



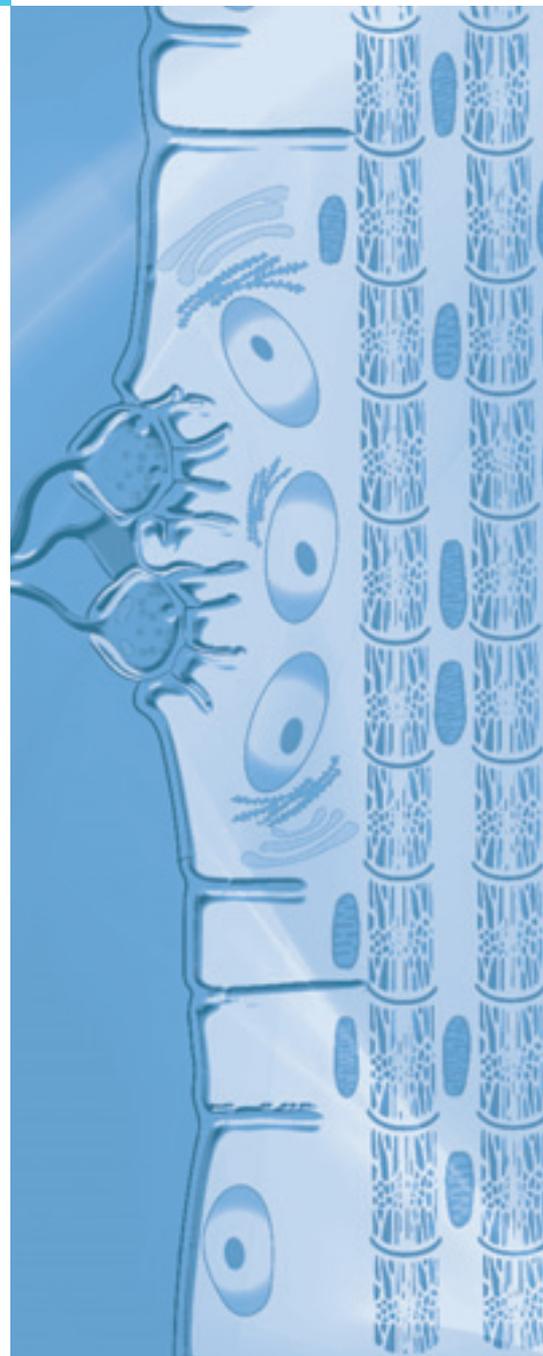
**FICHE TECHNIQUE**

# Principales maladies neuromusculaires

Après un bref rappel de la structure de l'unité motrice et des différents modes de transmission génétique, ce document présente une description succincte des principales maladies neuromusculaires et de leur prise en charge.

La description des maladies est présentée par ordre alphabétique de nom de groupe de maladies neuromusculaires. Pour chaque groupe de maladies, des schémas en vignettes indiquent la zone de l'unité motrice et dans certains cas les protéines concernées.

L'index, en fin de document, présente une liste alphabétique de noms de maladies qui renvoient au groupe de maladies neuromusculaires correspondant.



**NOVEMBRE 2009**



# Sommaire

<b>Les maladies neuromusculaires</b> .....	3	<b>Dystrophies myotoniques</b> .....	15
- Unité motrice		- Dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1	
- Protéines impliquées dans les maladies neuromusculaires		- Dystrophie myotonique de type 2 (dite aussi PROMM)	
<b>Modes de transmission</b> .....	5	<b>Dystrophinopathies</b> .....	16
- Transmission mendélienne		- Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)	
- Transmission maternelle		- Dystrophie musculaire de Becker (DMB)	
<b>Amyotrophies spinales proximales (ou SMA pour "Spinal Muscular Atrophy")</b> .....	6	- Formes mineures de dystrophinopathies	
- Amyotrophie spinale infantile type I (maladie de Werdnig-Hoffman)		<b>Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)</b> .....	17
- Amyotrophie spinale infantile type II		<b>Glycogénoses musculaires</b> .....	17
- Amyotrophie spinale infantile type III (maladie de Kugelberg-Welander)		- Maladie de Pompe ou glycogénose de type II	
- Amyotrophie spinale de l'adulte type IV		- Maladie de Cori (ou maladie de Forbes) ou glycogénose de type III	
<b>Canalopathies</b> .....	6	- Maladie de McArdle ou glycogénose de type V	
- Adynamie épisodique de Gamstorp (paralysie périodique hyperkaliémique), paralysie périodique hypokaliémique de type II et maladie de Westphal (paralysie périodique hypokaliémique)		- Maladie de Tarui ou glycogénose de type VII	
- Paramyotonie d'Eulenburg		<b>Lipidoses musculaires</b> .....	19
<b>Myotonies congénitales</b> .....	7	- Déficit en carnitine	
- Myotonie congénitale de Becker		- Déficit en carnitine-palmitoyl transférase de type II (CPT II)	
- Myotonie congénitale de Thomsen		- Déficit en acyl CoA déshydrogénase	
- Myotonie chondrodystrophique ou syndrome de Schwartz-Jampel		- Déficit en VLCAD ( <i>Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i> )	
<b>Dystrophies musculaires congénitales (DMC) dites "classiques" (sans retard mental)</b> .....	8	<b>Myopathies mitochondriales</b> .....	20
- Dystrophie musculaire congénitale de type 1A (MDC1A)		<b>Maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT)</b> .....	21
- Syndrome d'Ullrich		- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1)	
- Syndrome de la colonne raide (RSMD1)		- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4)	
- Dystrophie musculaire congénitale de type 1B (MDC1B)		- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2)	
- Dystrophie musculaire congénitale de type 1C (MDC1C)		- Maladies de Charcot-Marie-Tooth intermédiaires dominantes liées à l'X (CMTX)	
- Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en intégrine alpha-7		- Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type intermédiaires autosomiques dominantes (DI-CMT)	
<b>Dystrophies musculaires congénitales (DMC) avec atteinte du système nerveux central (ou alpha-dystroglycanopathies)</b> .....	9	<b>Maladies inflammatoires du muscle</b> .....	22
- Dystrophie musculaire de Fukuyama		- Dermatomyosites	
- Syndrome muscle-œil-cerveau ou MEB ( <i>Muscle-Eye-Brain</i> )		- Polymyosites	
- Syndrome de Walker-Warburg		- Myosite à inclusions	
- DMC avec mutation du gène <i>LARGE</i> (MDC1D)		<b>Myasthénie auto-immune</b> .....	22
<b>Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED)</b> .....	11	<b>Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)</b> .....	23
<b>Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour "Limb Girdle Muscular Dystrophy")</b> .....	11	- Syndrome myasthénique congénital pré-synaptique	
- Calpaïnopathie (LGMD2A)		- Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques	
- Sarcoglycanopathies ( $\gamma$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2C, $\alpha$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2D, $\beta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2E, $\delta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2F)		- Syndromes myasthéniques congénitaux post-synaptiques	
- Dysferlinopathie (LGMD2B)		<b>Myopathies congénitales</b> .....	24
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2G		- Myopathies congénitales à bâtonnets ou némaline myopathies	
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2H		- Myopathie congénitale à central cores	
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD 2I		- Myopathie congénitale myotubulaire	
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2J		- Myopathie congénitale centronucléaire	
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2K		- Myopathie congénitale à multi-minicores	
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1A (myotilinopathie)		<b>Myopathies distales</b> .....	26
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B		- Myopathie de Miyoshi	
- Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1C		- Dystrophie musculaire tibiale de type Udd	
- Autres formes de dystrophies musculaires des ceintures dominantes : 1D (LGMD 1D), 1E (LGMD 1E), 1F (LGMD 1F)		- Myopathie de Nonaka	
<b>Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH)</b> .....	14	- Myopathie de Welander	
<b>Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)</b> .....	14	- Myopathie distale de Laing	
		<b>Myopathies myofibrillaires</b> .....	28
		- Desminopathie	
		- Zaspopathie	
		- Alpha-B cristallinopathie	
		- Autres formes	
		<b>Index</b> .....	29

# Les maladies neuromusculaires sont dues à des atteintes de l'unité motrice

Le terme de maladie neuromusculaire désigne des atteintes de l'unité motrice, primitives ou secondaires, isolées ou associées. Nous ne considérons ici que les maladies neuromusculaires primitives de l'unité motrice. Ainsi sont exclues les atteintes secondaires musculaires (toxiques, endocriniennes, secondaires à une maladie de surcharge, médicamenteuses...), les atteintes associées à des troubles sensitifs et/ou du système nerveux central (moelle épinière, tronc cérébral, cervelet, cerveau). La plupart des maladies primitives de l'unité motrice sont d'origine génétique. Certaines sont d'origine auto-immune.

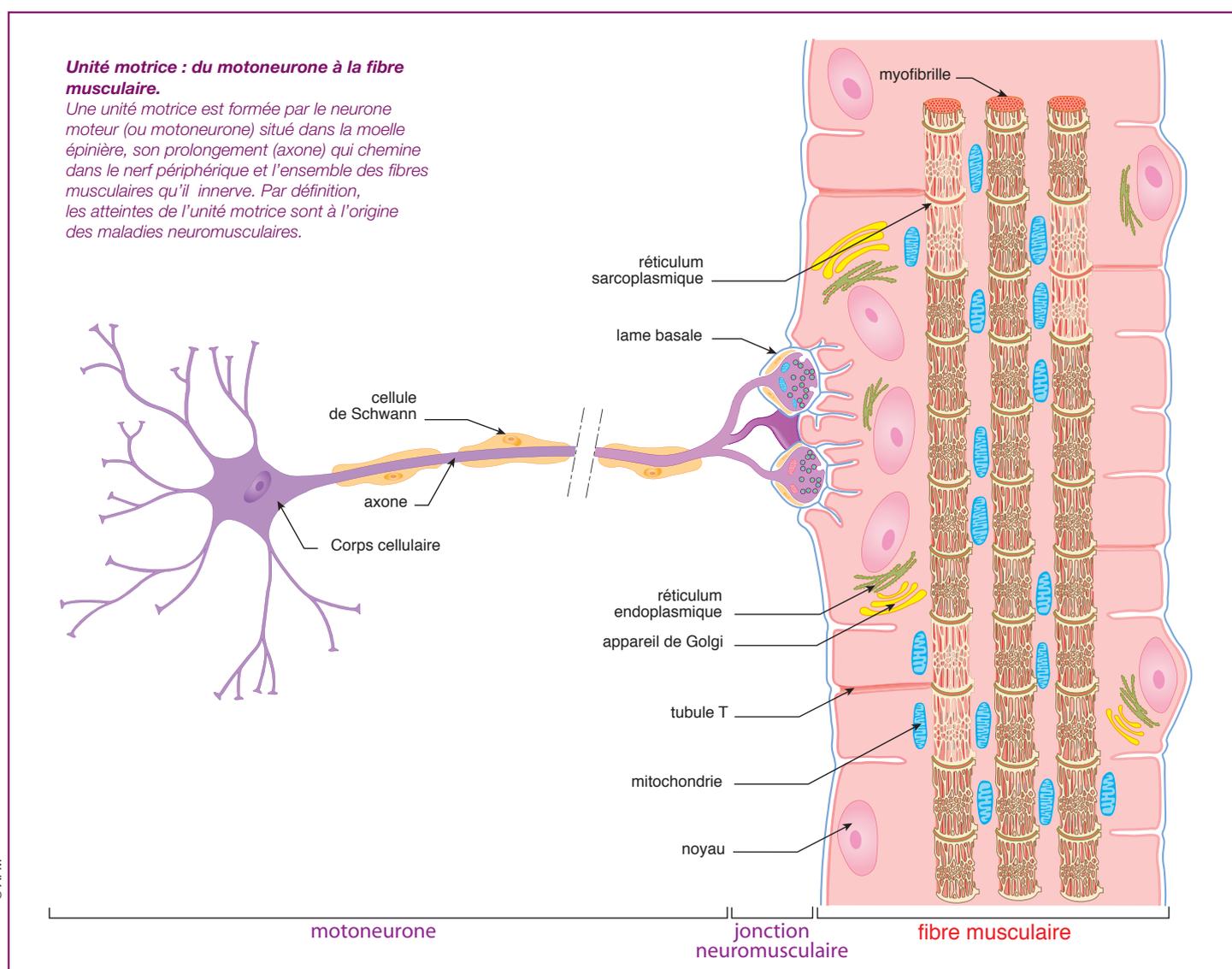
Grâce aux avancées de la recherche génétique, le diagnostic de la plupart des maladies neuromusculaires s'appuie sur des techniques de biologie moléculaire : analyse de la protéine dont le défaut ou l'absence est responsable de la maladie, ou identification de l'anomalie génétique en cause au niveau de l'ADN ou de l'ARN. Le conseil génétique permet d'évaluer le risque de récurrence d'une maladie génétique dans une famille et peut déboucher sur un diagnostic prénatal.

Si la recherche du traitement des causes de ces atteintes de l'unité motrice n'a pas encore abouti, le traitement des désordres qui en résultent (rétractions musculaires, déformations orthopédiques, insuffisance respiratoire, parfois cardiaque, troubles de déglutition et difficultés digestives, dou-

leurs, désordres immunitaires...) a modifié la qualité de vie des personnes atteintes de ces maladies : une prise en charge précoce, régulière et personnalisée limite les conséquences vitales et fonctionnelles des maladies neuromusculaires ; l'utilisation d'aides techniques compensant l'atteinte des fonctions motrices, vise à préserver la communication et l'autonomie.

## Unité motrice

Le motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve constituent une **unité motrice**. Le nombre de fibres musculaires dans une unité motrice varie selon l'importance du muscle : 3 à 6 fibres musculaires par unité motrice pour les muscles oculomoteurs, plusieurs milliers pour les muscles des membres. Au niveau du biceps brachial, un motoneurone innerve et active de façon synchrone une centaine de fibres musculaires environ. L'unité motrice est l'unité élémentaire de contraction d'un muscle. Lors d'un mouvement, la force développée par le muscle est liée au nombre d'unités motrices qui se contractent. Plus le nombre d'unités motrices se contractant simultanément est grand, plus la force développée est importante.





### Protéines impliquées dans les maladies neuromusculaires

Différents complexes protéiques relient les myofibrilles<sup>(1)</sup> au sarcolemme (membrane plasmique de la cellule musculaire) et à la matrice extracellulaire.

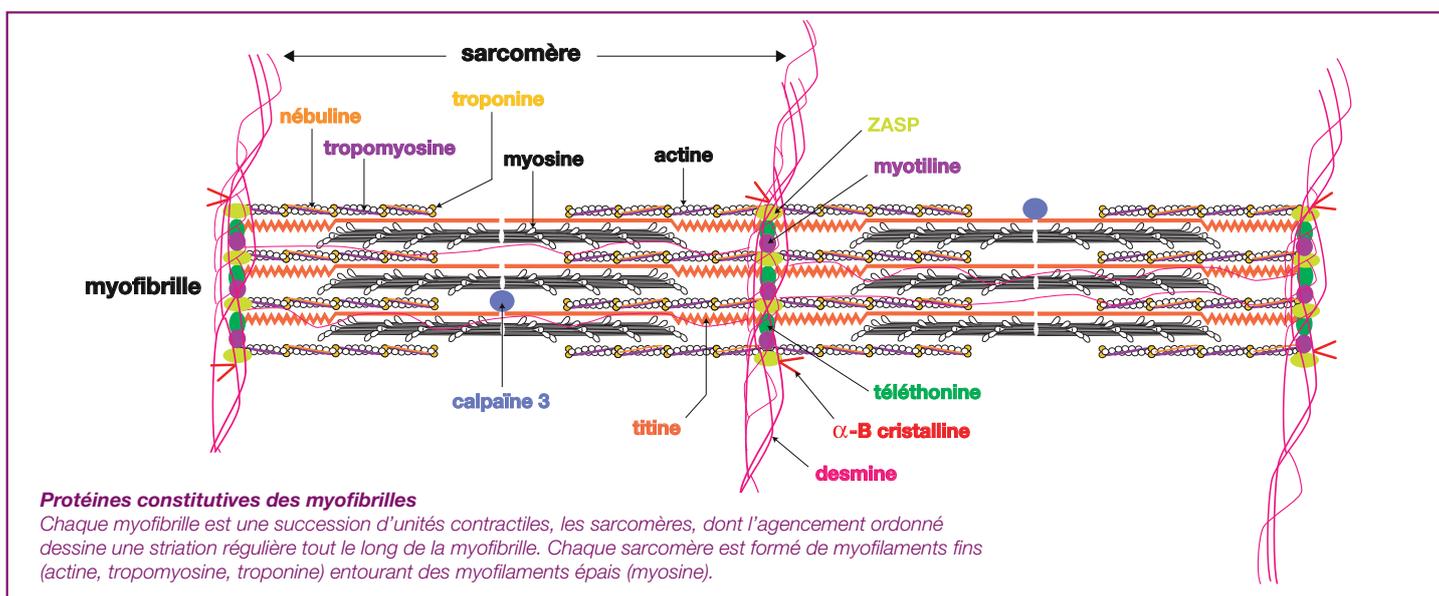
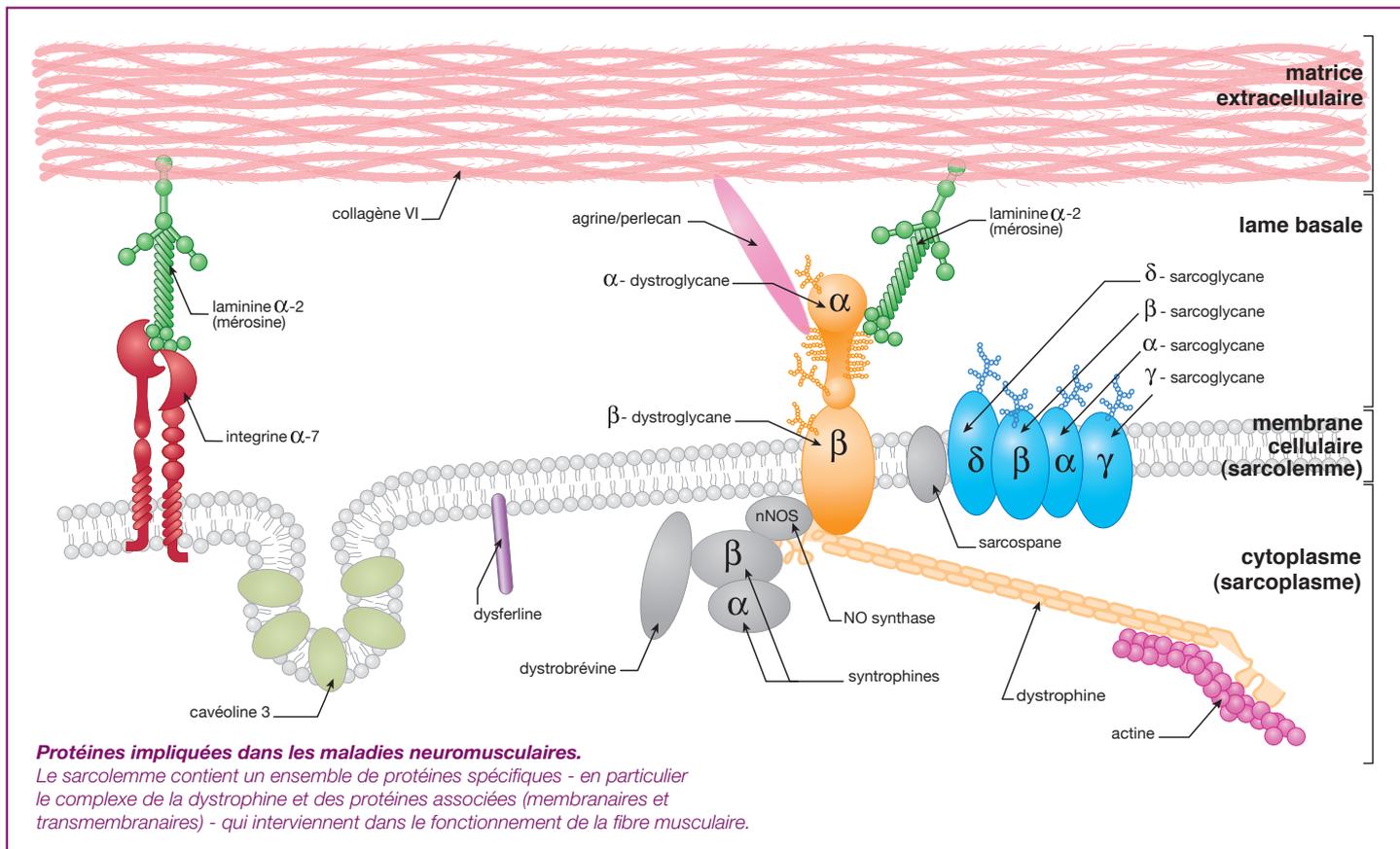
Dans le sarcolemme, sont localisées la dystrophine, les  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - et  $\gamma$ -sarcoglycane, la dysferline et la cavéoline-3. La dystrophine est associée à des protéines (dystroglycane, dystrobrevine, syntrophines) qui forment un complexe reliant, à travers le sarcolemme, l'extérieur (matrice extracellulaire) et l'intérieur (cytosquelette) de la fibre musculaire. Dans la matrice extra-cellulaire, se trouvent la laminine  $\alpha 2$  et le collagène VI.

