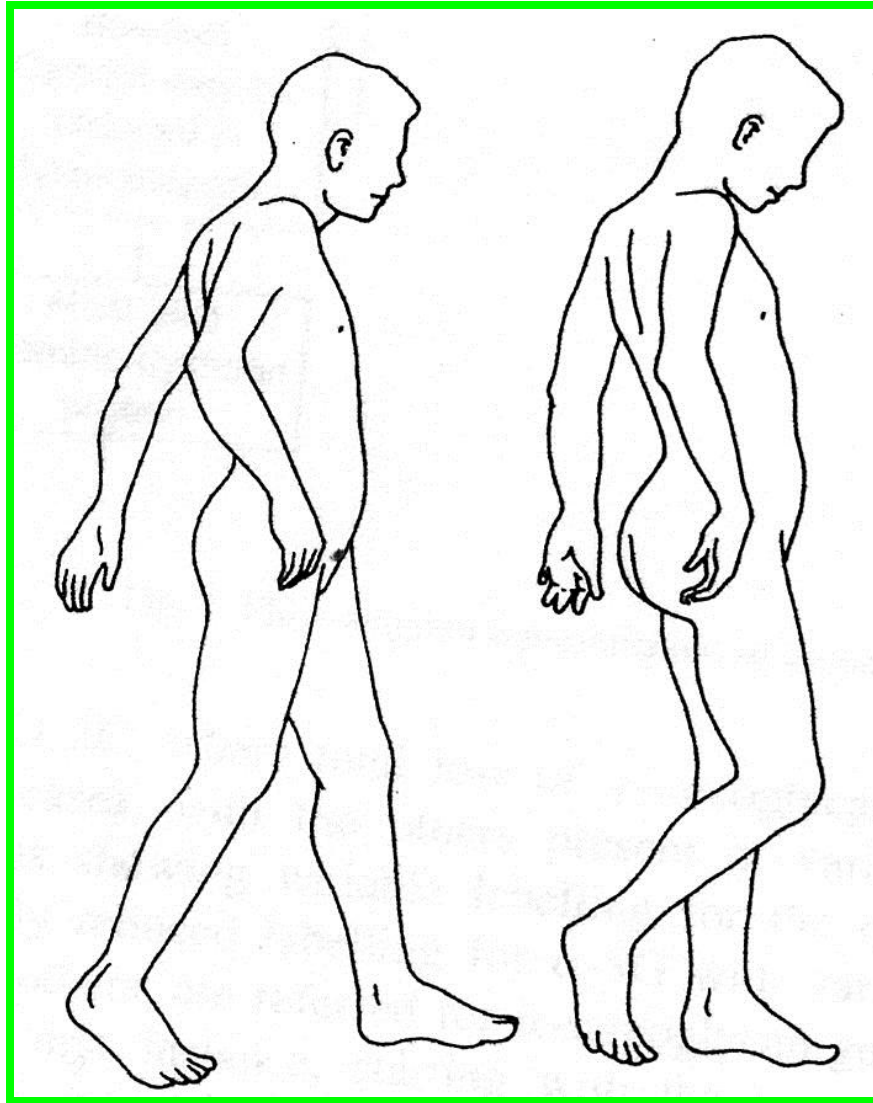
Large del. 2^{ème} *D* → Σptômes mineurs

