

Myopathies

Dystrophinopathies

Dr. M.C. CHEKKOUR

LES MALADIES NEURO-MUSCULAIRES

AFFECTIONS DU MOTONEURO ET DU NERF

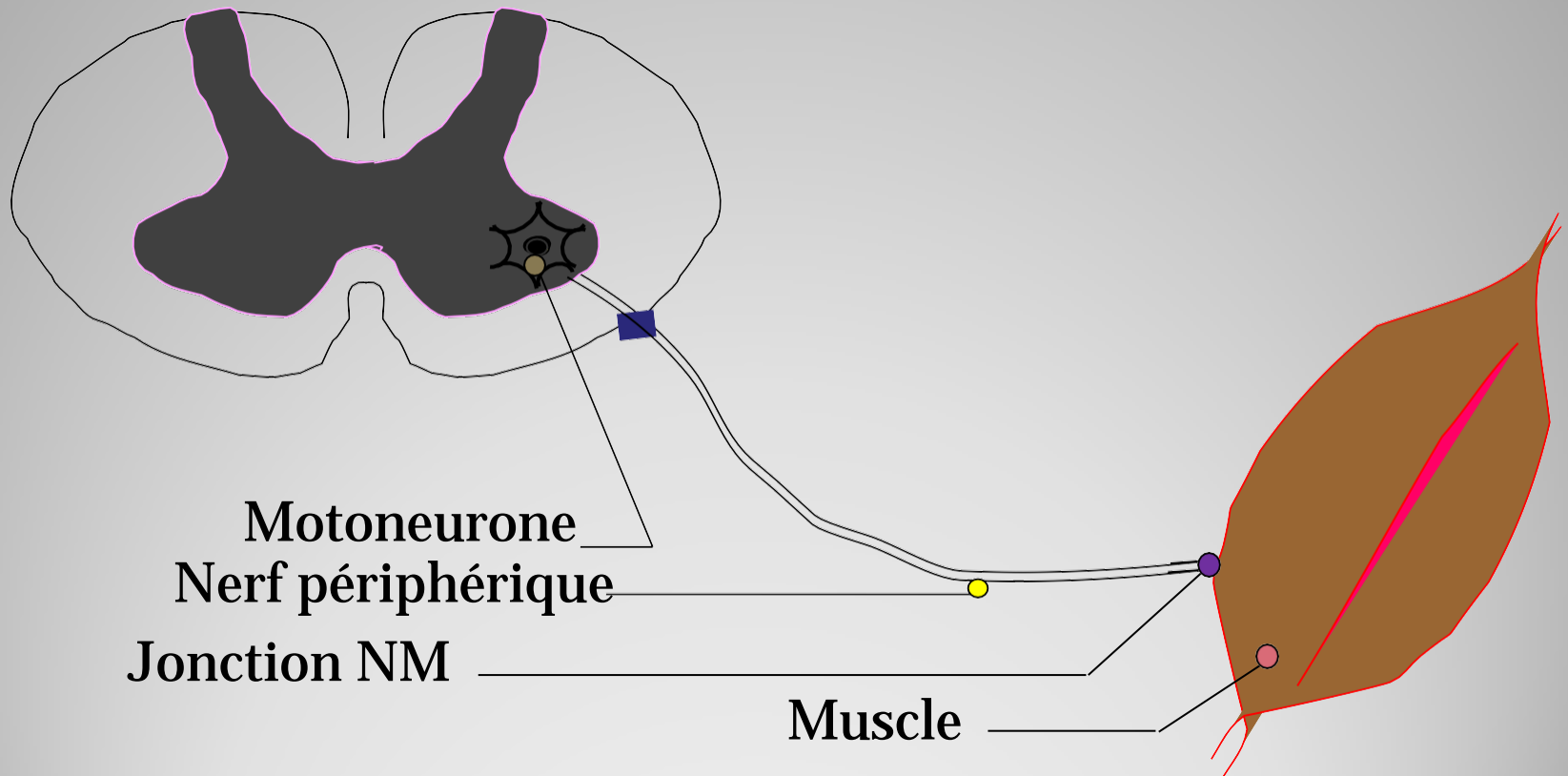
- SMA
- NP. Héréditaires

AFFECTIONS DE LA JONCTION NEURO- MUSCULAIRE

- Myasthénie auto-immune
- Syndromes
myasthéniques
congénitaux

AFFECTIONS DU MUSCLE

LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES



Maladies musculaires = Myopathies

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

Myotonie

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

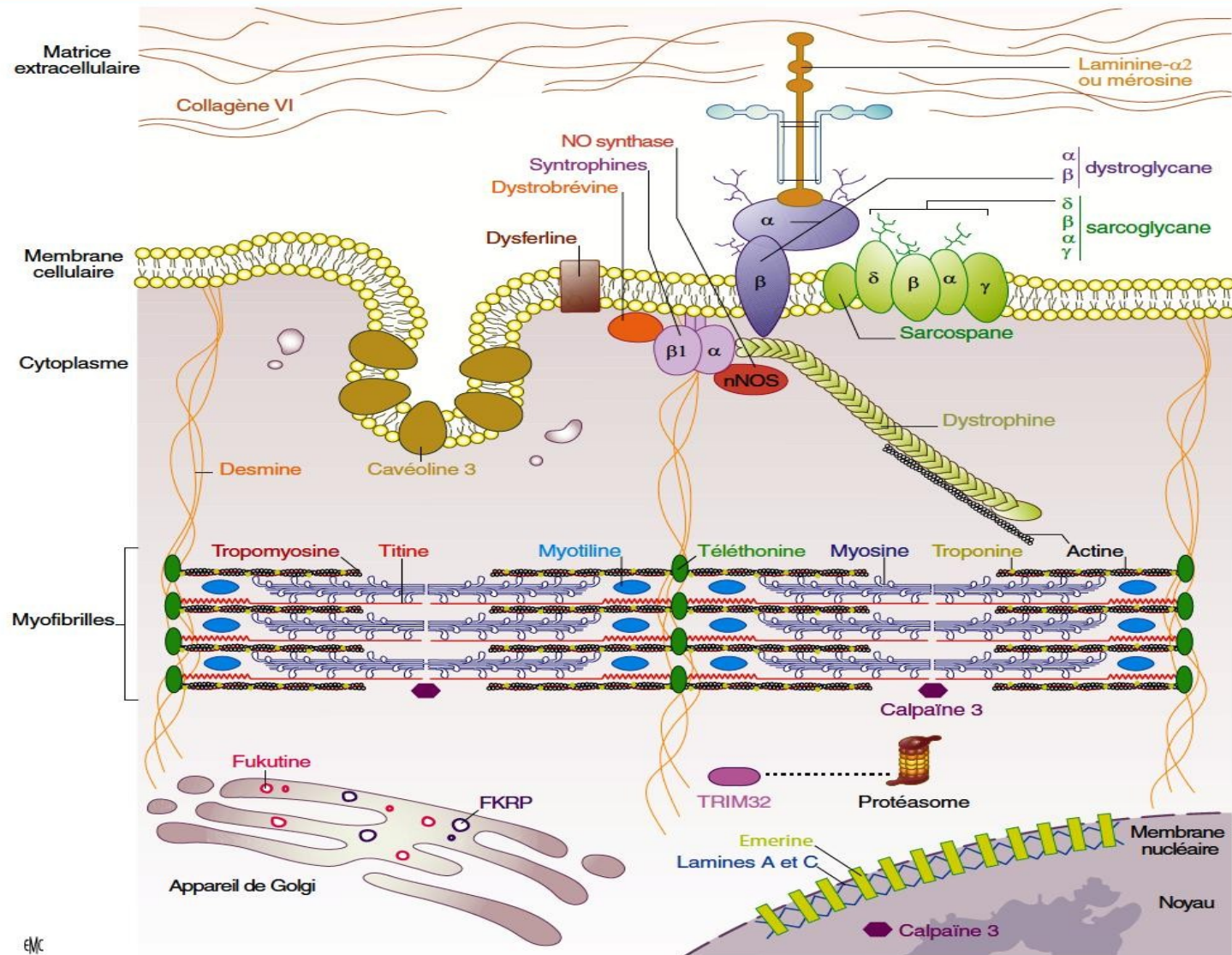


Figure 1. Principales protéines impliquées dans les maladies musculaires. Elles peuvent se situer dans la membrane cellulaire (ou sarcolemme), le cytoplasme, le noyau ou au sein des myofibrilles. FKRP : fukutin-related protein. D'après *Principales maladies neuromusculaires*, Association française contre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

Dystrophies des ceintures^a.

Dystrophies des ceintures autosomiques dominantes (LGMD1)	Dystrophies des ceintures autosomiques récessives (LGMD2)
LGMD1A (myotilinopathie)	LGMD2A (calpainopathie)
LGMD1B (laminopathie)	LGMD2B (dysferlinopathie)