Dans la myofibrille, se trouvent l'actine, la tropomyosine, la troponine (myo-

filament fin) et la myosine (myofilament épais). Des protéines interviennent dans la stabilité du sarcomère : la téléthonine, la myotiline, la desmine, la titine et la nébuline. La cohésion des myofibrilles entre elles est maintenue par les filaments de desmine, qui assurent aussi le rôle de lien entre les myofibrilles d'une part au sarcolemme, et d'autre part à la membrane nucléaire externe.

La fukutine, ainsi que d'autres protéines (FKRP, POMGnT1, POMT1, POMT2, LARGE) sont localisées au niveau de l'appareil de Golgi.

La sélénoprotéine est localisée dans le réticulum endoplasmique. Dans la membrane nucléaire se trouvent l'émerine et les lamines A/C. Les lamines, ainsi que l'émerine permettent des interactions entre la chromatine et l'enveloppe nucléaire.



(1) La fibre musculaire (ou cellule musculaire) est constituée de nombreuses myofibrilles disposées parallèlement à son grand axe et s'étendent sur toute sa longueur.

# Modes de transmission

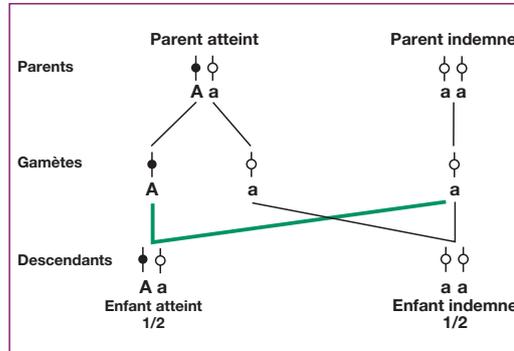
Selon le mode de transmission de la maladie, la descendance n'est pas exposée au même risque

## Transmission mendélienne

Certaines maladies neuromusculaires d'origine génétique sont dues à la présence d'anomalies au niveau d'un seul gène : elles sont monogéniques.

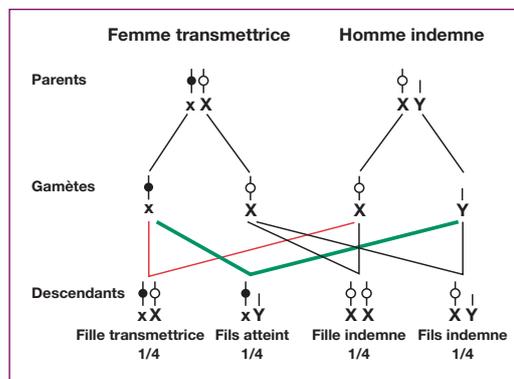
Le gène responsable de la maladie est porté par l'une des 23 paires de chromosomes situés dans le noyau des cellules. Les chromosomes d'une même paire sont identiques (même taille, même forme...), l'un provient du père, l'autre de la mère. Seuls les chromosomes de la 23<sup>e</sup> paire sont différents selon que l'on est un homme ou une femme : les femmes portent deux chromosomes X, elles sont XX ; les hommes portent un chromosome X et un chromosome Y, ils sont XY. Ce sont les "chromosomes sexuels". Les 22 autres paires de chromosomes, semblables chez l'homme et chez la femme sont appelés les "autosomes".

Les maladies neuromusculaires monogéniques se transmettent, généralement, selon les lois de l'hérédité mendélienne. Lorsque l'anomalie génétique est située sur l'une des 22 paires d'autosomes, la transmission est autosomique. Lorsque l'anomalie génétique est située sur le chromosome X, la maladie est dite liée à l'X. Elle est le plus souvent récessive et s'exprime essentiellement chez l'homme du fait de la présence d'un seul chromosome X.



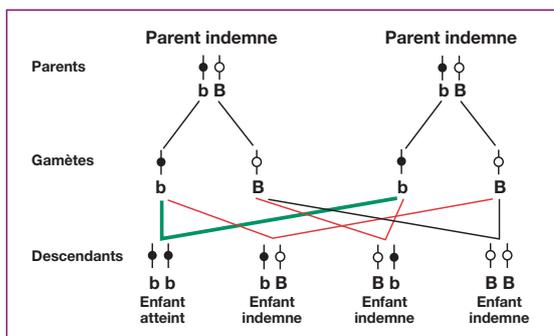
### Transmission autosomique dominante.

La personne malade a reçu un chromosome porteur de l'anomalie génétique. Ce chromosome a été transmis par le parent malade (père ou mère). L'atteinte d'un seul des deux parents par la maladie suffit à transmettre cette maladie à l'enfant avec un risque de 1/2 (50%) à chaque grossesse. Si l'enfant n'hérite pas de la maladie, la transmission est interrompue dans cette branche de la famille.



### Transmission récessive liée à l'X.

La maladie ne se manifeste que si l'anomalie génétique est portée par les deux chromosomes X chez la femme ou par l'unique chromosome X chez l'homme. Une femme porteuse d'une anomalie génétique sur un chromosome X n'est pas malade mais la maladie peut se transmettre par elle. Chacun de ses garçons a un risque sur 2 d'être malade et chacune de ses filles a un risque sur 2 d'être transmettrice.



- ♣ Chromosome portant le gène responsable de la maladie
- Chromosome portant le gène sain

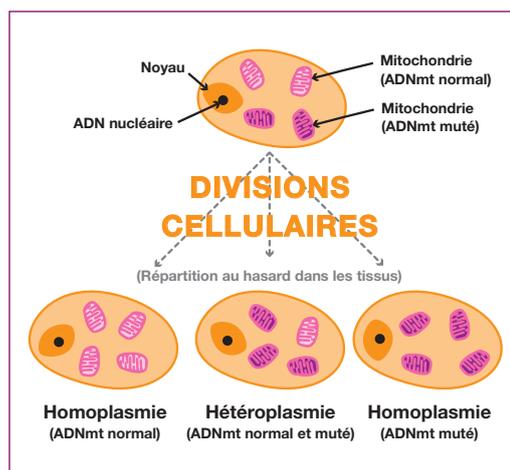
### Transmission autosomique récessive.

La personne malade a reçu deux chromosomes porteurs de l'anomalie génétique. Un chromosome a été transmis par le père et l'autre par la mère. Pour les parents, le risque de transmettre une maladie autosomique récessive est de 1/4 (25%) à chaque grossesse. Les enfants qui n'ont reçu qu'un chromosome porteur de l'anomalie génétique, de leur père ou de leur mère, ne sont pas malades.

## Transmission maternelle

Les mitochondries possédant leur propre ADN, le gène muté peut se trouver sur l'ADN mitochondrial. La transmission est alors maternelle.

Les maladies mitochondriales ne se transmettent pas toutes selon les lois de l'hérédité mendélienne : celles-ci ne s'appliquent qu'aux gènes portés par les chromosomes du noyau cellulaire. Si la majorité des gènes est située dans le noyau de la cellule (ADN nucléaire), quelques uns sont localisés dans les mitochondries (ADN mitochondrial ou ADNmt). Ils codent des protéines entrant dans la constitution des mitochondries. L'ADN mitochondrial est exclusivement d'origine maternelle, car seules les mères transmettent leur ADN mitochondrial à leur descendance (hérédité dite maternelle).

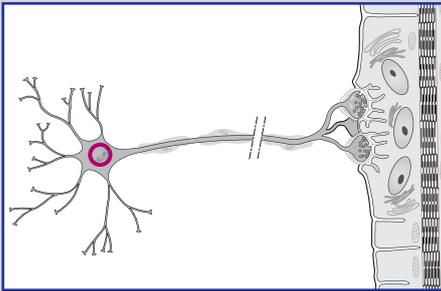


### Transmission maternelle.

Lorsqu'il existe une altération de l'ADN mitochondrial, elle ne concerne qu'une partie des mitochondries de la cellule (hétéroplasmie). Dans chaque cellule coexistent, en proportion variable, des mitochondries dont l'ADNmt est porteur de l'anomalie génétique (ADNmt muté) et des mitochondries dont l'ADNmt est normal. Au fil des divisions cellulaires, la répartition des mitochondries mutées se fait au hasard.



Maladies dégénératives du motoneurone, à transmission autosomique récessive, dues à un déficit en protéine SMN ou « *Survival Motor Neuron* », protéine de survie du motoneurone (gène *SMN* localisé sur le chromosome 5). On estime leur incidence à environ 1 naissance sur 5 000 par an.



## Amyotrophies spinales proximales (ou SMA pour *Spinal muscular atrophy*)

Dégénérescence des motoneurons de la moelle épinière : l'ordre de contraction n'est plus acheminé jusqu'aux fibres musculaires

- Amyotrophies spinales liées au chromosome 5 touchent préférentiellement les muscles proximaux ; distinctes des amyotrophies spinales dites "distales" liées à d'autres gènes
- Diagnostic essentiellement clinique confirmé par la génétique moléculaire
- Possibilité de diagnostic génétique (hétérozygotie) pour la fratrie et le conjoint du patient atteint
- Diagnostic prénatal possible si les deux parents sont hétérozygotes
- Plusieurs types d'amyotrophies spinales proximales en fonction de l'âge de début des signes cliniques et des critères fonctionnels
- Plus le début est tardif, moins l'évolution est sévère.

### Amyotrophie spinale infantile type I (maladie de Werdnig-Hoffman)

Début entre 0 et 6 mois

- Type I précoce : l'enfant n'a jamais tenu sa tête
- Type I bis : a tenu sa tête
- Hypotonie (enfant mou) complète et marquée
- Faiblesse musculaire des quatre membres
- Atteinte des muscles respiratoires, respiration de type abdominale, aplatissement thoracique (thorax en carène)
- Insuffisance respiratoire très sévère
- Fasciculations linguales
- Évolution sévère malgré la prise en charge spécialisée
- Absence d'acquisition du langage
- La très grande majorité des enfants décède avant l'âge de 2 ans
- Survie prolongée possible avec trachéotomie et ventilation assistée.

### Amyotrophie spinale infantile type II

Début après l'acquisition de la station assise et avant l'âge de la marche (entre 6 et 18 mois)

- Faiblesse symétrique des muscles proximaux et du tronc
- Atteinte paralytique variable (pour chaque enfant), prédominant aux membres inférieurs, dans de très rares cas acquisition d'une marche précaire
- Tenue de la tête conservée ainsi qu'une motricité des membres supérieurs
- Atteinte des muscles intercostaux plus ou moins importante
- Une prise en charge respiratoire et orthopédique précoce conditionne la qualité de vie.

### Amyotrophie spinale infantile type III (maladie de Kugelberg-Welander)

Début après l'âge de la marche et de la course (après 18 mois) et jusqu'à la fin de l'adolescence

- Faiblesse symétrique des muscles de la racine des membres prédominant aux membres inférieurs, responsable d'une démarche dandinante
- Difficulté à se relever du sol et à monter les escaliers
- Chutes fréquentes
- Fatigabilité anormale
- Complications respiratoires et orthopédiques
- Évolution variable, lentement progressive (plusieurs années) ou rapide (quelques mois) avec perte de la marche.

### Amyotrophie spinale de l'adulte type IV

Début à l'âge adulte

- Les manifestations cliniques surviennent après l'âge de 20 ans
- Faiblesse musculaire lentement progressive prédominant à la racine des membres avec démarche dandinante
- Évolution variable entraînant une gêne croissante à courir puis à marcher
- Perte de la marche tardive.

## Prise en charge

Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée (massages, mobilisation, relaxateurs de pression) et appareillage pour lutter contre les rétractions musculo-tendineuses, les déformations des membres, de la colonne vertébrale et de la cage thoracique • Assistance ventilatoire • Chirurgie du rachis • Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique...) pour assurer la meilleure autonomie possible.

Maladies génétiques rares autosomiques dominantes. Liées à des anomalies des canaux ioniques membranaires musculaires modifiant l'excitabilité de la cellule musculaire, se traduisant par des accès de paralysie (pendant lesquels le muscle n'est pas excitable donc ne se contracte pas) ou par un retard de la décontraction musculaire (myotonie).

## Canalopathies

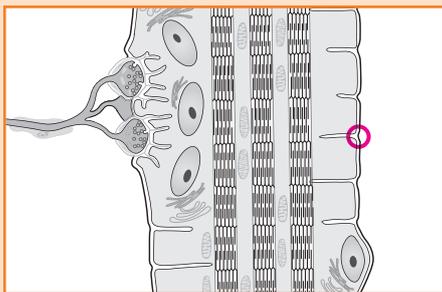
### Adynamie épisodique de Gamstorp (paralysie périodique hyperkaliémique), paralysie périodique hypokaliémique de type II et maladie de Westphal (paralysie périodique hypokaliémique)

Maladies génétiques à transmission autosomique dominante

- L'adynamie épisodique de Gamstorp et la paralysie périodique hypokaliémique de type II sont dues à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire (gène *SCN4A*

localisé sur le chromosome 17)

- La maladie de Westphal est due à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du récepteur aux dihydropyridines, canal ionique permettant le passage des ions calcium à travers la membrane de la cellule musculaire (gène *CACNL1A3* localisé sur le chromosome 1)
- Ces maladies concernent moins d'1 personne sur 100 000
- Attaques de paralysies brèves mais fréquentes, cédant le plus souvent spontanément
- Accès de paralysie débutant à un âge précoce (première décennie). Ils commencent par les



extrémités et se généralisent progressivement ; déclenchés par le repos brusque après un exercice, un repas très salé et/ou riche en sucres, une exposition au froid, une poussée fébrile, un traumatisme physique ou psychique • Souvent associés à un phénomène myotonique • En général, pas de gêne entre les crises • Amélioration avec l'âge : disparition des crises vers 40-50 ans • Parfois, apparition d'une gêne motrice après plusieurs années.

### Paramyotonie d'Eulenburg

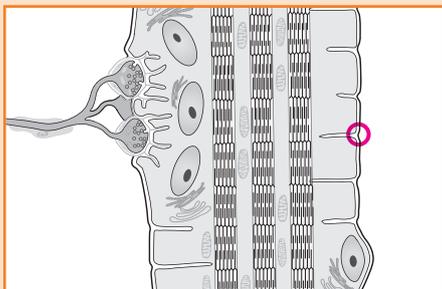
Maladie génétique, à transmission autosomique dominante, due à un déficit en sous-unité  $\alpha$  du canal sodium musculaire (**gène SCN4A** localisé

sur le chromosome 17) • Moins d'une personne sur 100 000 est concernée • Apparition, dès la petite enfance, d'une myotonie dite "paradoxale", car aggravée par la répétition des contractions musculaires • Sensation de raideur due à une difficulté des muscles à se décontracter après un mouvement (myotonie) persistant à l'exercice, s'aggravant franchement au froid et s'accompagnant d'une faiblesse musculaire • Le plus souvent, régression spontanée et rapide des accès paralytiques (quelques minutes à quelques heures) • Polyurie possible après la crise de myotonie • Atteinte stable permettant une vie socio-professionnelle normale.

## Prise en charge

Conseil génétique • Traitement de la crise • Habitudes de vie : exercice musculaire modéré sans arrêt brutal, éviter le froid • Régime alimentaire et traitement médicamenteux permettent de prévenir les crises ou de diminuer leur fréquence.

Maladies génétiques rares autosomiques dominantes ou autosomiques récessives. Liées à des anomalies des canaux ioniques membranaires musculaires modifiant l'excitabilité de la cellule musculaire, se traduisant par la présence d'une lenteur anormale du relâchement musculaire ressentie comme une raideur musculaire (myotonie). Concernent moins d'1 personne sur 100 000.



## Myotonies congénitales

### Myotonie congénitale de Becker

Autosomique récessive • Dues à des mutations dans le **gène CLC-1** (localisé sur le chromosome 7), codant le canal chlore musculaire, canal ionique qui permet le passage des ions chlore à travers la membrane de la cellule musculaire • Débute rarement dans la petite enfance, souvent au cours de la première, voire de la deuxième décennie • Raideur musculaire apparaissant surtout après le repos, s'améliorant à l'effort (phénomène d'échauffement) • Faiblesse musculaire plus intense aux membres supérieurs alors que la raideur prédomine aux membres inférieurs • Hypertrophie des muscles des hanches et des membres inférieurs • Évolution pendant quelques années puis stabilisation pour le reste de la vie.

### Myotonie congénitale de Thomsen

• Autosomique dominante • Dues à des mutations dans le **gène CLC-1** (localisé sur le chromosome 7), codant le canal chlore musculaire, canal ionique qui permet le passage des ions chlore à travers la membrane de la cellule musculaire • Débute dès la naissance ou dans la première enfance • Raideur musculaire apparaissant surtout au repos,

s'améliorant lors de la poursuite de l'exercice (phénomène d'échauffement) • Myotonie fluctue peu pendant la vie • Absence d'aggravation • Hypertrophie musculaire fréquente.

### Myotonie chondrodystrophique ou syndrome de Schwartz-Jampel

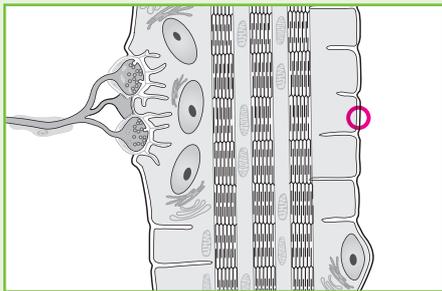
Maladie génétique autosomique récessive • Due à des mutations dans le **gène HSPG2** (localisé sur le chromosome 1), codant le perlecan, une protéine de la membrane basale de la fibre musculaire • Très rare, 1 personne sur 10 millions concernée • Plus fréquente dans les pays à forte endogamie • Le processus dystrophique touche les muscles, l'os et les articulations • Aspect caractéristique du visage : blépharospasme et blépharophimosis • Hypertrophie musculaire avec myotonie parfois douloureuse lors du mouvement volontaire • Troubles de la croissance osseuse de type dysplasie spondylo-épiphysaire • Syndrome dysmorphique caractéristique, responsable de déformations squelettiques (notamment de la hanche) et de difficultés à la marche • Développement intellectuel en règle normal • Maladie peu ou pas évolutive.