Dystrophine

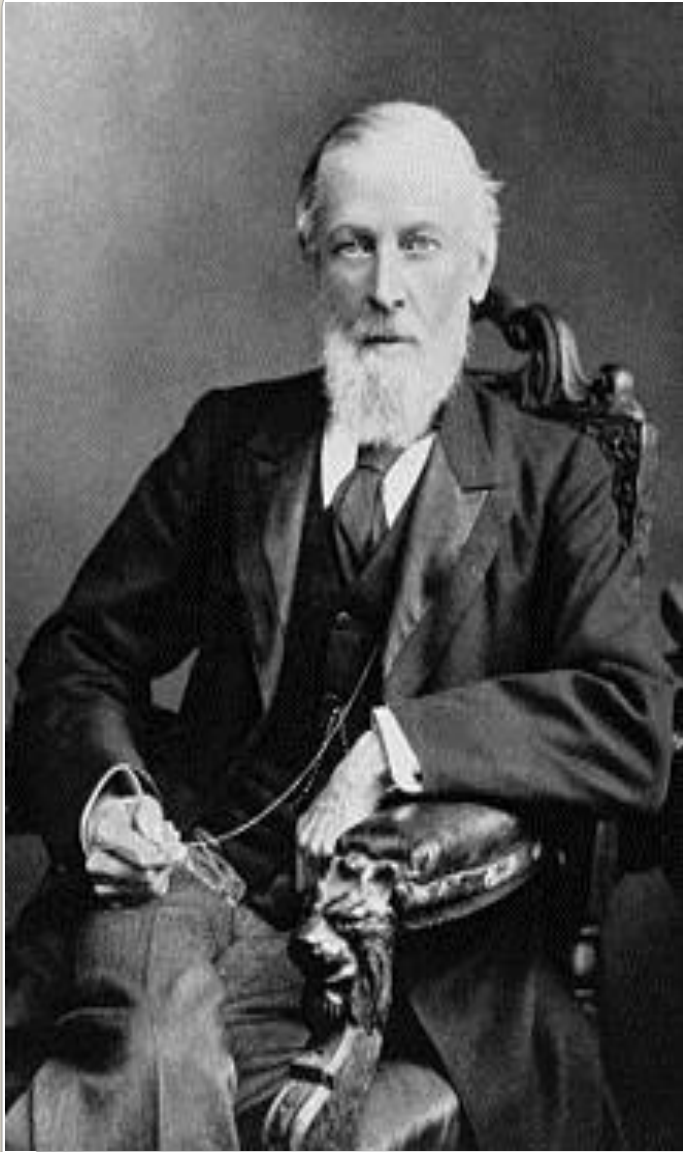
- Description en 1868
- + Fr, + grave des Dystrophies M_X^{res}
- T.Rx, 1/3500 naissances
- Sex F peut être touché (F. hétéro CK ↗, discrète → sévère):
 - Inactivation de l'X
 - Translocation X-autosome
 - Σ Turner

- Début très précoce anténat(l. □ mx foetal); Naiss: pas HypoTonie (≠M.Cong)-CK ↗
- 3-5 y: Marche: retard acquisition (possible), sur pointe pieds (difficulté Courir, sauter, escaliers), chutes fr^{tes}
- 5-6 y: Déficit ceinture Pelvienne (lordose, Gowers, marche dandinante), Rétraction Tendon Achille - Hypertrophie mx (mollets+)
- 7-10 y: Aggravation ceint. Pelv (chutes fr^{tes}, pas relever seul). Extension Quadriceps, Jambiers ant, Péroniers Latéraux, Ceinture Scapulaire
Amyotrophie mx déficients → aROT