LGMD1C (cavéolinopathie)	LGMD2C (gamma-sarcoglycanopathie)
LGMD1D (liée au gène <i>DNAJB6</i> ^b)	LGMD2D (alpha-sarcoglycanopathie)
LGMD1E (desminopathie, forme dominante)	LGMD2E (bêta-sarcoglycanopathie)
LGMD1F (liée au gène de la transportin 3)	LGMD2F (delta-sarcoglycanopathie)
LGMD1G (liée au gène <i>HNRPDL</i>)	LGMD2G (téléthoninopathie)
LGMD1H (3p25.1-p23)	LGMD2H (liée au gène <i>TRIM32</i>)
	LGMD2I (alpha-dystroglycanopathie, gène <i>FKRP</i> ^b)
	LGMD2J (titinopathie)
	LGMD2K (alpha-dystroglycanopathie, gène <i>POMT1</i> ^b)
	LGMD2L (liée au gène de l'anoctamine 5, gène <i>ANO5</i>)
	LGMD2M (alpha-dystroglycanopathie, gène <i>FKTN</i> ^b)
	LGMD2N (alpha-dystroglycanopathie, gène <i>POMT2</i> ^b)
	LGMD2O (alpha-dystroglycanopathie, gène <i>POMGNT1</i> ^b)
	Autres alpha-dystroglycanopathies :
	liées aux gènes de glycosylations suivants : <i>GMPP</i> ^b , <i>ISPD</i> ^b , <i>DAG 1</i> ^b , <i>DPM3</i> ^b
	Dystrophies liées à d'autres gènes :
	avec déficit primaire en mérosine, gène <i>LAMA2</i>
	Plectinopathie, gène <i>PLEC1</i>
	Desminopathie récessive, gène <i>DES</i>
	Dystrophie liée au gène codant le trafficking protein complex11, gène <i>TRAPPC11</i>