## Prise en charge

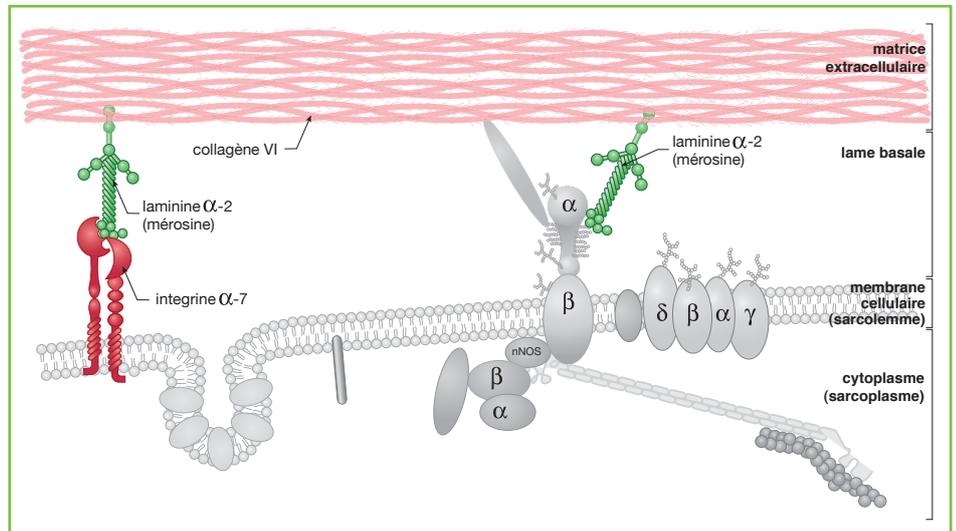
Éviter l'exposition au froid • Kinésithérapie douce (massages décontractants) • Exercices musculaires adaptés • Mesures hygiéno-diététiques • Certains médicaments améliorent les symptômes • Précautions anesthésiques pour éviter l'aggravation de la myotonie.



Groupe hétérogène de maladies neuromusculaires du tout petit enfant à transmission autosomique récessive dans la plupart des cas. Elles débutent à la naissance ou dès les premiers mois de la vie avec une atteinte musculaire prédominante et généralement assez sévère. Elles représentent la deuxième cause d'hypotonie congénitale d'origine musculaire, après les myopathies congénitales.



## Dystrophies musculaires congénitales (DMC) dites "classiques" (sans retard mental)



Diagnostic positif de DMC chez un nourrisson basé sur trois critères : hypotonie néonatale de degré variable, augmentation (souvent très franche) des créatines phosphokinases (CPK) et signes dystrophiques à la biopsie musculaire

- Recherche d'anticorps spécifiques dirigés contre trois protéines de la matrice extracellulaire (mérosine,  $\alpha$ -dystroglycane, collagène VI) utile pour un premier screening du type de la DMC
- Biopsie de peau parfois nécessaire, soit pour étudier la mérosine, soit pour établir une culture de fibroblastes destinés à objectiver les anomalies morphologiques des réseaux de collagène
- Imagerie (IRM) systématique à la recherche d'anomalies oculaires ou cérébrales (plus particulièrement anomalies de la substance blanche et/ou anomalies des structures sus- et sous-tentorielles)
- La classification des DMC, longtemps fondée sur les seules données cliniques, a évolué grâce aux progrès en génétique
- Le diagnostic moléculaire (auprès de laboratoires spécialisés) permet de distinguer différentes formes.

### Dystrophie musculaire congénitale de type 1A (MDC1A)

Due à un déficit en mérosine ou laminine  $\alpha$ -2 (gène **LAMA2** localisé sur le chromosome 6), un des constituants majeurs de la membrane basale des cellules musculaires squelettiques

- De loin, la forme la plus fréquente en Europe, avec souvent une notion de consanguinité parentale
- Enfant mou (hypotonie) avec faiblesse des muscles des membres et du tronc et des rétractions musculaires
- Hypotonie axiale marquée et rétractions articulaires précoces dès les premiers mois de la vie
- Anomalies de la substance blanche ne s'accompagnant généralement ni de déficit

intellectuel ni de malformations cérébrales

- Bon éveil contrastant avec retard du développement moteur sans acquisition de la marche
- Évolution sévère liée à l'importance des déformations de la colonne vertébrale et du thorax ainsi qu'aux complications respiratoires
- Manifestations épileptiques avec fréquence supérieure à celle de la population de même âge
- Déficit en mérosine mis en évidence sur biopsie de muscle ou de peau
- Analyse génétique difficile à cause de la grande taille du gène **LAMA2**
- Diagnostic prénatal envisageable par analyse moléculaire directe ou indirecte, et étude de la mérosine sur trophoblastes.

### Syndrome d'Ullrich

Allélique<sup>(2)</sup> de la myopathie de Bethlem • Dû à des mutations des gènes **COL6A1/A2**, **COL6A3** (localisés respectivement sur le chromosome 21 et sur le chromosome 2), l'un codant les sous-unités  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 et l'autre la sous-unité  $\alpha$ -3 du collagène VI. Rares formes autosomiques dominantes

- Le collagène VI est une protéine constitutive de la matrice extracellulaire formant un maillage très solide et servant de soutien à la fibre musculaire
- Atteinte musculaire avec rétractions proximales et raideur axiale, associées à une hyperlaxité distale (mains et pieds)
- Luxation congénitale de hanches fréquente
- Pronostic de marche variable
- Évolution lente avec aggravation musculaire et respiratoire possible.

### Syndrome de la colonne raide (RSMD1)

Dû à des mutations du gène **SEPN1** (localisé sur le chromosome 1), codant la sélénoprotéine de type N1, une protéine qui jouerait un rôle dans la protection du muscle contre les lésions

(2) Les allèles d'un gène sont les différentes formes sous lesquelles ce gène peut exister. Tout gène peut exister sous forme d'un nombre élevé d'allèles dont certains donnent un phénotype normal, d'autres pas.

entraînées par l'oxydation • Myopathie axiale avec dos raide et déficit respiratoire restrictif et précoce • Raideur cervico-axiale ("*rigid spine*"), s'accompagnant ou non d'une scoliose. Légère faiblesse faciale • Voix nasonnée • Faiblesse musculaire modérée des membres, peu évolutive et compatible avec la marche • Pas de rétractions majeures des membres.

### Dystrophie musculaire congénitale de type 1B (MDC1B)

Due à une anomalie génétique localisée sur le chromosome 1 et entraînant un déficit secondaire et partiel en mérosine ou laminine  $\alpha$ -2 • Atteinte et évolution de même type que la dystrophie musculaire congénitale de type 1A en moins sévère.

### Dystrophie musculaire congénitale de type 1C (MDC1C)

Allélique de la dystrophie musculaire des ceintures 2I (LGMD2I) • Due à des mutations dans le gène **FKRP** (localisé sur le chromosome 19) codant une enzyme de la famille de la fukutine et entraînant un déficit secondaire en mérosine (protéine de la membrane basale musculaire) et en  $\alpha$ -dystroglycane, protéine membranaire

appartenant au complexe de protéines associées à la dystrophine • L' $\alpha$ -dystroglycane interagit avec les laminines de la matrice extracellulaire et établit ainsi un lien entre l'intérieur (cytosquelette) et l'extérieur (membrane basale) de la cellule • Atteinte musculaire atrophique-hypertrophique caractéristique (faiblesse axiale, des ceintures et faciale) avec hypotonie congénitale ou précoce dans les premiers mois • Hypertrophie musculaire (bras, mollets) • Insuffisance respiratoire rapidement progressive, restrictive, avec atteinte diaphragmatique • Atteinte cardiaque à surveiller.

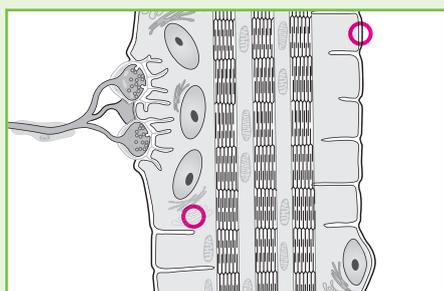
### Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en intégrine alpha-7

Due à des mutations dans le gène **ITGA7** (localisé sur le chromosome 12), codant l'intégrine  $\alpha$ -7, un récepteur cellulaire pour la laminine 2 (protéine de la membrane basale musculaire) qui intervient dans les interactions entre les cellules et la matrice extra-cellulaire, aussi dans les interactions de cellule à cellule, dans la migration et la différenciation cellulaire au cours du développement • Hypotonie à la naissance, parfois torticolis • Retard des acquisitions motrices (marche vers deux à trois ans).

## Prise en charge

Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée et appareillage pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres, du rachis et de la cage thoracique • Chirurgie du rachis • Surveillance cardiaque régulière (MDC1A) • Traitement médicamenteux en cas d'épilepsie (mérosine négative) • Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique) pour assurer la meilleure autonomie possible.

Maladies génétiques à transmission autosomique récessive. Elles débutent à la naissance ou dès les premiers mois de la vie avec une atteinte musculaire plus ou moins marquée associée à des malformations du système nerveux central. Ces formes sont très rares voire exceptionnelles en France.



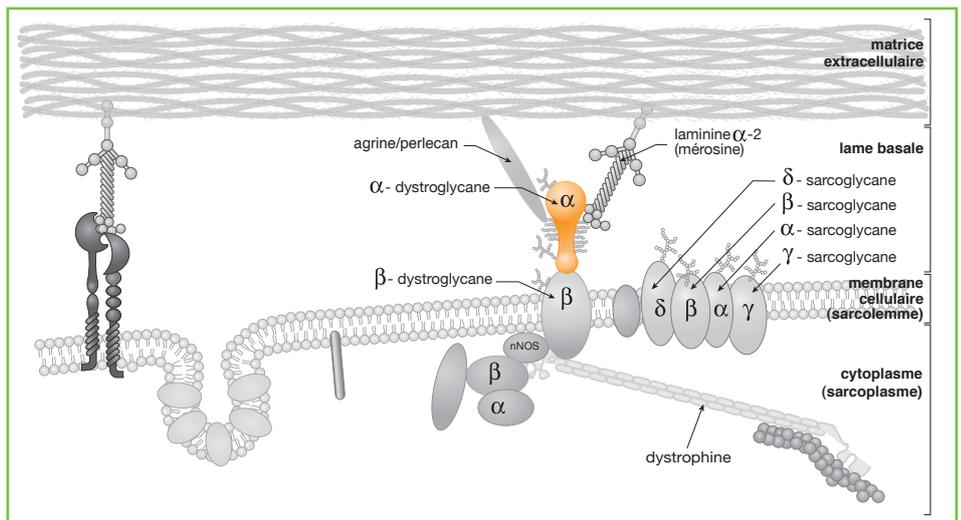
## Dystrophies musculaires congénitales (DMC) avec atteinte du système nerveux central (ou alpha-dystroglycanopathies)

Les alpha-dystroglycanopathies sont en rapport avec des troubles, primitifs ou secondaires, de la glycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane, élément charnière entre la matrice extracellulaire et la dystrophine • Si elle n'est pas glycosylée correctement, l' $\alpha$ -dystroglycane ne peut plus se lier aux protéines de la matrice extracellulaire • Dans les alpha-dystroglycanopathies, les malformations cérébrales et/ou oculaires ainsi qu'un retard mental de sévérité variable sont la règle, suggérant un trouble de la migration neuronale associé • Continuum phénotypique entre les différentes formes cliniques décrites ci-dessous, dues notamment aux mutations dans des gènes codant des enzymes intervenant dans la glycosylation (fukutine, POMT1, POMT2 ou POMGnT1).

### Dystrophie musculaire de Fukuyama

Due à des mutations du gène **FCMD** (localisé sur le chromosome 9) codant une enzyme intervenant dans la glycosylation de la fukutine. La fukutine est une protéine de l'appareil de Golgi<sup>(3)</sup>, dont le déficit entraîne une hypoglycosylation de l' $\alpha$ -dystroglycane. Observée principalement au Japon et plus sporadiquement en Turquie • Retard mental et épilepsie associés à une atteinte musculaire importante des muscles de la face et des membres avec hypotonie précoce • Évolution souvent létale dans l'enfance ou l'adolescence.

(3) L'appareil de Golgi est le lieu où certaines protéines sont modifiées, notamment par glycosylation (ajout de molécules de sucre), après leur synthèse dans le réticulum au cours de la traduction des molécules d'ARNm.



Les dystroglycane sont des glycoprotéines faisant partie du complexe des protéines associées à la dystrophine. Le complexe dystroglycane comprend deux sous-unités : l' $\alpha$ -dystroglycane et le  $\beta$ -dystroglycane, produits d'un seul ARN messager. L' $\alpha$ -dystroglycane est une protéine extra-cellulaire qui se fixe, d'une part, à la sous-unité  $\alpha 2$  de la laminine dans la membrane basale du muscle, et d'autre part au  $\beta$ -dystroglycane qui est transmembranaire. Dans sa partie intracellulaire, le  $\beta$ -dystroglycane se lie à la dystrophine. A l'extérieur de la cellule, l' $\alpha$ -dystroglycane se lie directement à des composants de la matrice extracellulaire : la laminine 1, la laminine 2, le perlécan et l'agrine. Les dystroglycane peuvent interagir avec d'autres protéines transmembranaires (complexe des sarcoglycane, sarcospan) qui stabilisent l'association de l' $\alpha$ -dystroglycane à la surface cellulaire.

### Syndrome muscle-œil-cerveau ou MEB (Muscle-Eye-Brain)

Rapporté initialement en Finlande • Dû à des mutations dans le **gène *POMGnT1*** (localisé sur le chromosome 1) qui code la O-mannose bêta-1,2-N-acétylglucosaminyltransférase

- Cette protéine localisée dans l'appareil de Golgi est une enzyme qui participe à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycane) en leur ajoutant un sucre spécifique, le O-mannose
- Cette O-mannosyl-glycosylation est une transformation protéique rare qui n'est observée que pour certaines glycoprotéines du cerveau, des nerfs et du muscle squelettique
- Atteinte musculaire modérée (hypotonie) associée à des malformations cérébrales (avec retard mental et épilepsie myoclonique) et une atteinte oculaire (myopie sévère, hypoplasie rétinienne, strabisme, glaucome congénital).

### Syndrome de Walker-Warburg

Dû, dans certains cas, à des mutations dans le **gène *POMT1*** (localisé sur le chromosome 9) qui code la O-mannosyl transférase 1, autre enzyme participant à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycane) en leur ajoutant un sucre spécifique, le O-mannose

- Des mutations dans les **gènes *FCMD*, *FKRP* et *POMT2*** peuvent aussi être en cause dans le syndrome de Walker-Warburg
- Atteinte musculaire en règle masquée par des anomalies complexes du développement cérébral et oculaire
- Encéphalopathie avec épilepsie
- Évolution sévère à court terme.

### DMC avec mutation du gène *LARGE* (MDC1D)

Due à des mutations du **gène *LARGE*** (localisé sur le chromosome 22) qui code une acétylglucosaminyl-transférase, autre enzyme participant à la glycosylation de l'alpha-dystroglycane

- Phénotype plus sévère du point de vue neurologique que musculaire
- Retard mental profond. Faiblesse musculaire prédominante aux ceintures associée à une rétinopathie.

**Dystrophies musculaires** : ensemble d'affections d'origine génétique, liées à une dégénérescence primitive du tissu musculaire.

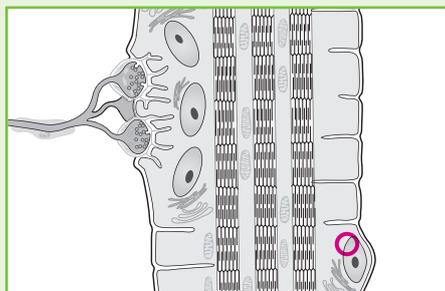
**Myopathie** : nom générique désignant toutes les affections du tissu musculaire, qu'elles soient primitives ou secondaires.

Les dystrophies musculaires affectent les muscles qui ont atteint leur maturité structurelle et qui sont le siège d'une nécrose aboutissant à la destruction de la fibre musculaire, avec mise en place des mécanismes de régénération musculaire visant à restaurer l'intégrité anatomique et physiologique du tissu atteint. Les dystrophies musculaires se distinguent donc nettement des myopathies congénitales qui sont dues à un trouble du développement du tissu musculaire, concernant essentiellement le cytosquelette. Il n'y a ni nécrose tissulaire, ni régénération dans les myopathies congénitales.

## Prise en charge

Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée et appareillage pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres, du rachis et de la cage thoracique • Chirurgie du rachis • Surveillance des lésions du système nerveux central (IRM cérébrale) • Traitement médicamenteux en cas d'épilepsie • Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique) pour assurer la meilleure autonomie possible.

Maladies génétiques rares à transmission autosomique récessive, autosomique dominante et récessive liée à l'X. Elles sont dues à un déficit de protéines liées à l'enveloppe du noyau de la cellule musculaire, l'émerine ou les lamines A/C.



## Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED)

Forme récessive liée au chromosome X due à l'absence d'émerine, protéine amarrée à la membrane nucléaire interne des fibres musculaires (**gène EMD** localisé sur le chromosome X)

- La forme autosomique dominante, et plus exceptionnellement la forme récessive, d'Emery-Dreifuss sont dues à l'absence des lamines A et C, protéines formant un réseau fibreux tapissant la face interne de l'enveloppe des noyaux de la cellule (**gène LMNA** localisé sur le chromosome 1)
- Seraient dues à l'absence de couplage entre

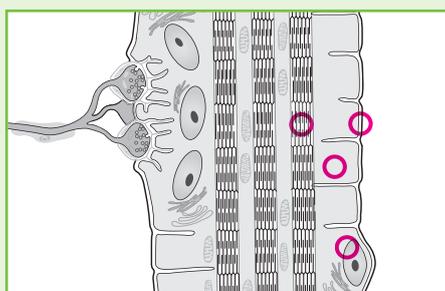
les protéines du squelette nucléaire et le cytosquelette, du fait de perturbations des interactions entre les protéines émerine, lamines et nesprines

- Début dans l'enfance vers 8/10 ans. Rétractions localisées aux coudes, aux tendons d'Achille et au rachis cervical
- Progression lente avec installation d'une faiblesse musculaire et d'une amyotrophie des épaules, des bras et des jambes
- Atteinte cardiaque : troubles du rythme (pouls souvent anormalement lent) et risque d'insuffisance cardiaque à terme.

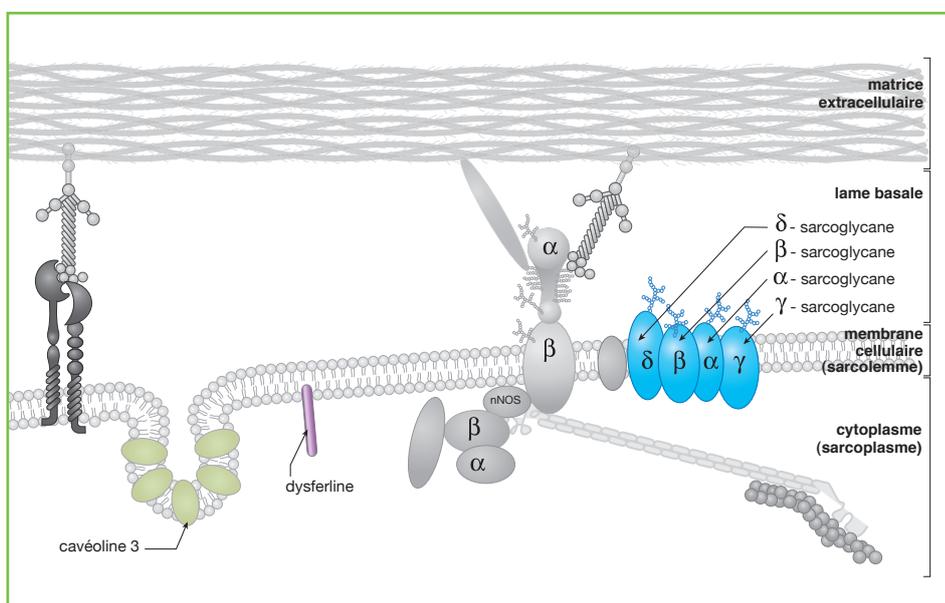
## Prise en charge

Conseil génétique • Surveillance et traitement cardiaques (défibrillateur implantable indispensable pour les laminopathies) • Kinésithérapie pour lutter contre les rétractions • Chirurgie parfois nécessaire pour corriger les déformations des membres inférieurs.