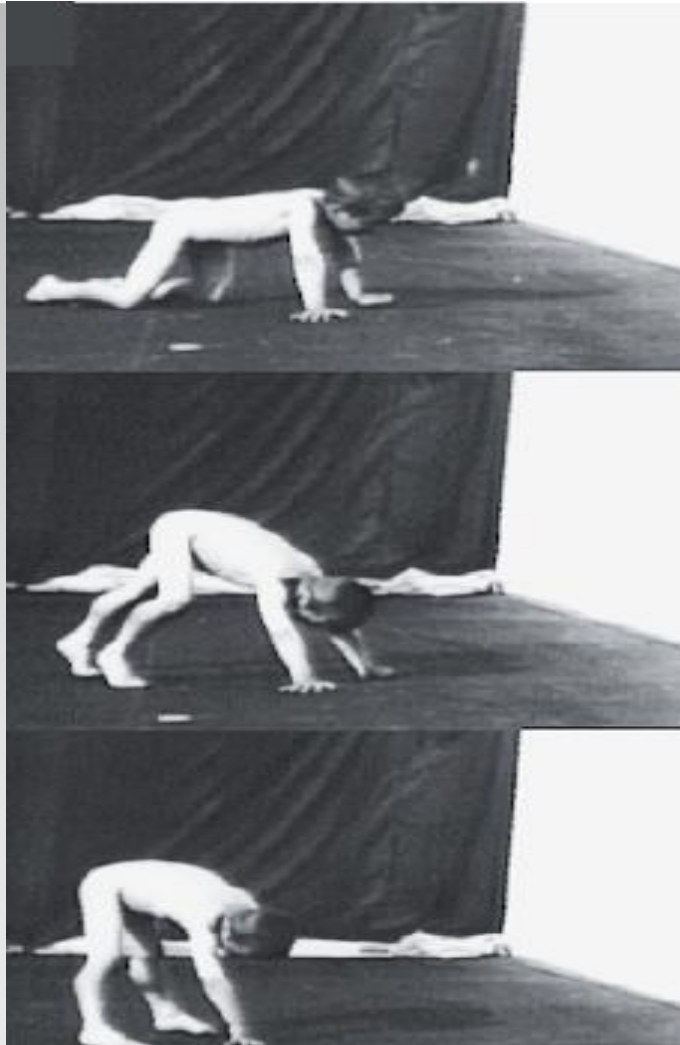
CLINIQUE



Démarche Dandinante



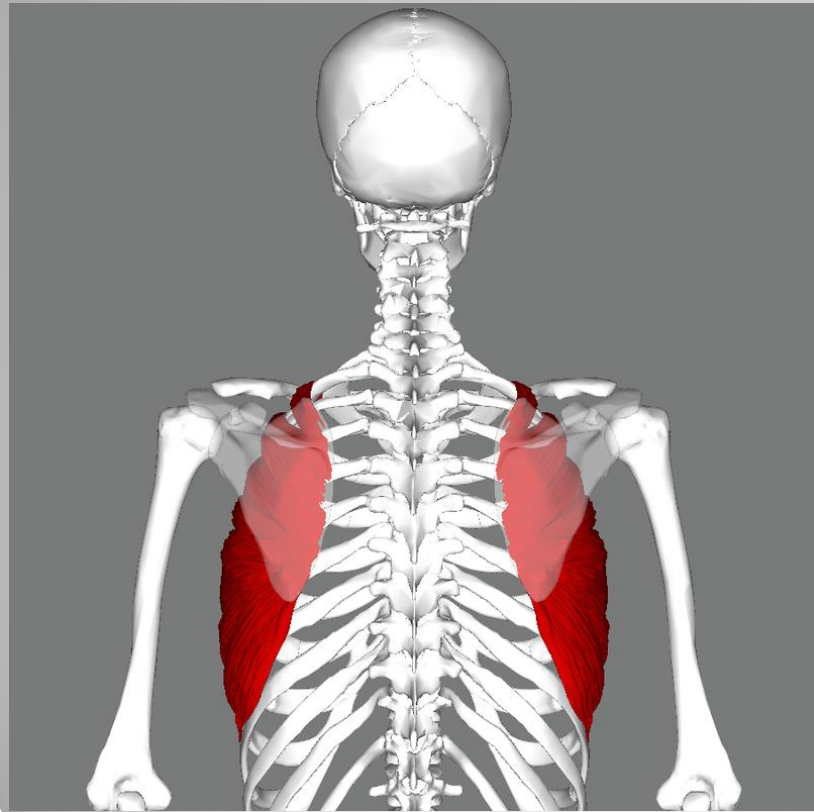
Sir William Richard Gowers



Deux Signes classiques

1. Signe de Gowers : difficulté à se relever de la position accroupie ;
2. Signe du Tabouret : impossibilité de passer de la position assise à la position debout sans utiliser les mains

Mx Dentelé ant. (grand dentelé)
(*Serratus anterior*)