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

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

Main clinical features

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

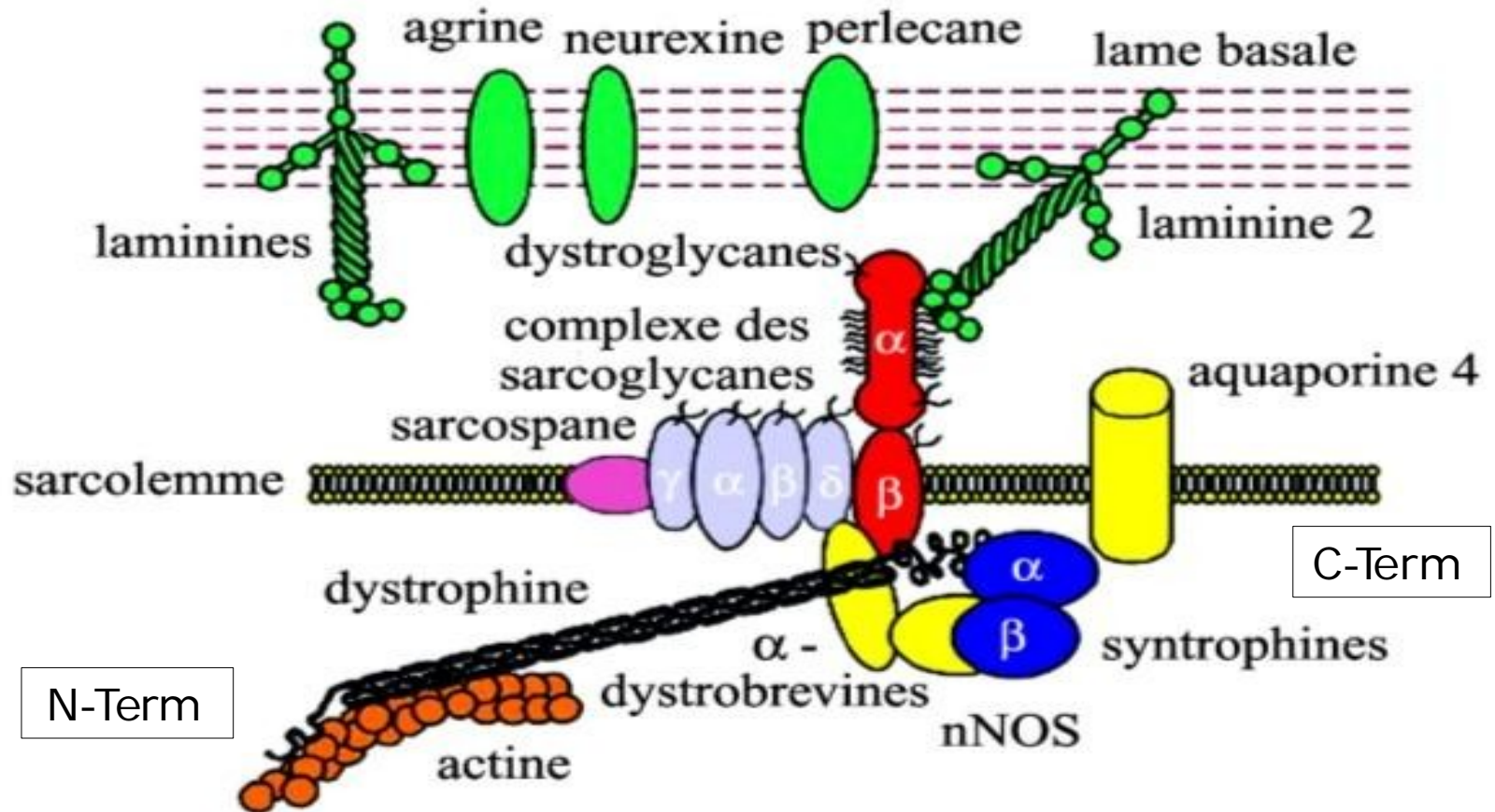
Paraclinical feature

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

Genetics

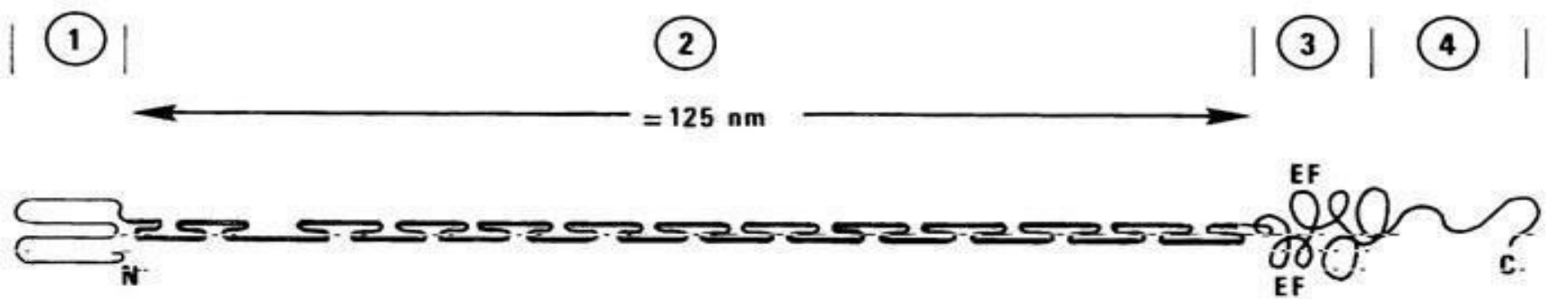
- X-linked
- Female carriers : asymptomatic
(CPK in 2/3 of cases)
- De novo mutations in 1/3 of cases
- Incidence : 1 in 3500 newborn boys

DMD

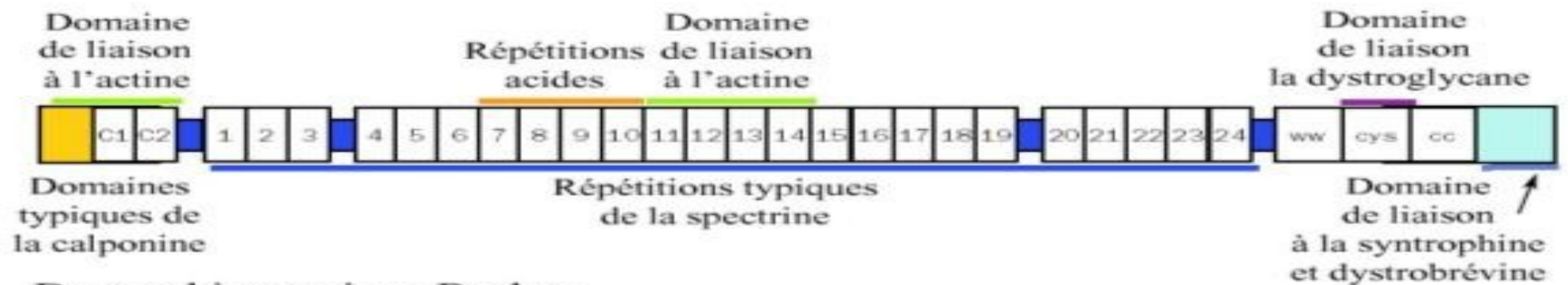


Le complexe de la dystrophine.