Groupe hétérogène de maladies génétiques, autosomiques dominantes pour certaines (LGMD1) et autosomiques récessives pour d'autres (LGMD2), touchant 8 personnes par million d'habitants.



## Dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*)

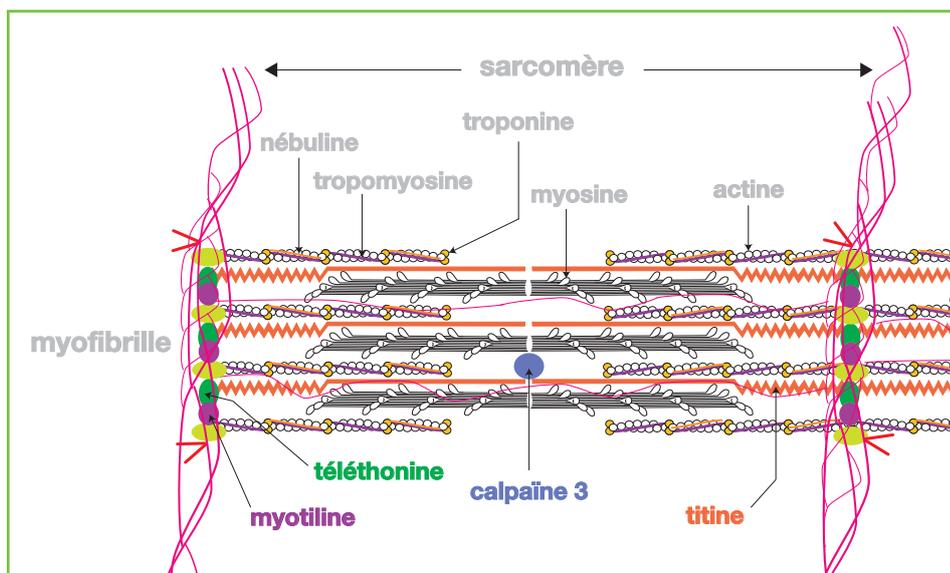


Les dystrophies musculaires des ceintures sont caractérisées par une faiblesse musculaire progressive, dans lesquelles les muscles des ceintures scapulaire et pelvienne sont principalement touchés

- La nomenclature LGMD "1" ou LGMD "2" désigne respectivement les formes autosomiques dominantes ou autosomiques récessives de l'affection
- La lettre correspond à la chronologie des découvertes des différentes formes
- Ex : LGMD 1B désigne une forme "dominante" dont le gène a été

le 2<sup>e</sup> à être décrit

- Les dystrophies musculaires des ceintures récessives sont de loin les plus fréquentes
- Il existe onze entités, toutes caractérisées sur le plan moléculaire (LGMD2A à LGMD 2K)
- Les formes dominantes sont beaucoup plus rares
- Seulement trois parmi les six entités (LGMD1A à LGMD1F) qui ont été rapportées ont un gène identifié
- Altération de la fibre musculaire, consécutive au défaut primaire d'une protéine (dont la fonction est le plus souvent structurale, ou parfois



enzymatique) du sarcolemme, du sarcomère, de l'enveloppe nucléaire ou du cytoplasme

- Diagnostic clinique confirmé par biopsie musculaire (nécessaire dans la plupart des cas) et étude génétique moléculaire
- Dystrophies musculaires progressives à début très variable
- Déficit musculaire du bassin (ceinture pelvienne) et des épaules (ceinture scapulaire) avec ou sans amyotrophie
- Aspects dystrophiques à la biopsie musculaire
- Elévation des enzymes musculaires (CPK)
- Atteinte respiratoire possible mais non évolutive
- Atteinte cardiaque rare sauf exception (LGMD1B, LGMD1D, LGMD2G, LGMD2I)
- Grande variabilité clinique : formes sévères avec aggravation progressive entraînant la perte de la marche; formes modérées caractérisées par la persistance d'une fatigabilité importante
- Évolution très variable
- Diagnostic clinique confirmé par biopsie musculaire (nécessaire dans la plupart des cas) et étude génétique moléculaire.

### Calpaïnopathie (LGMD2A)

Due à l'altération ou à l'absence de la calpaïne 3, enzyme spécifique du muscle squelettique (**gène CAPN3** localisé sur le chromosome 15) jouant un rôle clef dans le remodelage du sarcomère<sup>(4)</sup>

- Début des signes à partir de la deuxième décennie
- Difficultés à marcher, à monter les escaliers
- Atteinte des ceintures purement atrophique avec décollement des omoplates, lentement progressive, symétrique. Atteinte scapulaire apparaît après atteinte pelvienne
- Atteinte musculaire sélective (loge postérieure de la cuisse plus touchée que loge antérieure, respect des moyens fessiers)
- Tendance rétractile
- Absence de cardiopathie
- Atteinte respiratoire (de type restrictif) peut s'observer mais très tard dans l'évolution et de manière discrète
- Première orientation diagnostique encore plus probable si origine basque, réunionnaise ou Amish du nord.

### Sarcoglycanopathies

( **$\gamma$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2C,  $\alpha$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2D,  $\beta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2E,  $\delta$ -sarcoglycanopathie ou LGMD2F**)

Dues à des anomalies de l'une des sarcoglycannes, glycoprotéines transmembranaires qui participent à l'ancrage de la dystrophine à la membrane de la fibre musculaire (**gène SGCG** codant la  $\gamma$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 13, **gène SGCA** codant l' $\alpha$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 17, **gène SGCB** codant la  $\beta$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 4 et **gène SGCD** codant la  $\delta$ -sarcoglycane localisé sur le chromosome 5)

- Proches sur le plan clinique, avec quelques variantes sur le plan évolutif
- Seule l'approche combinant l'immunocytochimie et une analyse génétique des mutations permet de les différencier
- Hypertrophie des mollets
- Macroglossie
- Décollement des omoplates
- Cardiomyopathie dilatée
- Atteinte respiratoire marquée
- Contexte ethnique informatif : origine maghrébine ou gitane  $\rightarrow$   $\gamma$ -sarcoglycanopathie ; Amish du sud  $\rightarrow$   $\beta$ -sarcoglycanopathie.

### Dysferlinopathie (LGMD2B)

Due à un déficit en dysferline, protéine localisée à la membrane de la fibre musculaire et impliquée dans le processus de réparation membranaire du muscle squelettique (**gène DYSF** localisé sur le chromosome 2)

- Le même gène est également en cause dans une myopathie distale, la myopathie de Miyoshi
- Atteinte des ceintures purement atrophique avec respect des fixateurs de l'omoplate
- Atteinte précoce des mollets
- Début vers 20 ans et évolution vers une perte de la marche en quelques années
- Absence de cardiopathie
- Atteinte respiratoire modérée
- Atteinte proximale qui, avec le temps, peut se propager à des muscles distaux
- Coexistence possible au sein d'une même famille de formes avec atteinte des ceintures et de formes avec atteinte distale.

(4) sarcomère : unité contractile du muscle strié, située entre deux stries Z de la myofibrille.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2G

Due à un déficit en téléthonine, protéine sarcomérique (**gène TCAP** localisé sur le chromosome 17)

- Atteinte des muscles proximaux débutant dans la deuxième décennie, associée à une atteinte distale se traduisant par un steppage.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2H

Due à un déficit en protéine de type ubiquitase au rôle encore inconnu (**gène TRIM32** localisé sur le chromosome 9).

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD 2I

Due à des mutations du **gène FKRP** (localisé sur le chromosome 19) codant une enzyme de la famille de la fukutine, la FKRP (*fukutine related protein*), qui participe à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycanes) en leur ajoutant un sucre et entraînant un déficit secondaire en  $\alpha$ -dystroglycane et en mérosine (laminine  $\alpha$ -2) comme dans la dystrophie musculaire congénitale MDC1C ● L' $\alpha$ -dystroglycane est un récepteur de laminine, qui relie cette protéine de la matrice extra-cellulaire au cytosquelette de la cellule musculaire ● Variabilité du phénotype musculaire ● Insuffisance respiratoire sévère pouvant précéder la perte de la marche ● Cardiomyopathie dilatée non corrélée avec la sévérité du déficit moteur.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2J

Due à des mutations dans le **gène TTN** (localisé sur le chromosome 2) codant la titine, protéine géante qui joue un rôle clef dans l'organisation du sarcomère.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD2K

Due à des mutations dans le gène *POMT1* (localisé sur le chromosome 9) qui code la O-mannosyl transférase 1, enzyme participant à la transformation de protéines en glycoprotéines (glycanes) en leur ajoutant un sucre spécifique, le O-mannose ● Une nouvelle forme de LGMD2 (récessive) a été décrite avec retard mental ● Celle-ci est due à une anomalie dans le **gène POMT1**, déjà connue comme responsable du syndrome de Walker-Warburg.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1A (myotilinopathie)

Due à un déficit en myotiline, protéine sarco-

mérique du muscle squelettique et du muscle cardiaque ● **Gène MYOT** localisé sur le chromosome 5 ● Début des troubles vers la fin de la deuxième décennie ● Prédominance des symptômes aux membres inférieurs ● Atteinte des cordes vocales (difficultés de phonation) ● Neuropathie périphérique, éventuellement cardiomyopathie ● Évolution lente.

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1B

Due à un déficit en lamine A/C (laminopathie), protéine formant un réseau fibreux tapissant la face interne de l'enveloppe nucléaire (**gène LMNA** localisé sur le chromosome 1), comme dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante et la maladie de Charcot-Marie-Tooth axonale de type 2B1 (CMT 2B1) ● Atteinte proximale débutant habituellement dans l'enfance ● Rétractions ● Atteinte cardiaque (troubles de la conduction et du rythme ou cardiomyopathie dilatée à un stade plus tardif).

### Dystrophie musculaire des ceintures LGMD1C

Due à un déficit en cavéoline 3 (cavéolinopathie), protéine de la membrane cellulaire (**gène CAV3** localisé sur le chromosome 3) ● Les cavéolines sont des protéines associées aux caveolae ou invaginations de la membrane plasmique ● La cavéoline 3 est spécifique du muscle ● Des mutations de *CAV 3* sont aussi retrouvées en cas d'élévation isolée des créatines kinases, de maladie des muscles ondulants ("*Rippling muscle disease*"), dans une forme de myopathie distale et une forme de cardiomyopathie familiale hypertrophique ● Crampes ● Myo-œdème ● Contractions musculaires en vague ● Absence de cardiomyopathie.

### Autres formes de dystrophies musculaires des ceintures dominantes : 1D (LGMD 1D), 1E (LGMD 1E), 1F (LGMD 1F)

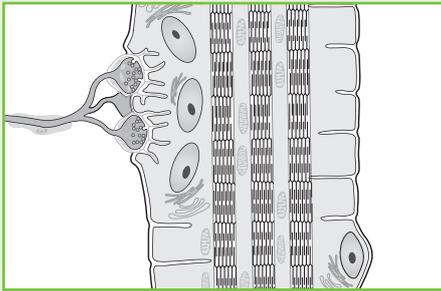
Dues à des anomalies localisées respectivement sur les chromosomes 7, 6 et 7 et qui ne sont pas encore identifiées.

## Prise en charge

Conseil génétique ● Kinésithérapie adaptée ● Appareillage ● Surveillance de la fonction respiratoire ● Surveillance de la fonction cardiaque ● Compensation des fonctions motrices déficientes par des aides techniques pour assurer la meilleure autonomie possible (fauteuil roulant électrique, informatique...).



Maladie génétique, autosomique dominante, due à une anomalie située sur le chromosome 4 : diminution du nombre de copies d'une séquence génétique (D4Z4) qui perturbe la structure de la chromatine et active l'expression de gènes voisins (FRG1, FRG2, ANT1, DUX4...). Le chiffre de prévalence communément admis est de 1 personne atteinte pour 20 000. En France, environ 3 000 personnes sont atteintes de FSH.



## Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH)

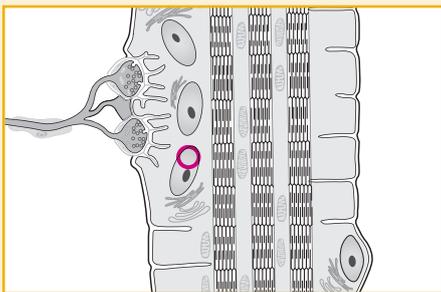
Dystrophie musculaire progressive débutant à un âge très variable, classiquement entre 10 et 20 ans, avec aux extrêmes des formes infantiles parfois très précoces et des formes débutant au-delà de 50 ans • Déficit moteur dans des territoires préférentiels : certains muscles du visage (facio), des épaules (scapulo) et des bras (humérale) • Déficit souvent asymétrique • Atteinte des muscles des membres inférieurs responsable de troubles de la marche parfois très invalidants • Modification de la mimique (inexpressivité, yeux ouverts pendant le sommeil, sourire transversal ou oblique) • Incapacité à siffler ou à gonfler les joues • Lèvre inférieure souvent éversée • Difficulté à lever les bras au-dessus de la tête, épaules tombant en avant et omoplates proéminentes • Atteinte des muscles fessiers dans près de la moitié des cas et des muscles rele-

veurs des pieds entraînant des difficultés à se redresser de la position assise et une démarche instable avec steppage • Insuffisance ventilatoire secondaire aux déformations thoraciques • Atteinte possible (souvent asymptomatique) de l'audition (cochlée) et de la vision (rétine) • Évolution très lente avec souvent des périodes de stabilisation • Espérance de vie non modifiée malgré une incapacité fonctionnelle qui peut être sévère selon les individus et les modes évolutifs • Existence de formes infantiles à début précoce, à plus mauvais pronostic et des formes dites asymptomatiques • Diagnostic confirmé par un test ADN consistant à rechercher l'anomalie spécifique de la FSH sur le bras long du chromosome 4 à partir d'un prélèvement sanguin standard.

### Prise en charge

Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée • Surveillance de la vision et de l'audition • Bilan cardiaque (surveillance de principe) • Parfois intérêt d'une chirurgie de fixation des omoplates • Compensation des fonctions motrices déficientes pour assurer la meilleure autonomie possible (appareillage releveur du pied, canne, siège releveur, fauteuil roulant...).

Maladie génétique, autosomique dominante, due à des expansions de résidus polyalanine (acide aminé codé par le triplet de nucléotides GCA) dans la protéine PABPN1 (gène *PABP2* localisé sur le chromosome 14). Maladie rare en France (1 personne sur 100 000), plus fréquente au Québec.



## Dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP)

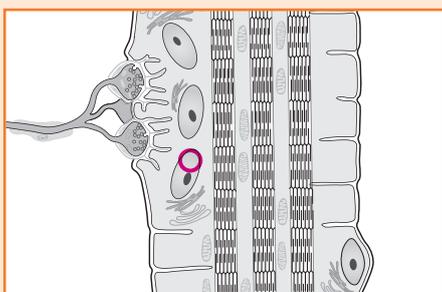
Dystrophie musculaire progressive touchant principalement les muscles releveurs des paupières et les muscles de la déglutition • Début clinique à l'âge adulte (40 à 60 ans) • Ptosis • Dysphagie, troubles de déglutition parfois sévères pouvant entraîner des complications (pneumopathies d'inhalation ou état cachectique) • Atteinte essentiellement proximale (cein-

tures scapulaire et pelvienne) : la marche ou certains gestes des bras peuvent devenir difficiles. Atteinte possible des muscles des membres • Évolution lente avec aggravation progressive du déficit musculaire oculopharyngé • Risque vital lié aux troubles de déglutition.

### Prise en charge

Conseil génétique • Adaptation de l'alimentation • Rééducation, chirurgie (myotomie crico-pharyngienne) • Gastrostomie ou jéjunostomie d'alimentation en cas de troubles sévères de déglutition • Port de lunettes anti-ptosis pour relever les paupières, voire chirurgie du ptosis • Compensation des fonctions déficientes pour assurer la meilleure autonomie possible (cane, siège releveur, fauteuil roulant...).

Maladies génétiques autosomiques dominantes dues à la répétition exagérée d'une séquence d'ADN de 3 ou 4 nucléotides, selon le cas dans le gène *DMPK* ou *ZNF9*. En France, 5 personnes sur 100 000 sont concernées par une dystrophie myotonique.



## Dystrophies myotoniques

Accumulation dans les noyaux d'ARN messagers mutés, également porteurs du triplet ou du quadruplet anormalement répété, perturbant l'expression et l'activité de protéines de la cellule en piégeant d'autres ARN messagers et des protéines d'épissage • Maladies multi-systémiques touchant les muscles, les yeux, le système nerveux, l'appareil cardio-respiratoire, l'appareil digestif et les glandes endocrines.

### Dystrophie myotonique de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1

Due à la répétition exagérée (50 à 3 000 fois au lieu de 5 à 37 fois) d'un triplet CTG dans le gène *DMPK* (localisé sur le chromosome 19) codant la myotonine protéine kinase, protéine impliquée dans le transfert d'énergie dans la cellule • Plus ce triplet situé dans le gène *DMPK* est répété, plus la maladie est sévère • Conseil génétique difficile à cause de l'instabilité des répétitions, du phénomène d'anticipation (âge de révélation de la maladie plus précoce et sévérité plus importante de la maladie au fil des générations), variable selon le sexe du parent transmetteur. Test présymptomatique et test prénatal possibles

- Calvitie précoce chez l'homme
- Cataracte bilatérale et précoce (avant 50 ans) parfois révélatrice de la maladie
- Somnolence excessive diurne. Troubles des fonctions cognitives, de l'humeur et du comportement
- Troubles du rythme et de la conduction cardiaque
- Troubles respiratoires
- Faiblesse et atrophie des muscles du visage, du cou, du pharynx, des avant-bras, des muscles releveurs des pieds, des abdominaux, des intercostaux et du diaphragme. Troubles digestifs (constipation/diarrhée, sub-occlusion, mégacôlon)
- Troubles du sommeil, dépression
- Stérilité
- Atteintes et évolution variables pouvant atteindre un stade de grande invalidité 15 à 20 ans après son apparition

(perte de la marche et déficit intellectuel). • Début clinique à tout âge.

**Forme tardive de l'adulte :** se limitant à une cataracte et une calvitie chez l'homme

- Généralement, plus la maladie débute tôt, plus elle est sévère.

**Forme de l'adulte jeune :** se manifeste dans la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> décennie : myotonie prédominant au niveau des mains (difficulté à relâcher le poing), amyotrophie et déficit distal, avec parfois dysphonie et troubles de la déglutition

**Forme infantile :** troubles neuropsychologiques prédominants associés à des difficultés scolaires.

**Forme congénitale :** hypotonie néonatale majeure, détresse respiratoire, pieds bots et troubles de succion et de déglutition.

### Dystrophie myotonique de type 2 (dite aussi PROMM)

Autre forme de dystrophie myotonique autosomique dominante.