Scapula Alata



- **10-12 y:** Perte marche , Immobilisation (atrophie → paralysie+ Rétraction, surtout fléchisseurs) → Attitude Vicieuses irréductibles
- **20 y:** Paralysie totale
- Décès/ Insuf. Respiratoire (cyphoscoliose, © décubitus, surinfections bronchique)
- Atteinte Cardiaque: très fréquente,
Cardiomyopathie dilatée, Insuf. cardiaque

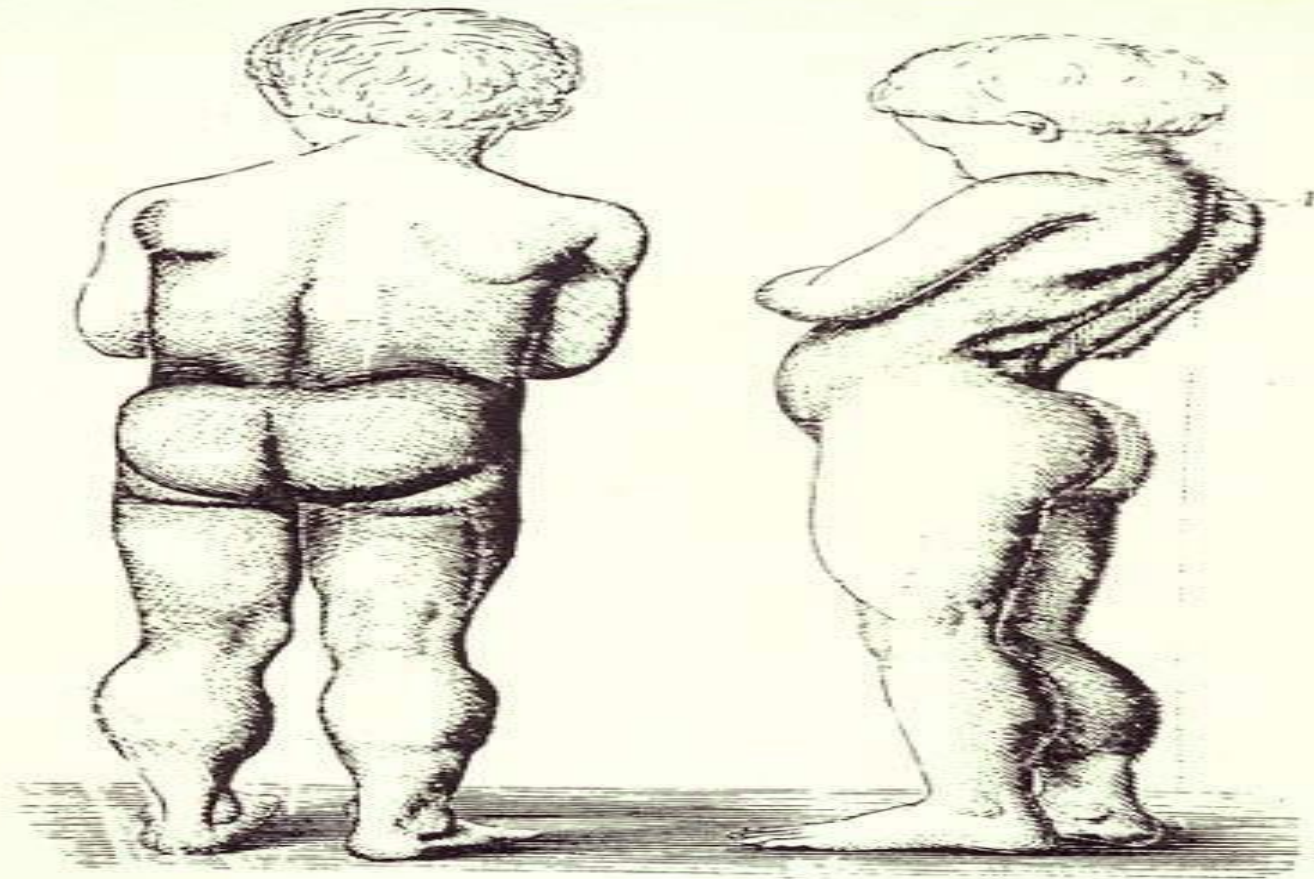


Fig. 130 et 131. — Paralysie pseudo-hypertrophique chez un jeune garçon, vu de dos et de profil (").