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



Dystrophine pleine longueur



Dystrophine typique Becker



Modèle structural de la dystrophine

Gène Xp21

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

Participe à l'attachement des myofibrilles au sarcolème

Mutation du gène → DMD, BMD, Cardiopathie dilatée

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

Mutation sans CCL → BMD

- Dél en N-Term → sévère

C-Term, 3^{ème} *D* → DMD

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

Dystrophine

□ Description en 1868

□ + Fr, + grave des Dystrophies Mx^{res}

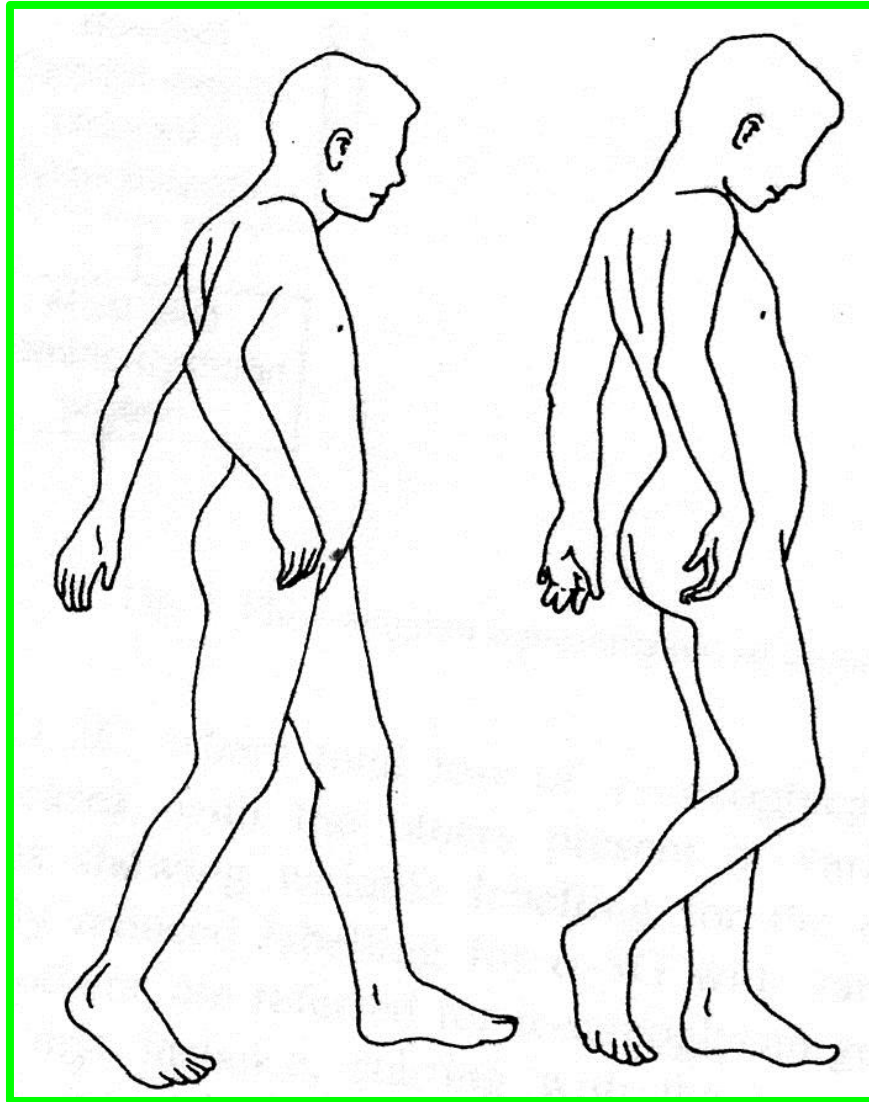
□ T.Rx, 1/3500 naissances

□ Sex F peut être touché (F. hétéro CK ↗, discrète
→ sévère):

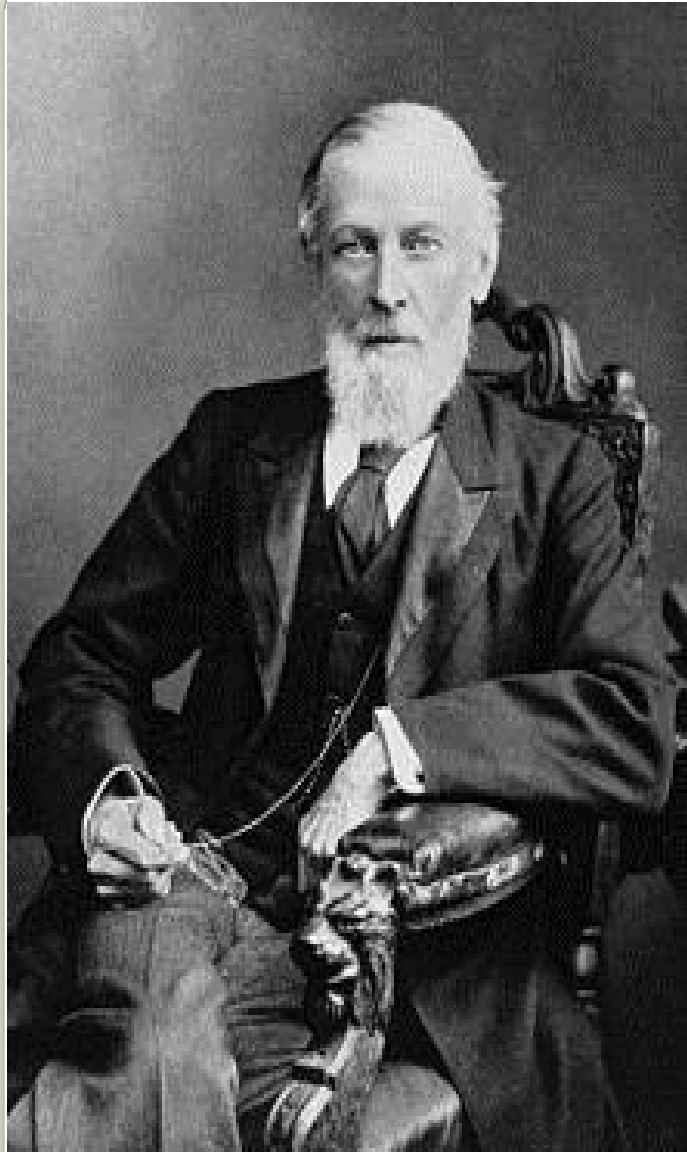
- Inactivation de l'X
- Translocation X-autosome
- Σ Turner