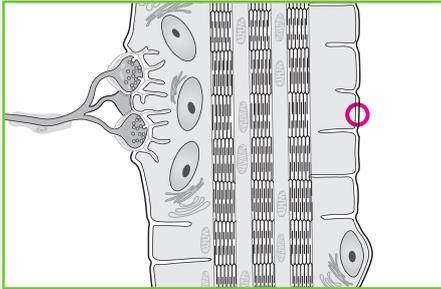
- Due à un quadruplet de nucléotides (CCTG), répété de 75 à plus de 11 000 fois dans le gène *ZNF9* (localisé sur le chromosome 3) codant une protéine doigt de zinc
- Début dans l'enfance ou à l'âge adulte (8 à 50 ans) par une myotonie, une amyotrophie et une perte progressive de la force musculaire (dystrophie) des muscles proximaux des membres volontiers associées à des myalgies
- Cataracte et calvitie souvent présentes
- Atteinte cardiaque (troubles du rythme) moins fréquente et anomalies d'autres organes beaucoup plus modérées que dans la dystrophie myotonique de Steinert
- Pas de phénomène d'anticipation ni de forme congénitale démontrés jusqu'ici
- Évolution en règle plus favorable que celle de la dystrophie myotonique de Steinert.

## Prise en charge

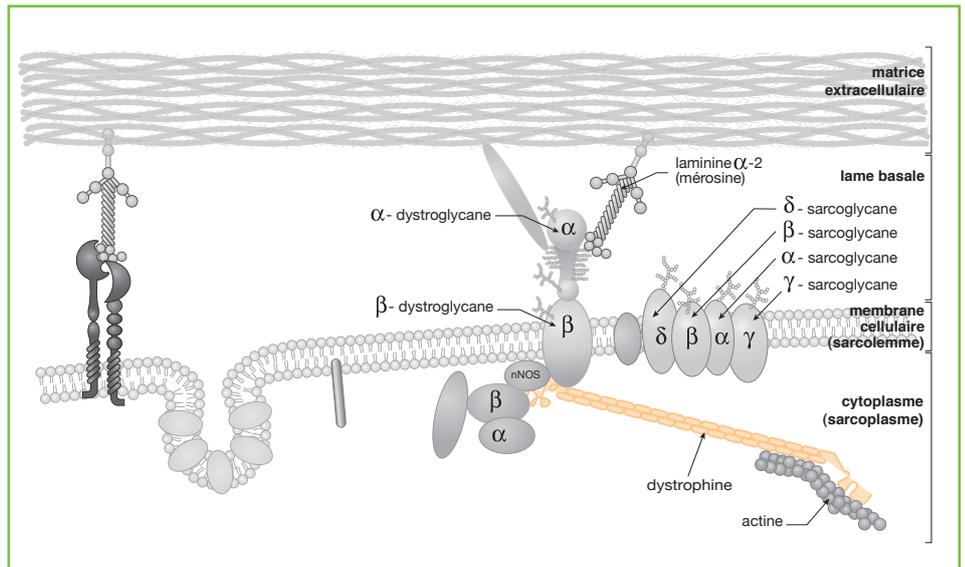
Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée • Surveillance cardiaque systématique, pose d'un pacemaker si nécessaire • Surveillance respiratoire (EFR, gazométrie) • Chirurgie de la cataracte • Précautions anesthésiques • Traitements médicamenteux des symptômes myotoniques, des douleurs, de l'hypersomnie et des troubles de l'humeur • Aides techniques pour compenser les fonctions motrices déficientes et assurer la meilleure autonomie possible (cane, fauteuil roulant électrique).



Maladies génétiques, récessives liées au chromosome X, dues à des mutations du gène *DMD* codant la dystrophine. Un garçon sur 3 500 est atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne à la naissance (150 nouveaux cas/an).



## Dystrophinopathies



La dystrophine est une protéine localisée sous la membrane de la cellule musculaire • Elle lie l'actine du cytosquelette à des glycoprotéines du sarcolemme : dystroglycane ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) et sarcoglycane ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) • L' $\alpha$ -dystroglycane se fixe à la laminine  $\alpha 2$  de la matrice extracellulaire • Ainsi le complexe dystrophine-protéines associées établit un lien entre le cytosquelette de la fibre musculaire et la matrice extracellulaire, en particulier la membrane basale • Des anomalies moléculaires de la dystrophine provoquent une fragilisation de la membrane de la fibre musculaire.

### Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

Difficultés à la marche débutant en général vers l'âge de 2-3 ans • Affaiblissement des muscles des hanches et du bassin (ceinture pelvienne) • Démarche dandinante, torse rejeté en arrière • Difficulté à monter les escaliers • Augmentation du volume des mollets • Aggravation et généralisation de l'atteinte musculaire : membres inférieurs et supérieurs, tronc, muscles lisses et cardiaque sont touchés • Perte de la marche vers l'âge de 10 - 12 ans • Déformation de la colonne vertébrale (cyphoscoliose lors de la poussée pubertaire) • Atteinte respiratoire (syndrome restrictif) • Atteinte cardiaque (myocardiopathie dilatée) • Possible atteinte des

performances verbales et de la mémoire de travail (1/3 des cas) • Formes pseudo-autistiques avec troubles de la communication • Diagnostic prénatal et pré-implantatoire possibles • Le diagnostic définitif (positif et différentiel) est basé sur des critères moléculaires • Certaines mères transmettrices sont symptomatiques et peuvent présenter des crampes, des myalgies, une fatigue musculaire, une intolérance à l'effort, voire un véritable déficit musculaire • Cardiomyopathie plus ou moins manifeste, plus ou moins évolutive.

### Dystrophie musculaire de Becker (DMB)

Dix fois moins fréquente que la dystrophie musculaire de Duchenne • Symptômes similaires à la dystrophie musculaire de Duchenne moins marqués et d'apparition plus tardive • Progression plus lente et espérance de vie normale ou sub-normale en l'absence d'une atteinte cardiaque potentiellement grave et évolutive • Perte de la marche inconstante • Difficultés cognitives exceptionnelles.

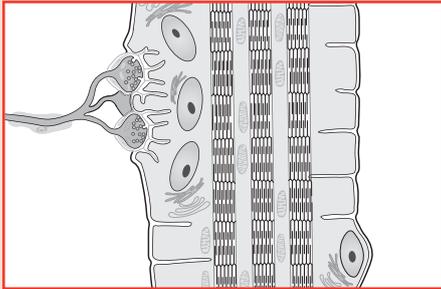
### Formes mineures de dystrophinopathies

Crampes, douleurs musculaires à l'effort, élévation isolée des CPK (créatine phosphokinase) • Formes modérées sans perte de la marche.

## Prise en charge

Conseil génétique • Prévention des rétractions musculo-tendineuses par une kinésithérapie adaptée • Appareillage • Surveillance des fonctions respiratoire et cardiaque • Chirurgie de la colonne vertébrale • Assistance ventilatoire • Compensation des incapacités fonctionnelles par des aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique...) pour assurer la meilleure autonomie possible • Traitements médicamenteux : corticoïdes; inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en prévention de l'insuffisance cardiaque.

Maladie génétique, autosomique dominante ou sporadique, due à une mutation unique dans le gène **ACVR1** (localisé sur le chromosome 4) codant un récepteur impliqué dans le processus d'ostéogénèse. Très rare, 6 personnes sur 10 millions sont concernées (50 cas en France).



## Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

Début dans l'enfance • Poussées douloureuses suivies d'ossification des muscles qui devenant "durs comme la pierre" sont responsables d'une ankylose progressive (limitations articulaires) et de déformations • Malformations congénitales des orteils et/ou du pouce (microdactylie, hallux

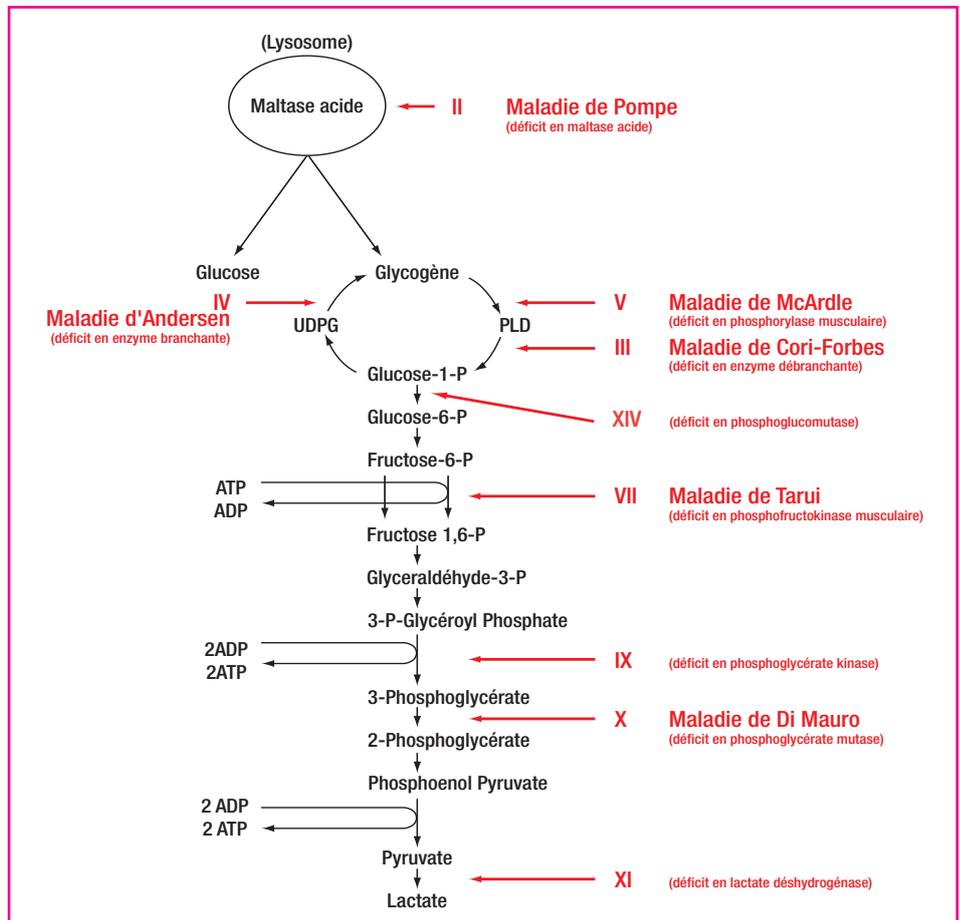
valgus) • Évolution imprévisible par poussées se succédant à intervalles variables tout au long de la vie • Poussées pouvant apparaître spontanément, très souvent leur survenue est post-traumatique, même après un traumatisme minime (injection intramusculaire notamment).

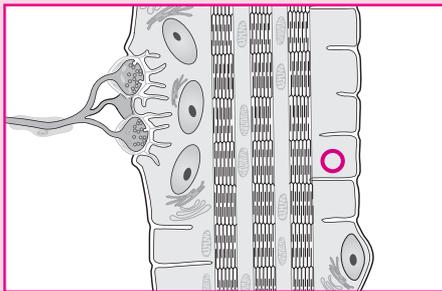
## Prise en charge

Conseil génétique • Prévenir tout traumatisme même minime du muscle • Éviter les gestes chirurgicaux (y compris biopsie musculaire) et les injections intramusculaires • Kinésithérapie douce • Utilisation du froid (cryothérapie) pour soulager les douleurs lors des poussées • Un diagnostic précoce des poussées permet de mettre en route un traitement susceptible de limiter l'ossification secondaire des muscles.

Maladies génétiques, autosomiques récessives, en relation avec le métabolisme glucidique. Elles sont dues à un défaut dans la chaîne de réactions chimiques qui transforme les sucres apportés par l'alimentation en énergie (ATP) utilisable par les muscles. Lors de l'exercice physique, le glycogène ne peut être transformé en glucose pour fournir l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule musculaire. Le glycogène non utilisé va s'accumuler de façon excessive dans les cellules de différents organes.

## Glycogénoses musculaires





Plusieurs types de glycogénoses musculaires selon le déficit enzymatique • Affectent le muscle seul ou d'autres organes (cerveau, foie, cœur) • Début à n'importe quel âge (de l'enfance à l'âge adulte), le plus souvent sous forme d'une intolérance à l'effort • Fatigue musculaire et myalgies à l'effort, crampes et/ou faiblesse musculaire progressive et atrophie musculaire • Autres manifestations éventuellement associées : atteinte hépatique, atteinte cardiaque ou myoglobinurie • Évolution variable selon les formes.

### Maladie de Pompe ou glycogénose de type II

Incidence : 1/40 000 naissances par an. Environ 100 patients en France • A la fois maladie métabolique musculaire et maladie de surcharge lysosomale, due à un déficit de l' $\alpha$ -1,4-glucosidase acide (gène localisé sur le chromosome 17) ou maltase acide (enzyme lysosomale), empêchant la dégradation du glycogène en glucose au sein du lysosome • Trois formes cliniques selon l'activité enzymatique résiduelle • **Forme infantile** : début avant 3 mois • Enfant mou (hypotonie) • Difficultés de succion et de déglutition • Cardiomyopathie • Hépatomégalie • Problèmes respiratoires dus à l'atteinte diaphragmatique • Évolution sévère à court terme • **Forme juvénile** : début fin de l'enfance - début de l'adolescence • Myopathie +/- cardiomyopathie • Difficultés motrices et respiratoires • Évolution vers une insuffisance respiratoire sévère vers 15-20 ans • **Forme de l'adulte** : début après 20 ans • Faiblesse musculaire modérée • Évolution lente compatible avec une espérance de vie prolongée.

### Maladie de Cori (ou maladie de Forbes) ou glycogénose de type III

Incidence estimée à 1 sur 100 000 naissances • Due à un défaut d'un ou des deux sites d'activité de l'enzyme débranchante (gène localisé sur le chromosome 1) nécessaire pour dégrader les points de branchement quand le glycogène est catabolisé • Le glycogène qui s'accumule a une structure anormale (nombreux points de branchement et chaînes périphériques courtes) • Dans les conditions physiologiques normales, l'action successive des deux sites distincts de l'enzyme débranchante (un site glucosidase et un site transférase), transforme le glycogène dans le foie et dans les muscles et le rend

alors utilisable par l'organisme • Quatre formes de glycogénoses de type III selon le(s) site(s) enzymatique(s) atteint(s) et l'organe touché • **Forme IIIa** : les deux activités de l'enzyme sont défectueuses à la fois dans les muscles et dans le foie ; forme la plus fréquente de la maladie • **Forme IIIb** : les deux activités de l'enzyme sont défectueuses uniquement dans le foie ; les muscles dont le cœur, sont épargnés • **Forme IIIc** : seule l'activité glucosidase de l'enzyme est manquante • **Forme IIId** : seule l'activité transférase de l'enzyme est manquante à la fois dans les muscles et dans le foie • Tolérance au jeûne variable avec des chutes du glucose sanguin (hypoglycémies) • Hépatomégalie précoce s'atténuant à l'âge adulte • Retard de croissance statural et psychomoteur • Faiblesse musculaire pouvant être sévère • Parfois, cardiomyopathie hypertrophique • Dans 15% des cas, atteinte hépatique isolée.

### Maladie de McArdle ou glycogénose de type V

Due au déficit de l'enzyme phosphorylase musculaire ou myophosphorylase (gène localisé sur le chromosome 11), empêchant la dégradation normale du glycogène en glucose • Prédominance masculine • Début généralement tard dans l'adolescence : intolérance musculaire à l'effort avec des myalgies et des crampes • Phénomène de "second souffle" • Fatigue • Après un exercice physique, la moitié des malades présentent une élévation massive de la créatine-kinase ainsi qu'une rhabdomyolyse avec myoglobinurie (urines rouge foncé ou rouge brun) pouvant conduire à une insuffisance rénale aiguë • Évolution le plus souvent stable, parfois sévère.

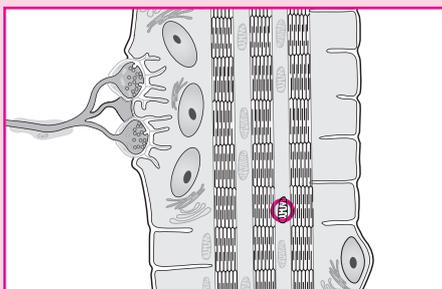
### Maladie de Tarui ou glycogénose de type VII

Maladie très rare ; 30 cas dans le monde (principalement Japonais et Juifs ashkénazes) • Ne touche que quelques personnes en France • Due à un déficit en phosphofructokinase (gène localisé sur le chromosome 12), empêchant la dégradation normale du glycogène en glucose • Intolérance musculaire à l'effort (douleurs et crampes à l'exercice) avec récupération au repos • Parfois faiblesse musculaire permanente • Évolution le plus souvent stable, parfois sévère.

## Prise en charge

Conseils diététiques appropriés et différenciés selon le type de glycogénose • Régime riche en protéines • Fractionnement des repas en petites collations fréquentes • Consommation de glucides programmée en fonction de l'effort physique à fournir • En cas d'hypoglycémie, pratiquer un apport nocturne continu de sucres et de nutriments par l'intermédiaire d'une sonde gastrique • Éviter les efforts intenses • Aménager des temps de repos • Entraînement physique contrôlé pour améliorer les performances physiques • Kinésithérapie et assistance ventilatoire • Assurer la meilleure autonomie possible • Enzymothérapie substitutive dans la glycogénose de type II.

**Maladies génétiques autosomiques récessives. Myopathies en relation avec le métabolisme des lipides se manifestant le plus souvent lors du jeûne et/ou lors de l'exercice physique.**



## Lipidoses musculaires

Les lipidoses musculaires sont dues à un défaut dans la chaîne de réactions chimiques qui transforment les graisses apportées par l'alimentation en énergie utilisable par l'organisme (bêta-oxydation des acides gras)<sup>(5)</sup> • Les graisses s'accumulent dans les cellules musculaires et ne peuvent être utilisées • Intolérance à l'effort caractérisée par la survenue de douleurs musculaires pendant ou après l'exercice physique • Eventuellement associées : altération de la conscience, atteinte cardiaque, myoglobinurie, hypoglycémie suite à l'exercice physique • Début néonatal, dans l'enfance ou à l'âge adulte selon la lipidose en cause • Évolution extrêmement variable • Certaines lipidoses musculaires ne se manifestent que par le manque d'adaptation de l'organisme à l'effort et au jeûne • Plusieurs types de lipidoses selon le déficit.

### Déficit en carnitine

Dû à un déficit en transporteur de la carnitine (gène localisé sur le chromosome 5) • Le rôle principal de la carnitine est de contrôler l'entrée des acides gras à longue chaîne (>C14) dans les mitochondries et d'intervenir dans la formation des acyl carnitines à partir des acides gras à chaînes moyenne et courte au niveau de la matrice mitochondriale • Faiblesse musculaire proximale et progressive avec accès d'hypoglycémie • Cardiopathie parfois associée • Chez le jeune enfant, possibilité d'épisodes d'encéphalopathie en rapport avec les accès d'hypoglycémie • Récupération possible sous traitement adapté.

### Déficit en carnitine-palmitoyl transférase de type II (CPT II)

Gène localisé sur le chromosome 1 • L'enzyme CPT II, associée à la membrane mitochondriale

interne, catalyse le transport des acides gras à chaîne longue ou très longue en leur permettant de franchir les membranes mitochondriales, ce qui constitue la première étape de la bêta-oxydation des acides gras • Deux formes différentes selon l'âge du début • **Chez l'enfant** : affection généralisée et létale • **Chez l'adulte jeune** : début au cours des 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennies, parfois plus tardivement. Selon les organes touchés : forme "musculaire" ou forme "hépatocardiomyoculaire" • Faiblesse musculaire • Atteinte cardiaque (cardiomyopathie, troubles du rythme) • Atteinte hépatique • Récupération possible sous traitement adapté.

**Déficit partiel en CPT II** : crampes musculaires et myoglobinurie intenses, prolongées, paroxystiques à l'effort. Parfois douleurs permanentes • Récupération entre les accès en général.

### Déficit en acyl CoA déshydrogénase

Gène localisé sur le chromosome 12 • Atteinte proche de celle du déficit en CPT II • Différentes formes cliniques en fonction de la longueur des chaînes constituants les acides gras sur lesquels agissent des enzymes acyl CoA déshydrogénases spécifiques • Myopathie globale ou proximale (forme dégradée de l'âge adulte) • Récupération possible sous traitement adapté.