**Paralysie pseudo-hypertrophique chez un jeune garçon
vu de dos et de profil**

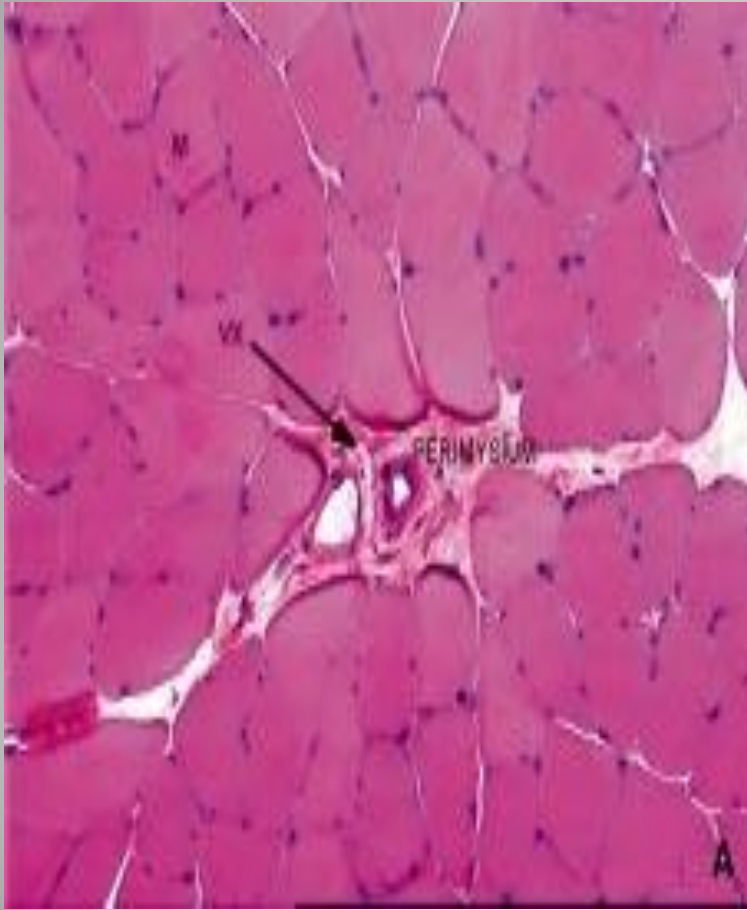


***Dystrophinopathie de Becker
avec hypertrophie bilatérale des mollets.***

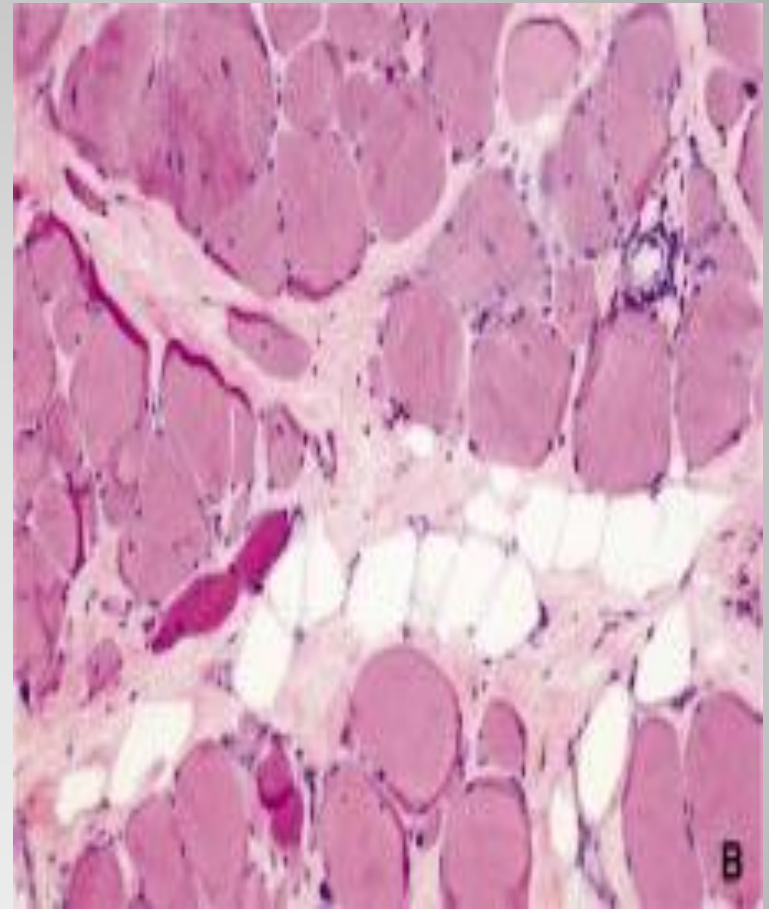
- Enzyme sériques: CK \uparrow (1ères y 200 x/N, Pic vers 3y)
 - EMG: Tracé myopathique BASP
 - Histologie: Aspect Dystrophique
Nécrose, Régénération (inégalité de calibre, fibres nécrotiques, fibres basophiles en cours de régénération), Fibrose [endo et périnysiale], Adipose
- ImmunoHistochimie:
 Immunomarquage/Dystrophine: $\searrow\searrow\searrow$ ou =0
 Mosaïque mères porteuses
- Western-Blot: Immunoempreinte/é-Φrèse
- Lésion génomique

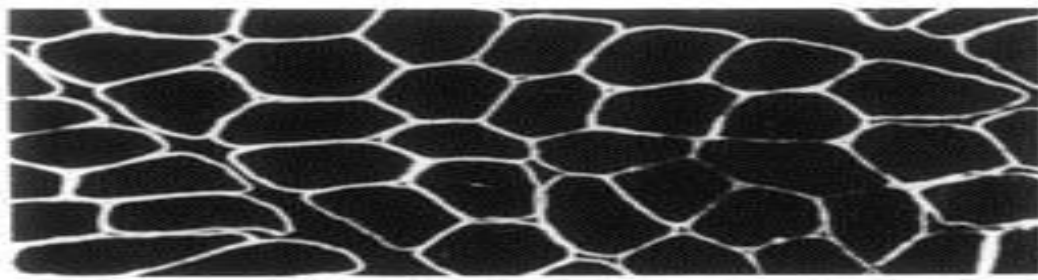
Examens complémentaires

A. Muscle normal (hématoxyline-éosine-safran \times 400). M : fibre musculaire ; VX : vaisseaux dans le secteur périnysial.

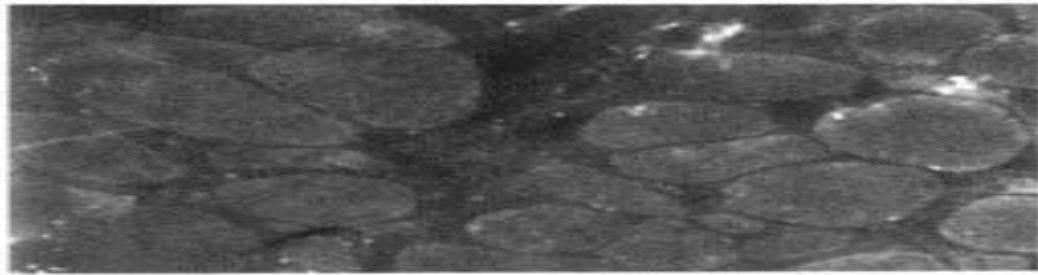


B. Dystrophie musculaire de Duchenne (hématoxyline-éosine-safran \times 200). Atrophie musculaire, fibrose interstitielle et involution adipeuse. Nécrose-régénération des fibres.