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

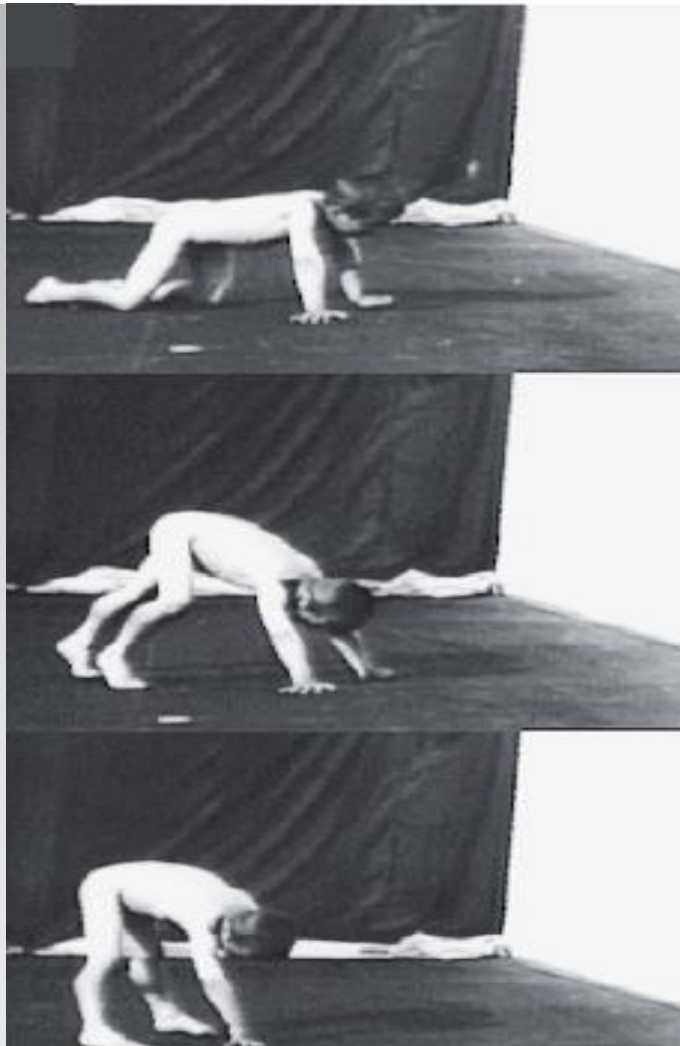
CLINIQUE



Démarche Dandinante



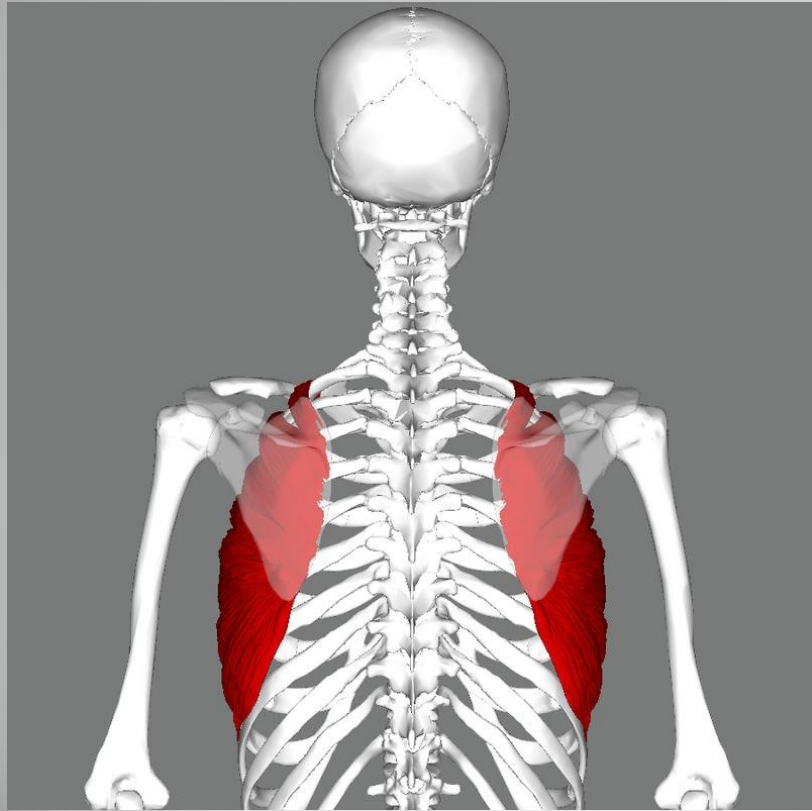
Sir William Richard Gowers



Deux Signes classiques

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

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



Scapula Alata



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

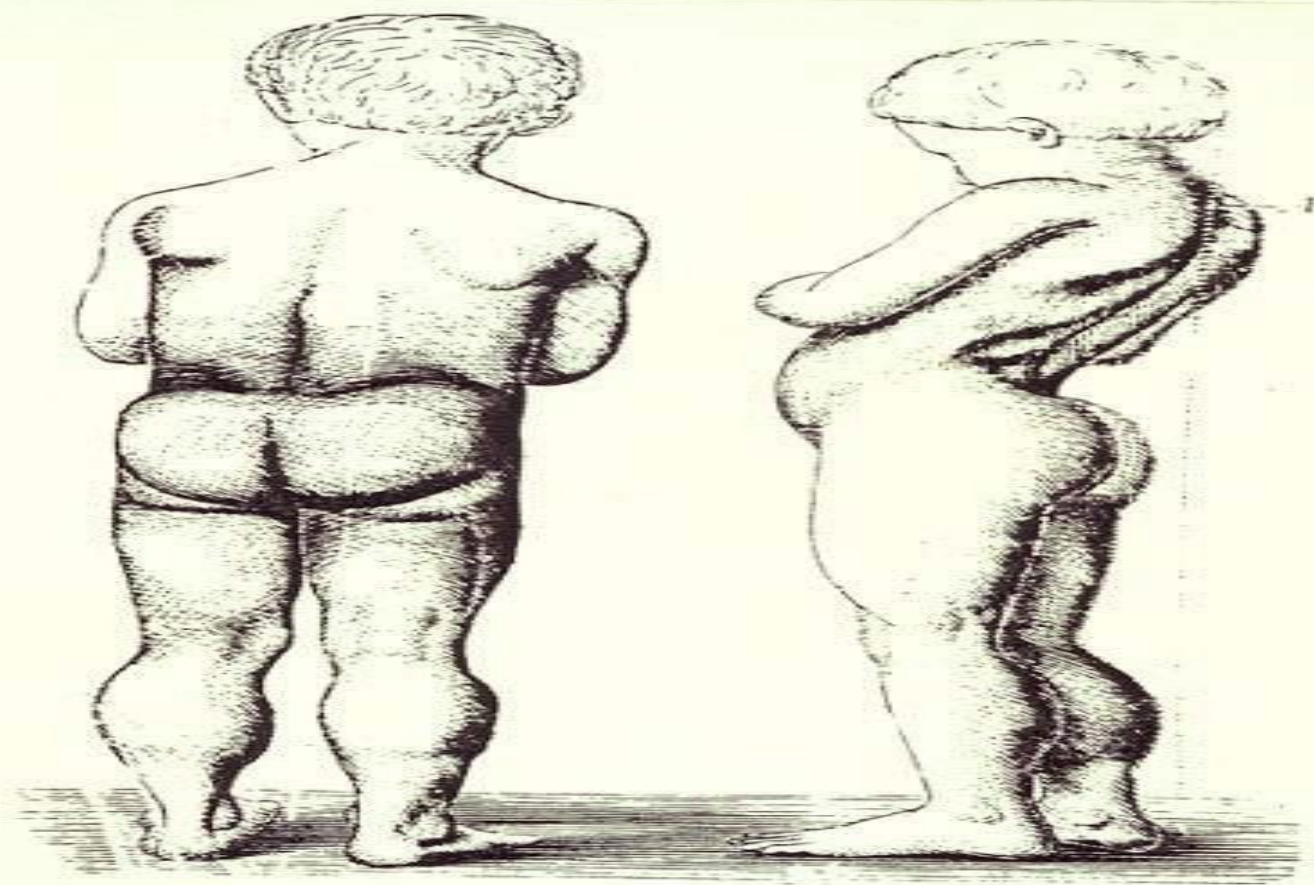


Fig. 130 et 131. — Paralysie pseudo-hypertrophique chez un jeune garçon, vu de dos et de profil (*).

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



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

□ **Enzyme sériques: CK** \nearrow (1ères y 200 x/N, Pic vers 3y)

□ **EMG: Tracé myopathique** BASP

□ **Histologie: Aspect Dystrophique**

Nécrose, Régénération (inégalité de calibre, fibres nécrotiques, fibres basophiles en cours de régénération), Fibrose [endo et périmysiale], Adipose

ImmunoHistochimie:

Immunomarquage/Dystrophine: $\searrow \searrow \searrow$ ou $=0$

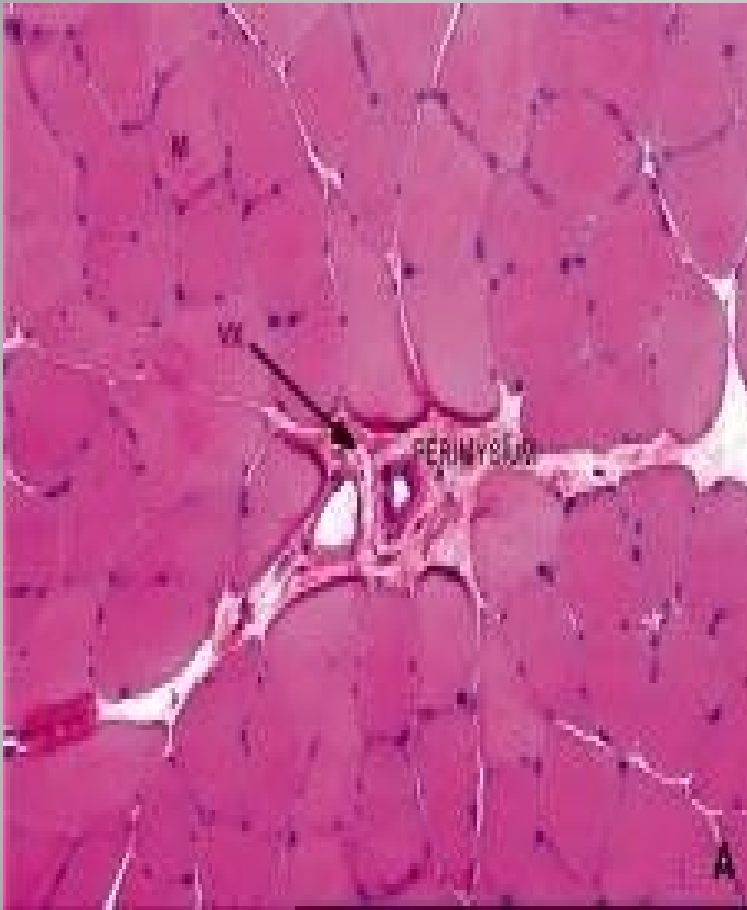
Mosaïque mères porteuses

Western-Blot: Immunoempreinte/é-Φrèse

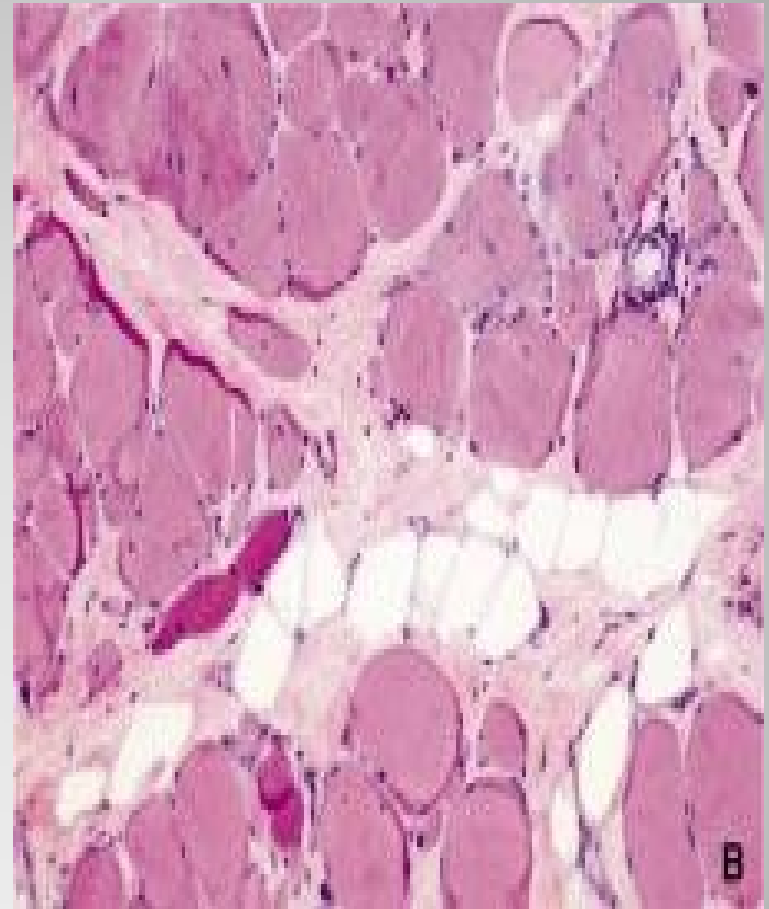
□ **Lésion génomique**

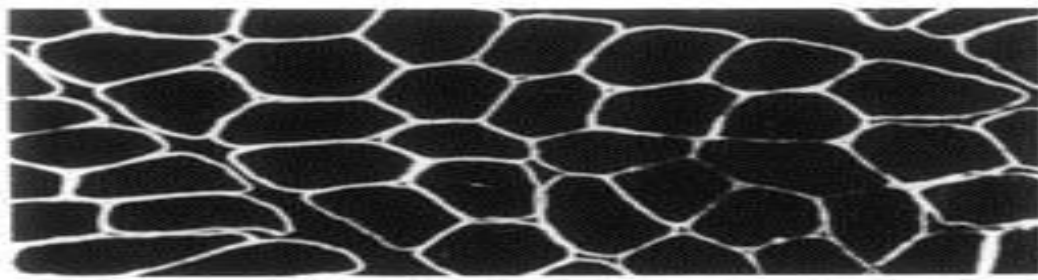
Examens complémentaires