### Déficit en VLCAD (Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase)

Gène situé sur le chromosome 17, impliqué dans la  $\beta$ -oxydation des lipides dans la mitochondrie, et associé à un tableau clinique hétérogène allant de la cardiomyopathie fatale à une myopathie débutant à l'adolescence.

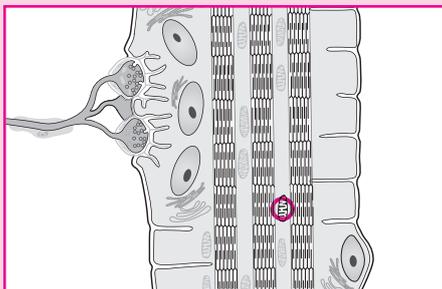
## Prise en charge

Limiter les efforts, aménager des temps de repos, surveiller le régime alimentaire • Déficit en carnitine et déficit en CPT II - carnitine, pas d'exercice prolongé, régime pauvre en graisse et riche en hydrates de carbone, ne pas sauter de repas • Déficit en acyl CoA déshydrogénase : parfois sensible à la riboflavine.

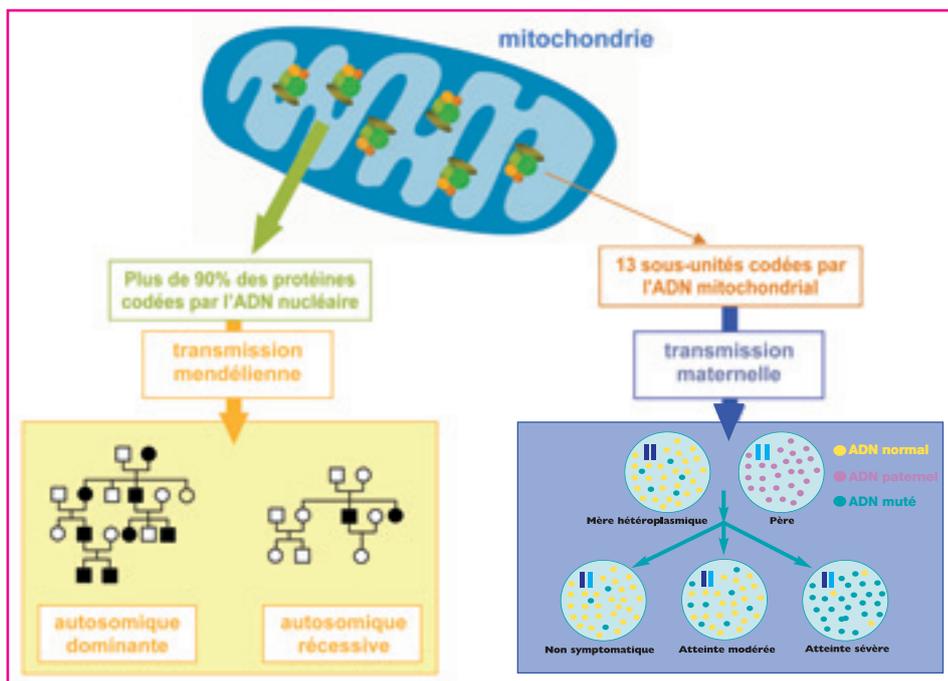
(5) La bêta-oxydation est la principale voie de dégradation des acides gras. Elle se déroule dans les mitochondries (sauf la première étape qui a lieu dans le cytoplasme), mais aussi dans d'autres organites cellulaires que sont les peroxyosomes.



Maladies génétiques dues à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.



## Myopathies mitochondriales



Les mitochondries sont les “centrales d’énergie” de la cellule, qui en contient plusieurs centaines, voire plusieurs milliers • N’importe quelle cellule de l’organisme, n’importe quel organe peut être touché • Les tissus qui nécessitent le plus d’énergie pour fonctionner tels que le muscle squelettique, le muscle cardiaque et le système nerveux central sont les premiers et les plus sévèrement atteints lors des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire • La transmission des myopathies mitochondriales est complexe : généralement la transmission est sur le mode mendélien (gènes situés dans le noyau / ADN nucléaire), autosomique récessif ou autosomique dominant selon le cas • Cependant, pour certaines formes, la transmission est de type maternelle (gènes localisés dans les mitochondries / ADN mitochondrial), les mitochondries ne sont en principe transmises que par la mère • Nombreuses formes cliniques en fonction du territoire atteint • Myopathies débutant dès la petite enfance ou à l’âge adulte. Manifestations cliniques très variables • Évolution variable selon la sévérité de la maladie • Elles comportent notamment les syndromes de MELAS, de MERRF et de Kearns-Sayre.

Le **syndrome de MELAS** associe Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose

lactique et des tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux.

Le **syndrome de MERRF** (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers* ou épilepsie myoclonique avec fibres musculaires rouges déchiquetées) associe une myopathie, une épilepsie-myoclonie progressive, une ataxie et une surdité.

Le **syndrome de Kearns-Sayre** associe une faiblesse des muscles des yeux, des troubles de l’équilibre, une atteinte de la rétine et des troubles de conduction cardiaque nécessitant la pose d’un pacemaker.

### Chez l’enfant

Atteinte des muscles (hypotonie, acidose lactique) • Très fréquemment, symptômes regroupés en syndromes avec atteinte du cerveau, du foie, des reins ou du cœur • Évolution sévère possible : atteinte cérébrale (troubles de l’équilibre, épilepsie, paralysie) • Difficulté à se nourrir et troubles de déglutition.

### Chez l’adulte

Le plus souvent, myalgies, intolérance à l’effort • Ophthalmoplégie externe progressive et ptosis avec ou sans atteinte musculaire des membres • Évolution le plus souvent lente.

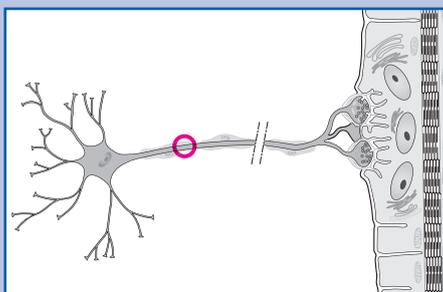
## Prise en charge

Un diagnostic suffisamment précoce permet de mettre en route des traitements par co-enzyme Q ou par certaines vitamines, mais les résultats sont inconstants • Surveillance et traitement symptomatique selon l’atteinte • Kinésithérapie adaptée • Dispositif anti-ptosis • Appareillage • Aides techniques pour compenser les incapacités fonctionnelles • Ré-entraînement à l’effort • Aménager des temps de repos.

Maladies génétiques, autosomiques dominantes ou autosomiques récessives ou dominantes liées à l’X.

Atteinte des nerfs périphériques.

L’atteinte nerveuse peut concerner soit la gaine de myéline (CMT1 et CMT4), soit l’axone (CMT2), soit la gaine de myéline et l’axone [formes intermédiaires dominantes liées à l’X (CMTX) ou autosomiques dominantes (DI-CMT)]. Les maladies de Charcot-Marie-Tooth touchent 1 personne sur 2 500. Environ 30 000 personnes atteintes en France.



## Maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices

- Selon localisation de l’atteinte nerveuse : **CMT de type I** (atteinte de la gaine de myéline avec diminution des vitesses de conduction motrices) et **CMT de type II** (dégénérescence axonale avec des vitesses de conduction motrices sensiblement normales)
- Age d’apparition très variable, débutant généralement par les pieds qui se creusent, puis deviennent insensibles et peu stables
- Amyotrophie distale en particulier des mollets, des cuisses, des avant-bras et des mains
- Atteintes en principe bilatérales
- Steppage s’installant de façon progressive provoquant chutes, entorses et difficulté à courir
- Rétrécissement du périmètre de marche
- Rétractions tendineuses entraînant une mise en “griffe” des orteils
- Atteinte des mains non systématique, généralement après plusieurs années d’évolution : diminution de force, mouvements fins difficiles à exécuter, doigts en “griffe”, possible perte de la fonction de pince
- Fatigabilité
- Crampes fréquentes surtout en période d’évolution
- Troubles de la sensibilité profonde et superficielle possibles
- Douleurs
- Sévérité de l’atteinte très variable d’un patient à l’autre y compris dans une même famille
- Évolution imprévisible
- Degré de handicap allant d’une simple gêne à la marche à l’usage d’un fauteuil roulant (environ 10% des cas)
- Atteinte peu fréquente du nerf phrénique provoquant une insuffisance respiratoire plus ou moins importante.
- Évolution généralement lente
- Diagnostic basé sur l’électromyogramme (EMG), parfois complété par biopsie nerveuse et prise de sang pour les formes identifiées au niveau génétique
- Formes surtout différenciées par mode de transmission et localisation génétique.

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 1 (CMT1)

Autosomiques dominantes, démyélinisantes

- Représentent près de 50% des cas de CMT
- Dues à des anomalies qui touchent les protéines de myéline PMP22 (CMT1A) ou PMP0 (CMT1B) ou à des mutations du **gène LITAF** (localisé sur le chromosome 16) codant un facteur impliqué dans la dégradation des protéines (CMT1C) ou à des mutations du **gène EGR2** (localisé sur le chromosome 10) codant un facteur de transcription (CMT1D).

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 4 (CMT4)

Autosomiques récessives, démyélinisantes

- Dues à des mutations du **gène GDAP1** (loca-

lisé sur le chromosome 8), codant une protéine qui joue un rôle dans le développement neuronal (CMT4A), du **gène MTMR2** (localisé sur le chromosome 11), codant une phosphatase de la famille de la myotubularine (CMT4B), du **gène NDRG1** (localisé sur le chromosome 8), codant une protéine signal qui jouerait un rôle dans la différenciation cellulaire (CMT4D), du **gène ERG2** (localisé sur le chromosome 10), codant un facteur de transcription (CMT4E), du **gène PRX** (localisé sur le chromosome 19), codant la périaxine, protéine qui stabilise l’unité axone-celle de Schwann (CMT4F), du **gène FGD4** (localisé sur le chromosome 12), codant la frabine, facteur d’activation des Rho GTPases.

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2)

Axonales, représentent près de 30 % des cas de CMT

- Dues à des mutations du **gène KIF1B $\beta$**  (localisé sur chromosome 1), codant la kinésine 1B $\beta$ , protéine qui joue un rôle dans le transport axonal (CMT2A), du **gène RAB7** (localisé sur chromosome 3), codant une protéine impliquée dans l’endocytose (CMT2B), du **gène LMNA** (localisé sur chromosome 1), codant la lamine A/C, une protéine située à la face interne de l’enveloppe des noyaux (CMT2B1), du **gène GARS** (localisé sur chromosome 7), codant une protéine essentielle à la synthèse des protéines (CMT2D), du **gène NEFL** (localisé sur chromosome 8), codant une protéine constitutive des neurofilaments légers (CMT2E), du **gène HSPB1** (localisé sur chromosome 7), codant une protéine de choc thermique (CMT2F).

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth intermédiaires dominantes liées à l’X (CMTX)

10% des CMT

- Une forme due à des mutations du **gène Cx32** (localisé sur chromosome X), codant la connexine 32 (CMTX).

### Maladies de Charcot-Marie-Tooth de types intermédiaires autosomiques dominantes (DI-CMT)

Autosomiques dominantes, démyélinisantes et axonales

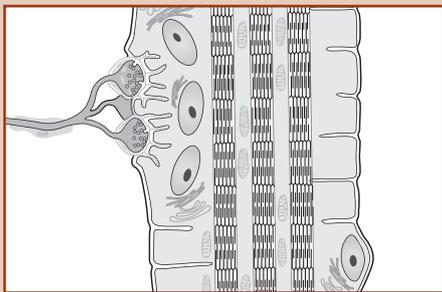
- Dues à des mutations dans le **gène DNM2** (localisé sur chromosome 19), codant la dynamine 2, protéine jouant un rôle dans le transport axonal (DI CMTB), du **gène YARS** (localisé sur chromosome 1) codant une enzyme impliquée dans la synthèse d’ARN de transfert (DI CMTC).

## Prise en charge

Conseil génétique • Kinésithérapie pour lutter contre les rétractions musculo-tendineuses • Appareillage (releveurs de pieds, attelles, chaussures orthopédiques...) • Chirurgie orthopédique pour fixer les articulations des pieds • Aides techniques pour compenser les difficultés manuelles • Aides à la marche (cannes, fauteuil roulant électrique...).



**Maladies non héréditaires touchant 6 à 7 personnes sur 100 000. Plurifactorielles, principalement d'origine auto-immune.**



## Maladies inflammatoires du muscle

Les principales myopathies inflammatoires recouvrent essentiellement les dermatomyosites, les polymyosites et les myosites à inclusions.

### Dermatomyosites

Microangiopathie (atteinte de l'endothélium des petits vaisseaux du derme et du muscle) médiée par un complément • Début subaigu ou insidieux, patients de tous âges • Déficit moteur symétrique, proximal (ceintures scapulaire et pelvienne, muscles cervicaux), signes cutanés (érythème lilacé des paupières, érythème en bande du dos des mains et des doigts, du pourtour unguéal) • Examens complémentaires : autoanticorps spécifiques, infiltrat inflammatoire périvasculaire, atrophie périfasciculaire • Évolution variable : souvent rapide et grave en l'absence de traitement adapté, parfois plus lente voire chronique • Association dermatomyosite et cancers fréquente (ovaires, poumons, pancréas, lymphome, estomac, côlon).

### Polymyosites

Lyse des fibres musculaires par des lymphocytes cytotoxiques auto-réactifs • Début insidieux,

patients de plus de 18 ans • Déficit proximal (ceintures scapulaire et pelvienne et muscles cervicaux) et symétrique • Absence d'atteinte cutanée • Diagnostic confirmé par biopsie musculaire : infiltrat inflammatoire endomysial, infiltrat périnécrotique, fibres envahies.

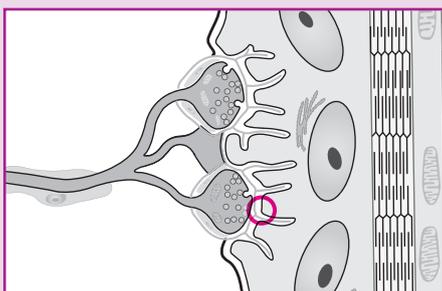
### Myosite à inclusions

Dépôts de protéines de la dégénérescence • Début insidieux (> 6 mois) • Patients de plus de 30 ans, survenue quasi exclusive après 50 ans • Impossibilité de se relever de la position accroupie • Déficit moteur plus distal, asymétrique avec au moins une des atteintes suivantes : tibial antérieur, quadriceps, fléchisseurs du poignet et des doigts, des palmaires • Troubles de déglutition fréquents • Évolution lente et progressive • Diagnostic confirmé par biopsie musculaire : présence de vacuoles bordées, infiltrat inflammatoire endomysial et périnécrotique, fibres envahies • Réponse aux traitements immunosuppresseurs très incomplète voire inexistante.

## Prise en charge

Traitements symptomatiques (antalgiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, immunoglobulines en injection IV...) de longue durée, en règle général efficaces • Kinésithérapie adaptée et remusculation sont souvent nécessaires en dehors des périodes de poussées de la maladie • Prévention des infections pulmonaires. Investigations (en fonction du contexte) pour rechercher cancers (dermatomyosites) : scanner thoracique, mammographie, dosage des marqueurs tumoraux, fibroscopie bronchique, coloscopie, gastroscopie.

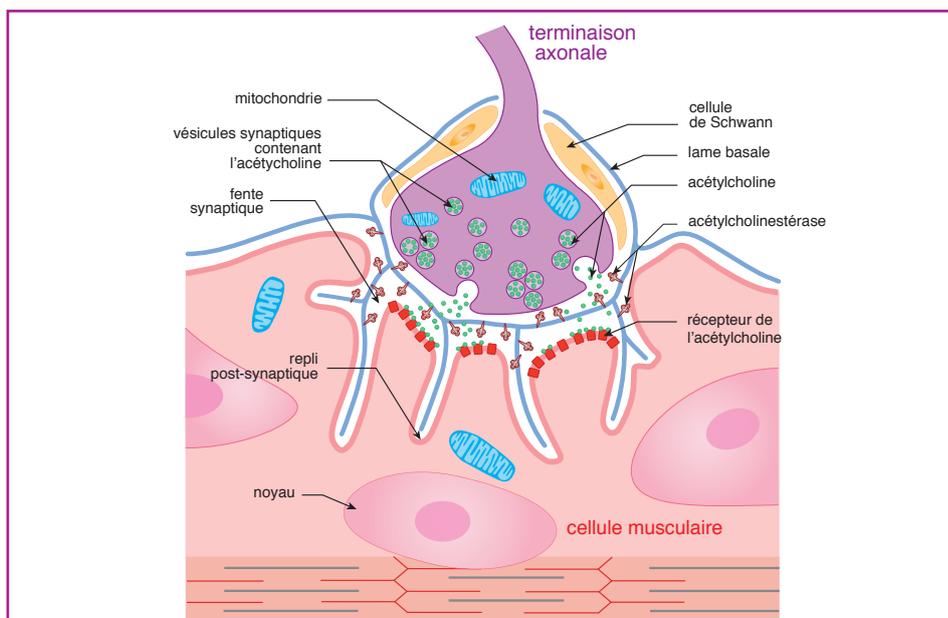
**Maladie non héréditaire, de type auto-immun : la plupart des personnes atteintes de myasthénie fabriquent des auto-anticorps se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine, situés au niveau de la jonction neuromusculaire. La myasthénie auto-immune touche 5 personnes sur 100 000.**



## Myasthénie auto-immune

Maladie liée à une réaction immune à médiation humorale dépendant des cellules T, dirigée contre la plaque motrice de la membrane post-synaptique • La forme avec anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) est de loin la plus fréquente • Existence de formes (un peu différentes sur le plan clinique) avec anticorps dirigés contre la protéine MuSK, un récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle (anti-MuSK) • Existence de formes de myasthénies séronégatives (sans anticorps anti-RACH) avec ou sans anticorps anti-MuSK (positivisation secondaire possible) • Anomalie de la transmission neuromusculaire, débutant à tout âge mais le plus souvent, de 20 à 30 ans chez les femmes et de 40 à 60 ans chez les hommes • Faiblesse et fatigabilité musculaires d'intensité et de durée variables pouvant toucher n'importe quel muscle • Fluctuations importantes des manifestations • Aggravation à l'effort et/ou à la répétition du mouvement • Généralement, faiblesse musculaire peu importante le matin augmentant dans la

journée et améliorée par le repos • Ptosis fluctuant (ou diplopie, voire ophtalmophtégie), évocateur du diagnostic • Risque de thymome • Évolution variable par poussées de gravité variable, avec des rémissions plus ou moins complètes ou des exacerbations imprévisibles, aboutissant à un handicap extrêmement variable selon les individus • Risque de décompensation de la myasthénie pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum • Diagnostic confirmé par différentes méthodes : tests pharmacologiques qui déclenchent une amélioration significative de la force musculaire ; mise en évidence dans le sérum d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) ou anti-tyrosine kinase musculaire (anti-MuSK) • Études électrophysiologiques avec stimulation répétitive des nerfs et/ou électromyographie de fibre unique (EMG-FU) • Symptômes d'alarme pouvant annoncer une **crise myasthénique** : gêne respiratoire, dysphagie majeure, aggravation rapide des symptômes de la maladie.