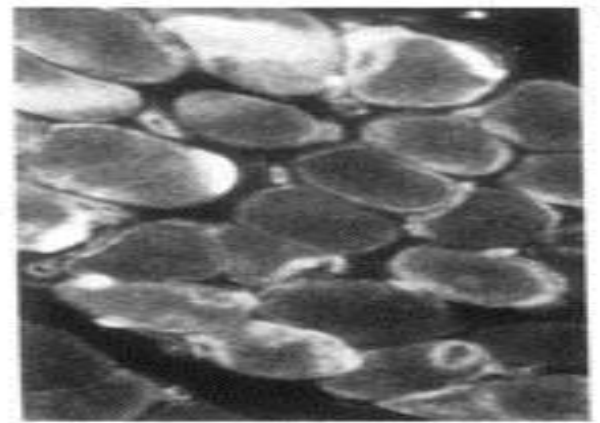




A



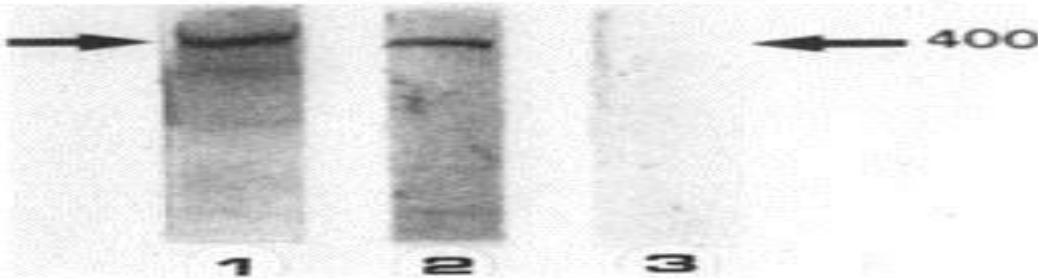
B



D

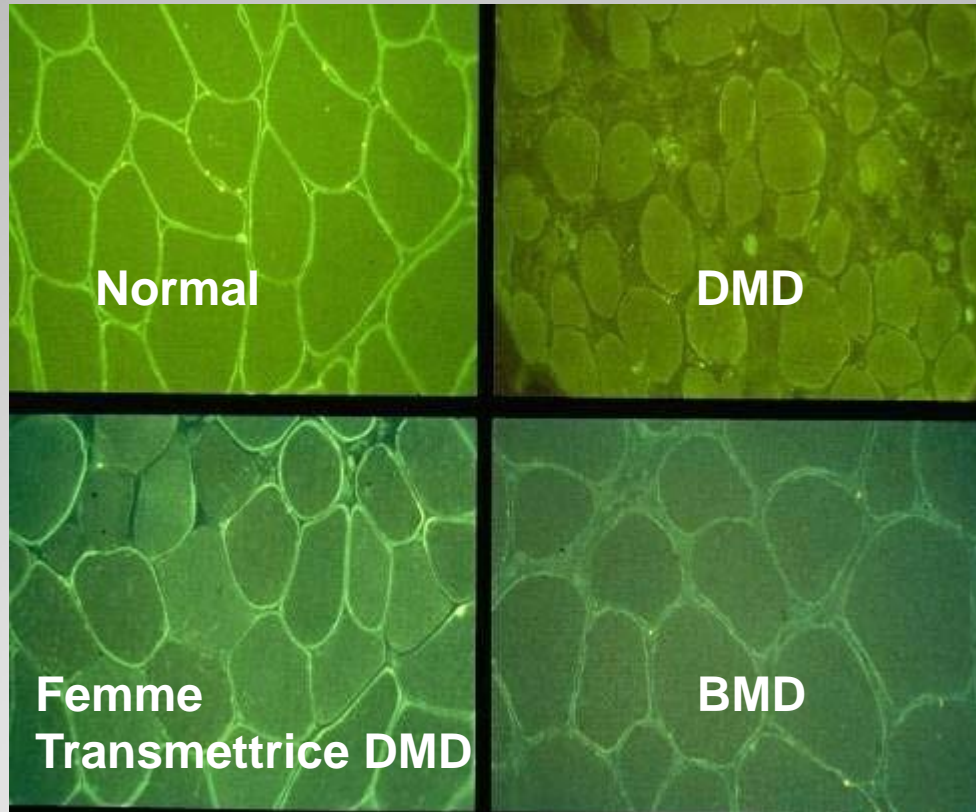


E



C

- A. Immunofluorescence antidystrophine positive (muscle normal) X 225.
- B. Immunofluorescence antidystrophine négative (muscle DMD) X 225.
- C. Western-Blot antidystrophine. (1) Muscle normal (contrôle positif, protéine 400 KD), (2) dystrophie des ceintures, dystrophine normale, (3) DMD (absence de dystrophine, protéine de 400 KD).
- D. Immunofluorescence antidystrophine (muscle DMD), les plaques motrices réagissent fortement avec les anticorps antidystrophine X 225.
- E. Contrôle sur une coupe sériée de la localisation des plaques motrices avec l'alpha-bungarotoxine marquée à la rhodamine X 225.



Immunohistochimie

Description en 1955 = F. Bénigne DMD

Liée XR, début + tardif et évolution + lente

Gène Xp21 de la *dystrophine*

Mutation → phénotype + atténué

Incidence: 10 x moindre/DMD

Durée de vie 70%/N → reproduction →

Transmission maladie

BMD

- Début 12 y [2-20] (DMD a déjà perdu la marche)
- **Forme Classique:**
Déficit Ceinture Pelvienne, Quadriceps,
Jambiers Ant → 10-30 ans: Ceinture Scapulo-
Humérale
Hypertrophie: rare
Crampes d'effort+ **Myalgies** frtes
Vers 30 y : Perte marche
Décès >30 y après les 1^{rs} signes

CLINIQUE

- $\Delta\theta$ s ρ typiques:

F. Graves \approx DMD

F. Discrètes à évolution très lente (marche encore à 60 y)

Myalgies & Crampes: principale manifestation

Hypertrophie des mollets (sans déficit moteur)

Myopathie Héréditaire du Quadriceps

Cardiomyopathie dilatée

- CK : 20 x/N vers 20y (F. discrètes 3-10 x/N)
- EMG: \approx DMD (parfois aspect **Pseudo-Neurogène**)