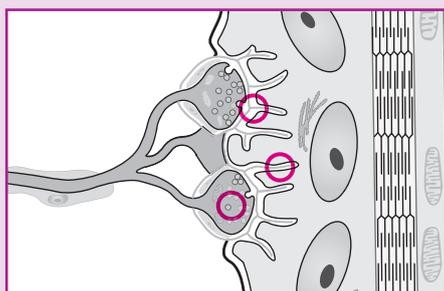
Dans les conditions physiologiques normales, l'influx nerveux, qui se propage le long de l'axone, parvient jusqu'à la plaque motrice, où il va déclencher la libération d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine (ACh). L'ACh est synthétisée dans les boutons présynaptiques et stockée dans les vésicules. L'ACh se fixe sur des récepteurs (RACH) qui vont entraîner la contraction des cellules constituant le muscle. Le processus de propagation de l'influx nerveux s'arrête alors par saturation des récepteurs et destruction de l'ACh par une enzyme appelée acétylcholinestérase (AChE).

Les personnes atteintes de myasthénie fabriquent des anticorps anti-RACH contre ses propres récepteurs à l'ACh (RACH). Ces anticorps, en se fixant sur les récepteurs à l'ACh, provoquent leur destruction ou bloquent leur fonctionnement, ce qui entraîne une défaillance de la transmission entre le nerf et le muscle. Malgré une libération normale d'ACh, les influx nerveux n'arrivent pas à déclencher une action musculaire.

## Prise en charge

Scanner thoracique initial à la recherche d'un thymome lors de la découverte d'une myasthénie • Penser à l'association avec une autre maladie auto-immune tout au long du suivi • Anticholinesthésiques • Corticothérapie • Immunosuppresseurs • Thymectomie • En cas de poussée aiguë : assistance ventilatoire • Précautions anesthésiques • Certains médicaments sont contre-indiqués : curare, bêta-bloquants, certains antibiotiques, magnésium en injection intraveineuse • Vaccins vivants atténués (polio buccal, rubéole...) contre-indiqués en cas de traitement immunosuppresseur.

Maladies génétiques, dues à des anomalies des protéines de la jonction neuromusculaire, caractérisées par un défaut congénital de la transmission nerveuse au niveau de la jonction neuromusculaire, et touchant en moyenne 1 personne sur 500 000.



## Syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)

Début dès la naissance • Forme adulte avec un début tardif possible • Fatigabilité anormale due à une faiblesse musculaire localisée ou généralisée, accentuée à l'effort • Troubles oculaires (ptosis uni ou bilatéral souvent asymétrique, diplopie) et troubles "bulbaires" (fausses routes, voix nasonnée, fatigabilité de la mâchoire au cours du repas) • Fluctuation de l'atteinte musculaire : aggravation en fin de journée ou à l'effort, variabilité d'un jour à l'autre • Évolution variable selon le syndrome : par à-coups, progressive, peu évolutive ou encore amélioration avec le temps • Récupération possible sous traitement adapté • On distingue trois types de SMC selon que le défaut est situé en amont, au niveau ou en aval de la jonction neuromusculaire (synapse), entraînant respectivement des troubles pré-synaptiques, synaptiques et post-synaptiques.

### Syndrome myasthénique congénital pré-synaptique

Syndrome myasthénique congénital à apnée épisodique ou myasthénie infantile familiale • Autosomique récessif, dû à une anomalie du gène **CHAT** (localisé sur le chromosome 10), codant la choline acétyltransférase ; défaut dans la production de l'acétylcholine qui traduit et transmet la commande motrice du nerf au muscle, ou manque de vésicules présynaptiques permettant de la stocker ; s'améliore en règle générale dans l'enfance.

### Syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques

Déficit en acétylcholinestérase (enzyme dont la fonction est de dégrader l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique) : autosomique récessif, dû à une mutation dans le gène **ColQ** (loca-



lisé sur le chromosome 3), codant le collagène Q qui permet l'ancrage de l'acétylcholinestérase à la jonction neuromusculaire • En l'absence de cette protéine, défaut de dégradation de l'acétylcholine prolongeant de façon excessive l'interaction de l'acétylcholine avec ses récepteurs.

### Syndromes myasthéniques congénitaux post-synaptiques

Les plus fréquents • Dus à des mutations du récepteur de l'acétylcholine (RACH), réduisant le nombre ou affectant la fonction du canal ionique du RACH (allongement ou raccourcissement du temps d'ouverture du canal).

**Syndrome du canal lent** (autosomique dominant) et **syndrome du canal rapide** (autosomique récessif) dus à des mutations dans les gènes **CHRNA1**, **CHRNB1**, **CHRND**, **CHRNE** (localisés respectivement sur les chromosomes 2, 17, 2, 17), codant les différentes sous-unités (alpha, bêta, delta et epsilon) du récepteur de l'acétylcholine.

**Déficit en récepteur de l'acétylcholine** dû à des mutations du gène **RASPN** (localisé sur le chromosome 11), codant la rapsyne, une protéine qui agglomère les récepteurs de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire ; du gène **MuSK** (chromosome 9) qui code la protéine MuSK impliquée dans le développement de la jonction neuromusculaire • Diminution du nombre des récepteurs de l'acétylcholine.

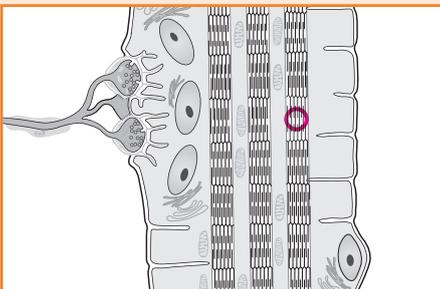
**Syndrome d'Escobar** (forme associant une composante myasthénique et des ptérygiums multiples) dû à des mutations du gène **CHNMG** (localisé sur le chromosome 2) codant la sous-unité gamma du récepteur de l'acétylcholine.

**Syndrome myasthénique congénital avec phénotype de myopathie des ceintures** dû à des mutations du gène **DOK7** (localisé sur le chromosome 4) codant une protéine indispensable à la synaptogénèse.

## Prise en charge

Les traitements anti-cholinestérasiques sont rarement efficaces mais doivent être essayés • Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée et personnalisée • Assistance respiratoire dans les formes sévères, notamment chez l'enfant.

Groupe hétérogène de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou récessives liées à l'X. Débutent généralement précocement.



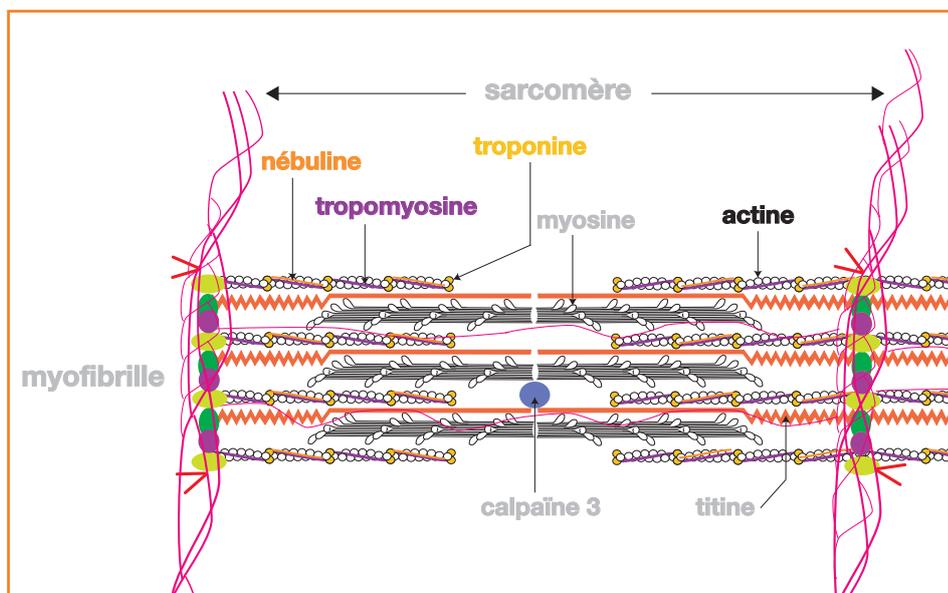
## Myopathies congénitales

Différents types de myopathies congénitales individualisés grâce à la biopsie musculaire • Début, en règle générale, précoce (de la naissance à 6 mois/1 an, voire plus) • Possibilité d'un début plus tardif selon la forme de la maladie • En principe non évolutives : affections constitutionnelles (anomalies structurelles de la fibre musculaire) et non processus dégénératif • En général, plus la maladie est apparue tôt, plus elle peut mettre en jeu le pronostic vital surtout en cas d'atteinte des muscles respiratoires • Une amélioration n'est toutefois pas exclue • Chez les enfants plus grands et les adultes, elles sont en général beaucoup moins invalidantes.

### Myopathies congénitales à bâtonnets ou némaline myopathies

Maladies le plus souvent génétiques : forme autosomique dominante due à un déficit en tropomyosine 3 (gène **TPM3** localisé sur le chromosome 1) ; formes autosomiques récessives dues à un déficit en nébuline (gène **NEB** localisé sur le chromosome 2) ou à un déficit en troponine T1 (gène **TNNT1** localisé sur le chromosome 19) ; formes autosomiques dominantes ou récessives ou sporadiques dues à un déficit en  $\alpha$ -actine (gène **ACTA1** localisé sur le chromosome 1) ou à un déficit en tropo-

myosine 2 (gène **TPM2** localisé sur le chromosome 9) • Tropomyosine, troponine, nébuline et  $\alpha$ -actine sont des protéines des fibres musculaires intervenant dans la contraction musculaire • Concernent 1 personne sur 100 000 environ • Présentes dès la naissance ou peuvent se révéler plus tardivement, même à l'âge adulte • Plusieurs formes selon le mode de transmission et l'âge de début de la maladie • Formes à transmission autosomique récessive (dont une forme néonatale sévère) • Formes à transmission autosomique dominante (dont des formes tardives) • Certaines formes de l'adulte associées à une anomalie immunologique (gammopathie monoclonale) ne sont pas d'origine génétique • Les formes, les plus sévères se manifestent dès la naissance par une hypotonie généralisée et diffuse (enfant mou) avec atteinte des mains, des pieds, du tronc et du visage, rétractions, importantes déformations articulaires, troubles de déglutition et atteinte de la fonction respiratoire • Dans les formes à révélation plus tardive : déformations des pieds et de la colonne vertébrale (cyphoscoliose), performances sportives réduites • Chez les grands enfants et les adultes : déficit non évolutif et, en général, modérément invalidant.



### Myopathie congénitale à central cores

Maladie génétique, autosomique dominante et exceptionnellement récessive • Due à un défaut du récepteur de la ryanodine, canal calcique permettant le passage du calcium à travers la membrane de la cellule musculaire (**gène *RYR1*** localisé sur le chromosome 19) • Ce gène *RYR1* est aussi un des gènes en cause dans une des formes de susceptibilité à l'hyperthermie maligne • Manifestations différentes selon l'âge de début de la maladie • Degrés de sévérité très différents chez les individus atteints appartenant à la même famille et ayant la même anomalie génétique • Souvent détectée durant l'enfance et parfois à la naissance, peut apparaître plus tardivement, voire à l'âge adulte • Peut être découverte à l'occasion d'une crise d'hyperthermie maligne lors d'une anesthésie (contracture musculaire généralisée associée à une élévation de la température du corps survenant à l'occasion d'une anesthésie générale avec certains produits) • **Chez l'enfant** : hypotonie généralisée (enfant mou), retard d'acquisition de la marche, déformations orthopédiques (luxation de hanche, thorax et/ou pieds déformés), insuffisance respiratoire • **Chez l'adulte** : faiblesse musculaire diffuse avec parfois des déformations orthopédiques • Atteinte non progressive, habituellement modérément invalidante • Affection généralement compatible avec une scolarité et une vie sociale normales • Dans certaines formes sévères : restrictions de la marche, parfois assistance ventilatoire.

### Myopathie congénitale myotubulaire

Maladie génétique, récessive liée au chromosome X, due à des mutations dans le **gène *MTM1*** (localisé sur le chromosome X), codant la myotubularine, une enzyme impliquée dans la maturation des fibres musculaires • Fréquente réduction des mouvements fœtaux, associée à la présence d'un hydramnios • À la naissance : hypotonie néonatale et insuffisance respira-

toire sévère, troubles de la déglutition, paralysie des muscles du visage (diplégie faciale), ptosis, ophtalmoplégie, déformations du thorax et des pieds souvent associées • Évolution le plus souvent rapidement fatale • Lorsqu'une réanimation respiratoire permet à l'enfant de passer le cap néonatal, il est susceptible d'acquies avec beaucoup de retard la station assise, la station debout et même la marche • Faiblesse musculaire très marquée et ophtalmoplégie, développement intellectuel normal.

### Myopathie congénitale centronucléaire

Maladie génétique autosomique dominante ou récessive • La moitié des formes autosomiques dominantes sont dues à des mutations dans le **gène *DNM2*** (localisé sur le chromosome 19) codant la dynamine 2 • La forme autosomique récessive est due à des mutations du **gène *BIN1***, codant l'amphiphysine 2 • Maladie proche cliniquement de la myopathie myotubulaire avec laquelle elle a longtemps été confondue • La forme classique se transmet sur le mode autosomique dominant • De nombreux cas sont sporadiques • Présente dès la naissance mais peut apparaître plus tardivement, voire à l'âge adulte • Début généralement dans la petite enfance par un retard d'acquisition de la marche • Faiblesse musculaire des membres inférieurs • Atteinte des muscles du visage • Atteinte de la musculature oculaire avec limitation des mouvements des globes oculaires (ophtalmoplégie) et chute de la paupière supérieure (ptosis) • Évolution variable, plus ou moins invalidante (en fonction de la faiblesse musculaire et des déformations orthopédiques) • Souvent lentement évolutive • Parfois perte de la marche autonome.

### Myopathie congénitale à multi-minicores

Maladie génétique, autosomique dominante ou récessive, due le plus souvent à des mutations du **gène *SEPN1*** (localisé sur le chromosome 1), codant la sélénoprotéine de type N1, une



protéine qui jouerait un rôle dans la protection du muscle contre les lésions causées par l'oxydation. Le gène *RYR1* peut aussi être en cause

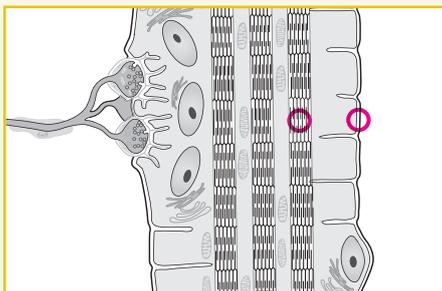
- Hypotonie néonatale
- Troubles de la déglutition, paralysie des muscles du visage (immobilité

faciale) • Atteintes diaphragmatique et cardiaque fréquemment associées • Retard d'acquisition de la marche, faiblesse musculaire diffuse, rétractions marquées au niveau de la colonne vertébrale • Évolution très variable.

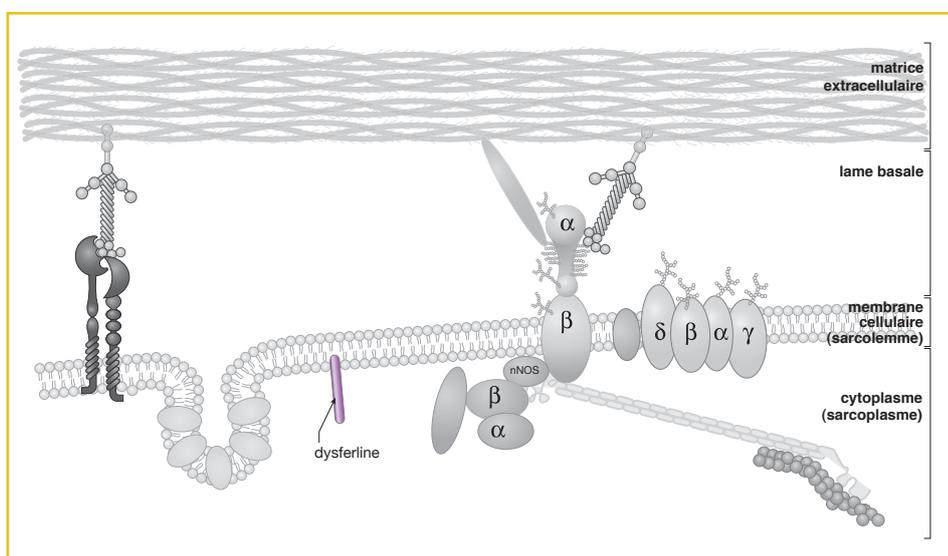
## Prise en charge

Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée (mobilisation articulaire, relaxateurs de pression...) et appareillage pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres, du rachis et de la cage thoracique • Chirurgie de la scoliose (formes graves) • Prise en charge respiratoire intensive (ventilation nasale, trachéotomie...) dans les formes graves • Surveillance cardiaque • Aides techniques (fauteuil roulant électrique, informatique...) pour assurer la meilleure autonomie possible.

Groupe hétérogène de maladies génétiques, autosomiques dominantes ou récessives, ayant pour particularité de toucher principalement les muscles des extrémités des membres (jambes, pieds, avant-bras, mains).



## Myopathies distales



Déficit et atrophie des muscles des extrémités des membres (jambes, pieds, avant-bras, mains) apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte

- Progression ascendante de l'atteinte musculaire n'excluant pas une extension proximale du déficit et évolution relativement modérée selon le type.

### Myopathie de Miyoshi

Maladie autosomique récessive, fréquente dans les populations endogames, due à un déficit de la dysferline, une protéine localisée à la membrane de la fibre musculaire

- La dysferline (gène *DYSF* localisé sur le chromosome 2) joue un rôle dans la fusion et la réparation membranaires et pourrait également intervenir dans la transduction d'un signal
- La dysferline interagit avec des protéines liées à la membrane telles que les annexines A1 et A2
- Le même gène est également en cause dans une des formes récessives de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD2B)
- La myopathie de Miyoshi et la LGMD2B peuvent être présentes dans une même famille
- Myopathie distale la plus fréquente en France
- Début chez l'adulte jeune

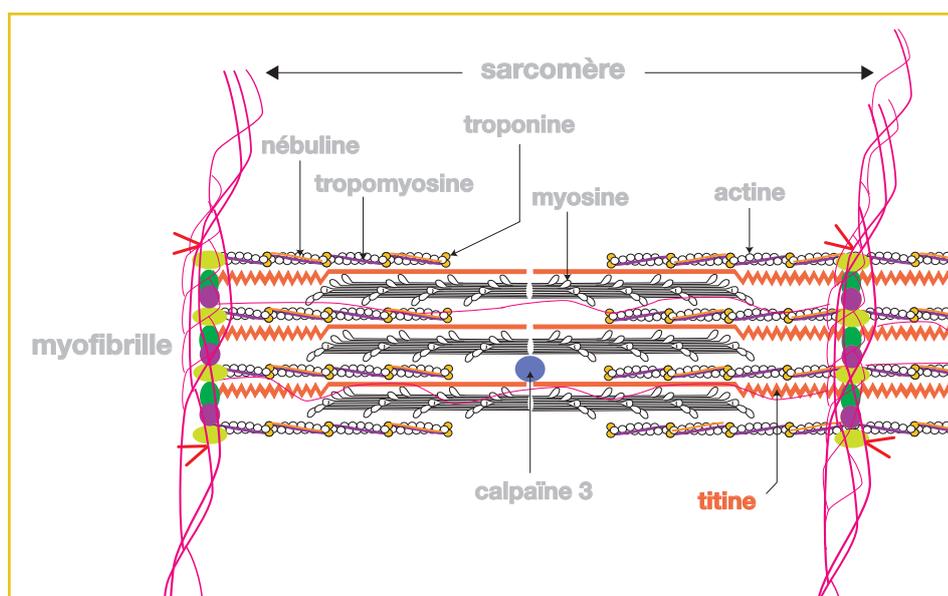
avant 25 ans à la loge postérieure des jambes

- Les premiers signes sont une incapacité à se tenir debout sur la pointe des pieds, à monter les escaliers, à courir et à sauter
- Faiblesse et atrophie du mollet, parfois asymétrique
- Muscles intrinsèques des pieds épargnés
- Évolution relativement lente, marquée par une atteinte des muscles de la ceinture pelvienne, entraînant une incapacité à marcher (dans un tiers des cas, au bout de 10 ou 15 ans d'évolution en moyenne)
- Plus tardivement, les muscles des membres supérieurs et des épaules sont atteints
- Parfois formes sévères et formes à évolution très rapide
- Absence d'atteinte cardio-respiratoire.