- B.Mx: \approx DMD Fc θ sévérité phénotypique, stade évolutif

Immunohistochimie: marquage préservé mais \searrow intensité (de façon uniforme, variable en fonction des fibres)

Examens complémentaires

- PEC pluridisciplinaire:
- Kinésithérapie: étirements passifs, orthèses cruro-pédieuses nocturnes pour réduire les contractures du tendon d'Achille. Natation: est particulièrement adaptée
- Kinésithérapie respiratoire et VA. BIPAP nocturne: améliore l'insf. respiratoire restrictive. Ventilation en pression positive biphasique (Bilevel Positive Airway Pressure)
- CTC:
Prolongent la période de marche de deux ans en moyenne
Prednisolone, Prednisone
Nécessaire quand le développement moteur de l'enfant commence à ralentir (5-7y â). Gérer les complications: surpoids, antiH2, protection gastrique, ostéoporose, cataracte et glaucome, IEC et contrôle cardiaque
- La chirurgie: corriger la scoliose

Traitement

Nouvelles pistes thérapeutique:

- Saut d'exon: produire *une version de la dystrophine plus courte que la protéine normale mais fonctionnelle*, en « sautant » la partie du gène qui porte la mutation à l'origine de la maladie
 - **Ataluren**: AMM conditionnelle (2014). France ATU. enfants >5y ambulants, mutation STOP (13%). Ralentissement de l'évolution de la maladie ainsi que l'amélioration de la marche pour certains malades
 - **Drisapersen** (Prosensa et GSK). Exon 51 (13% DMD). Efficacité significative à long terme
 - **Prosensa 044** (6%). Φ se I et II. **Prosensa 045** (8%), Φ se I et II. **Prosensa 053** (8%), Φ se I et II
- Idébénone (2014): retarde l'atteinte respiratoire
Résultats préliminaires
- Sildenafil: 2014. Etude négative

Traitement