### Dystrophie musculaire tibiale de type Udd

Maladie autosomique dominante, due à des mutations du gène *TTN* (localisé sur le chromosome 2) codant la titine, protéine du sarcomère qui maintient les filaments de myosine et contribue à l'élasticité du muscle

- En France, ne concerne à ce jour que quelques familles
- Début tardif après 40 ans, habituellement entre 45 et 55 ans
- Faiblesse musculaire (parfois asy-



métrique) des muscles releveurs du pied (muscle du tibia antérieur) : pieds "tombants" au bout de 10 ou 20 ans d'évolution • Légère atteinte des muscles de la cuisse chez environ 1 patient sur 10 • Atteinte cardiaque exceptionnelle • Évolution généralement lente et peu invalidante • Atteinte musculaire habituellement limitée aux jambes • Perte de la marche exceptionnelle.

### Myopathie de Nonaka

Maladie autosomique récessive, due à des mutations du gène **GNE** (localisé sur le chromosome 9), codant une enzyme, l'UDP-N-acétylglucosamine  $\alpha$ 2-épimérase • GNE est aussi impliqué dans une autre myopathie, la myopathie à corps d'inclusions héréditaire (IBM2) • Rare (1 cas sur 1 million d'individus), principalement décrite au Japon • Débute chez l'adulte jeune (au cours de la deuxième ou troisième décennie) par une atteinte des muscles de la loge antérieure de la jambe (pieds tombants et steppage) • Atteinte plus tardive de la loge postérieure des jambes et des muscles proximaux • Quadriceps longtemps épargné • Usage du fauteuil roulant après 10 à 15 ans d'évolution en moyenne • Déformations articulaires.

### Myopathie de Welander

Maladie autosomique dominante (gène localisé sur le chromosome 2), principalement décrite en Suède • Débute tardivement (après 40 ans) par une faiblesse des muscles extenseurs du pouce et de l'index s'étendant aux autres doigts : maladresse des mouvements fins des doigts (boutonnage, faire des nœuds, tenir une aiguille,

taper sur un clavier...), puis difficultés pour étendre les doigts • Evolution lente • Atteinte musculaire limitée au-dessous des coudes dans près de la moitié des cas • Atteinte distale des membres inférieurs plus tardive (muscles de la loge antérieure des jambes) entraînant un steppage avec tendance à trébucher et à se tordre la cheville • Réflexes tendineux (achilléens) diminués • Troubles vasomoteurs pouvant entraîner un refroidissement des mains et des pieds.

### Myopathie distale de Laing

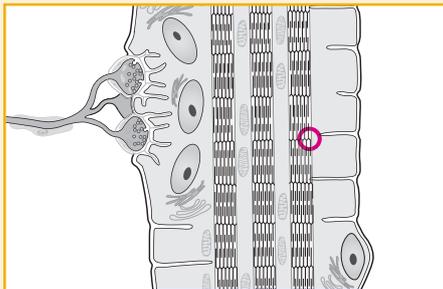
Maladie autosomique dominante • Extrêmement rare, décrite à ce jour dans quatre familles dans le monde (Australie, Allemagne et Autriche) • Due à des mutations dans le gène **MYH7** (localisé sur le chromosome 14), codant une chaîne lourde de myosine cardiaque • Début infantile par une atteinte sélective tibiale antérieure : faiblesse des extenseurs des orteils (signe caractéristique du "gros orteil tombant") et des chevilles entraînant des troubles de la marche (tendance à trébucher) • Évolution lente des pieds vers la tête, de l'extrémité des membres (atteinte distale) vers leur racine (atteinte proximale). Déficit s'étendant aux extenseurs des doigts (notamment de l'auriculaire) et des poignets au cours de la troisième décennie • Faiblesse proximale après 40 ans (muscles fléchisseurs de la nuque, des hanches et des épaules), ainsi que faiblesse des muscles abdominaux • Très peu invalidante, même à un âge avancé • Possible tremblement des mains chez quelques patients.

## Prise en charge

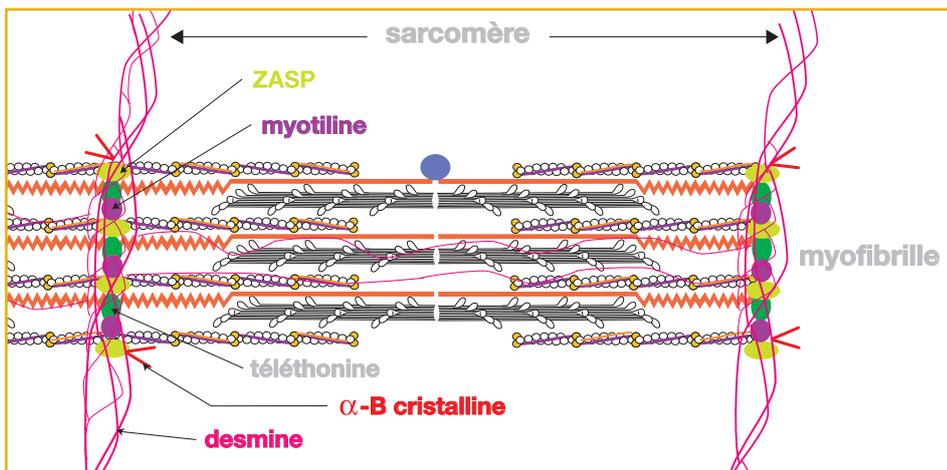
Conseil génétique • Kinésithérapie pour maintenir au mieux la souplesse des articulations • Appareillage, notamment releveur du pied • Éventuellement, aides techniques pour assurer la meilleure autonomie possible.



Groupe hétérogène de maladies génétiques rares, autosomiques dominantes ou autosomiques récessives. Caractérisées par l'accumulation de matériel protéique dans les myofibrilles et des anomalies des filaments intermédiaires (filaments du cytosquelette).



## Myopathies myofibrillaires



Le terme "myopathie myofibrillaire" est un concept histologique qui regroupe plusieurs myopathies caractérisées par une altération structurelle des myofibrilles<sup>(6)</sup>, associée à une accumulation anormale de protéines provenant de leur dégradation

- Huit gènes sont identifiés à ce jour
- Les filaments intermédiaires sont constitués de complexes protéiques qui jouent un rôle fondamental dans la résistance cellulaire et contribuent à l'intégrité cellulaire
- Les filaments les plus importants sont constitués de desmine
- D'autres filaments, comme la vimentine, la nestine ou la synémine peuvent aussi être exprimés dans certains muscles
- Début, le plus souvent, en fin d'adolescence ou à l'âge adulte
- Faiblesse musculaire proximale (épaules et cuisses) ou distale (mains et pieds)
- Atteinte cardiaque fréquente, parfois inaugurale, avec ou sans atteinte des muscles squelettiques et/ou des muscles respiratoires
- Possible neuropathie périphérique associée.

### Desminopathie

Due à des mutations du **gène DES** (localisé sur le chromosome 2), codant la desmine, protéine constitutive d'un réseau de filaments intermédiaires protégeant l'intégrité structurale et fonctionnelle des myofibrilles lors des stress mécaniques

- Les mutations du gène *DES* entraînent un changement de structure pouvant conduire à la désorganisation et l'agrégation des filaments
- En l'absence de mutations, les filaments de desmine peuvent aussi être désorganisés, du fait d'interactions avec d'autres protéines mutées telles que l'alpha-B cristalline ou la plectine
- Signes cliniques variables en

fonction du type et de la localisation de la mutation

- Débute souvent à l'âge de jeune adulte par une faiblesse progressive des muscles squelettiques proximaux et distaux
- Souvent associée à une cardiomyopathie avec insuffisance respiratoire
- Importance d'un diagnostic rapide du fait de la fréquence et de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

### Zasopathie

Due à des mutations du **gène ZASP** (localisé sur le chromosome 10) codant une protéine du disque Z

- Allélique de la myopathie distale autosomique dominante de type Markesbery-Griggs, décrite dans quelques familles en Finlande, France et Espagne
- Début vers 30-40 ans
- Faiblesse progressive et variable des muscles de la loge antérieure tibiale de la jambe
- Les mutations du gène *ZASP* ont été identifiées dans quelques familles en France, Allemagne, Royaume-Uni et USA.

### Alpha-B cristallinopathie

Due à des mutations du **gène CRYAB** (localisé sur le chromosome 11), codant la protéine alpha-B cristalline, une protéine chaperonne nécessaire à la stabilisation de la desmine.

### Autres formes

Dues à mutations du **gène MYOT** (localisé sur le chromosome 5) codant la myotiline, une protéine du disque Z impliquée dans l'assemblage des myofibrilles ; du **gène FLNC** (localisé sur le chromosome 7) codant la filamine C, une protéine du cytosquelette.

## Prise en charge

Conseil génétique • Kinésithérapie adaptée • Surveillance de la fonction cardiaque • Pose d'un pacemaker • Surveillance de la fonction respiratoire • Compensation des incapacités motrices par des aides techniques pour assurer la meilleure autonomie possible (appareillage releveur du pied, canne, fauteuil roulant électrique, informatique...).

(6) La myofibrille, formée de myofilaments, est le support de la contraction musculaire. Elle est reliée à la membrane plasmique par les filaments intermédiaires qui permettent à la cellule musculaire d'avoir une certaine élasticité sans se rompre.

# Index

<b>A</b>	
- Acyl CoA déshydrogénase (Déficit en) : voir Lipidoses musculaires.....	19
- Acétylcholinestérase (Déficit en) : voir Syndromes myasthéniques congénitaux .....	23
- Adhaline ou $\alpha$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) : voir Sarcoglycanopathies .....	12
- Adynamie épisodique de Gamstorp ou Canalopathies hyperkaliémiques : voir Canalopathies .....	6
- Alpha-B cristallinopathie : voir Myopathies myofibrillaires .....	28
- Alpha-dystroglycanopathies .....	9
- $\alpha$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\beta$ -sarcoglycanopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....	12
<b>B</b>	
- $\beta$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\beta$ -sarcoglycanopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures.....	12
- Becker (Dystrophie musculaire de) : voir Dystrophinopathies .....	16
- Becker (Myotonie congénitale de) : voir Myotonies congénitales.....	7
- BMD (Becker Muscular Dystrophy) : voir Dystrophinopathies.....	16
<b>C</b>	
- Calpaïnopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....	12
- Canal lent (Syndrome du) : voir Syndromes myasthéniques congénitaux .....	24
- Canal rapide (Syndrome du) : voir Syndromes myasthéniques congénitaux.....	24
- Carnitine (Déficit en) : voir Lipidoses musculaires.....	19
- Carnitine-palmitoyl transférase de type II (Déficit en) : voir Lipidoses musculaires.....	19
- Central cores (Myopathie congénitale à) : voir Myopathies congénitales .....	25
- Centronucléaire (Myopathie congénitale) : voir Myopathies congénitales.....	25
- Charcot-Marie-Tooth : voir Maladies de Charcot-Marie-Tooth.....	21
- CMT : voir Maladies de Charcot-Marie-Tooth .....	21
- Colonne raide (syndrome de la) : voir Dystrophies musculaires congénitales.....	8
- Cori (Maladie de) ou maladie de Forbes : voir Glycogénoses musculaires.....	18
<b>D</b>	
- $\delta$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\delta$ -sarcoglycanopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures.....	12
- Dermatomyosite : voir Maladies inflammatoires du muscle.....	22
- Desminopathie : voir Myopathies myofibrillaires .....	28
- DMOP : voir Dystrophie musculaire oculopharyngée .....	14
- Duchenne de Boulogne (Dystrophie musculaire de) : voir Dystrophinopathies.....	16
- Dysferlinopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....	12
- Dystroglycanopathies .....	9
<b>E</b>	
- Emery-Dreifuss : voir Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss .....	11
- Erb (Dystrophie musculaire des ceintures de type) ou Calpaïnopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....	12
- Escobar (syndrome d') : voir Syndromes myasthéniques congénitaux .....	24
- Enzyme branchante (déficit en) : voir Glycogénoses musculaires .....	17
- Enzyme débranchante (déficit en) : voir Glycogénoses musculaires .....	18
- Eulenburg (Paramyotonie d') : voir Canalopathies .....	7
<b>F</b>	
- Forbes (Maladie de) ou maladie de Cori : voir Glycogénoses musculaires.....	18
- FOP : voir Fibrodysplasie ossifiante progressive.....	17
- FSH : voir Dystrophie facio-scapulo-humérale .....	14
- Fukuyama (Dystrophie musculaire congénitale de type) : voir Dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central.....	9



<b>G</b>	
- $\gamma$ -sarcoglycane (Dystrophie musculaire avec déficit en) ou $\gamma$ -sarcoglycanopathie : voir Dystrophies musculaires des ceintures.....	12
- Gamstorp (Adynamie épisodique de) ou Canalopathies hyperkaliémiques : voir Canalopathies .....	6
<b>K</b>	
- Kearns-Sayre (Syndrome de) : voir Myopathies mitochondriales.....	20
- Kugelberg-Welander (Maladie de) ou Amyotrophie spinale infantile type III : voir Amyotrophies spinales.....	6
<b>L</b>	
- Laing (Myopathie distale de) : voir Myopathies distales .....	27
- Landouzy-Dejerine (Myopathie de) : voir Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale.....	14
- LARGE (DMC avec mutation du gène) : voir Dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central .....	10
- LGMD : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....	11
<b>M</b>	
- McArdle (Maladie de) : voir Glycogénoses musculaires .....	18
- Markesbery-Griggs (Myopathie de) ou Dystrophie musculaire tibiale de type Udd : voir Myopathies distales.....	26
- MEB : voir Dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central .....	10
- Mérosine (Dystrophie musculaire avec déficit en) : voir Dystrophies musculaires congénitales classiques .....	8
- Muscle-oeil-cerveau (syndrome de) : voir Dystrophies musculaires Congénitales.....	10
- Multi-minicores (Myopathie congénitale à) : voir Myopathies congénitales .....	25
- Miyoshi (Myopathie de) : voir Myopathies distales.....	26
- Myasthenia gravis : voir Myasthénie auto-immune .....	22
- Myasthénie : voir Myasthénie auto-immune .....	22
- Myasthénique congénital (Syndrome) : voir Syndromes myasthéniques congénitaux.....	23
- Myopathie à central cores : voir Myopathies congénitales.....	25
- Myopathie à inclusions autosomique récessive (IBM2) ou Myopathie de Nonaka : voir Myopathies distales.....	27
- Myopathie à multi-minicores : voir Myopathies congénitales .....	25
- Myopathie centronucléaire : voir Myopathies congénitales.....	25
- Myopathie myotubulaire : voir Myopathies congénitales.....	25
- Myopathies à bâtonnets : voir Myopathies congénitales .....	25
- Myosite à inclusions : voir Maladies inflammatoires du muscle.....	22
- Myosite ossifiante : voir Fibrodysplasie ossifiante progressive .....	17
- Myotonie chondrodystrophique ou syndrome de Schwartz-Jampel : voir Myotonies congénitales .....	7
- Myotonie de Steinert : voir Dystrophies myotoniques.....	15
- Myotubulaire (Myopathie congénitale) : voir Myopathies congénitales .....	25
<b>N</b>	
- Nemaline myopathies ou Myopathies congénitales à bâtonnets : voir Myopathies congénitales.....	25
- Nonaka (Myopathie de) : voir Myopathies distales .....	27
<b>P</b>	
- Paramyotonie d'Eulenburg : voir Canalopathies.....	7
- Phosphofructokinase (déficit en) : voir Glycogénoses musculaires .....	17
- Phosphorylase (déficit en) : voir Glycogénoses musculaires .....	17
- Polymyosites : voir Maladies inflammatoires du muscle .....	22
- Pompe (Maladie de) : voir Glycogénoses musculaires.....	18
- PROMM (ou Dystrophie myotonique de type 2) : voir Dystrophies myotoniques .....	15
<b>R</b>	
- Récepteur de l'acétylcholine (Déficit en) : voir Syndromes myasthéniques congénitaux .....	23

<b>S</b>	
- Santavuori (Maladie de) ou Syndrome MEB : voir Dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central .....	10
- Sarcoglycanopathies : voir Dystrophies musculaires des ceintures .....	12
- Schwartz-Jampel (Syndrome de) ou Myotonie chondrodystrophique : voir Myotonies congénitales.....	7
- SMA ( <i>Spinal Muscular Atrophy</i> ) voir Amyotrophies spinales proximales .....	6
- Steinert (dystrophie myotonique de) : voir Dystrophies myotoniques.....	15
- Syndrome de la colonne raide ( <i>Rigid spine syndrome</i> ) : voir Dystrophies musculaires congénitales classiques .....	8
- Syndrome de Walker-Warburg : voir Dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central.....	10
- Syndrome du canal lent : voir Syndromes myasthéniques congénitaux .....	24
- Syndrome du canal rapide : voir Syndromes myasthéniques congénitaux .....	24
- Syndrome MEB ou syndrome <i>Muscle-Eye-Brain</i> : voir Dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central.....	10
<b>T</b>	
- Tarui (Maladie de) : voir Glycogénoses musculaires.....	18
- Thomsen (Myotonie congénitale de) : voir Myotonies congénitales .....	7
<b>U</b>	
- Udd (Dystrophie musculaire tibiale de type) : voir Myopathes distales .....	26
- Ullrich (Syndrome d') : voir Dystrophies musculaires congénitales classiques.....	8
<b>V</b>	
- VLCAD (Déficit en) : voir Lipidoses musculaires .....	19
<b>W</b>	
- Walker-Warburg (Syndrome de) : voir Dystrophies musculaires congénitales avec atteinte du système nerveux central .....	10
- Welander (Myopathie de) : voir Myopathies distales.....	27
- Werdnig-Hoffmann (Maladie de) ou Amyotrophie spinale infantile type I : voir Amyotrophies spinales.....	6
- Westphal (Maladie de) ou Canalopathies hypokaliémiques : voir Canalopathies.....	6
<b>Z</b>	
- Zaspopathie : voir Myopathies myofibrillaires .....	28



## En savoir +

**Site Internet AFM**  
[www.afm-france.org](http://www.afm-france.org)  
[www.myobase.org](http://www.myobase.org)

**Avancées médico-scientifiques**  
Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2009.

**Myobank**  
Fiche Technique Savoir et Comprendre, AFM, 2009.

**Maladies génétiques : quels modes de transmission ?**  
Fiche Technique Myoline, AFM, 1999.

**Et si c'était une maladie génétique ? Conduite à tenir**  
Fiche Technique Myoline, AFM, 1999.

**Maladies neuromusculaires : prise en charge orthopédique**  
Myoline Hors série n° 1, AFM, 2000.

**Amyotrophies spinales**  
Monographie Savoir et Comprendre, AFM, 2006.

**Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss**  
Monographie Savoir et Comprendre, AFM, 2002.

**Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale**  
Monographie Myoline, AFM, 1999.

**Paralysies périodiques familiales et myotonies congénitales**  
Monographie Myoline, AFM, 1996.

**Dystrophie musculaire de Steinert**  
Monographie Myoline, AFM, 1995.

**Dystrophie musculaire oculopharyngée**  
Monographie Myoline, AFM, 1995.

**Myasthénie**  
Monographie Myoline, AFM, 1993.



**Association reconnue d'utilité publique**  
1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Evry cedex  
Tél. : 01 69 47 28 28 - Fax : 01 60 77 12 16  
Siège social : AFM - Institut de Myologie  
47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13  
[www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)