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

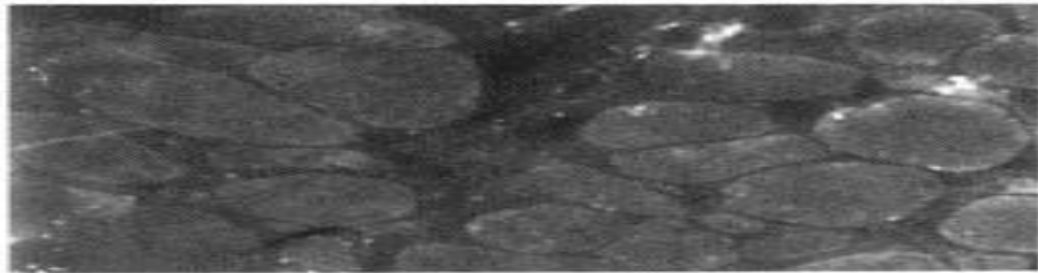


B. Dystrophie musculaire de Duchenne (hématoxyline-éosine-safran $\times 200$). Atrophie musculaire, fibrose interstitielle et involution adipeuse. Nécrose-régénération des fibres.

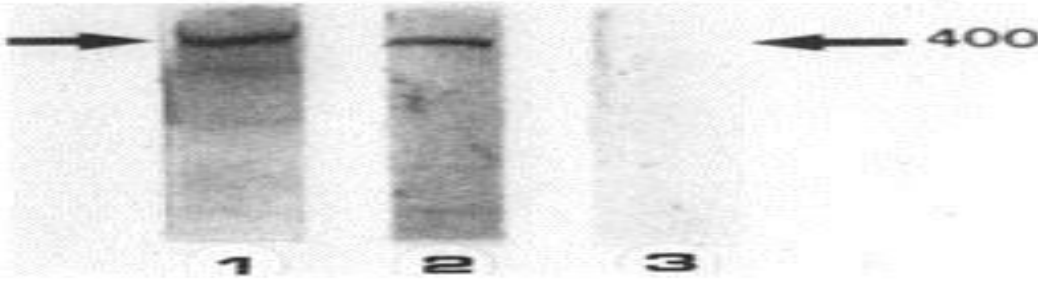




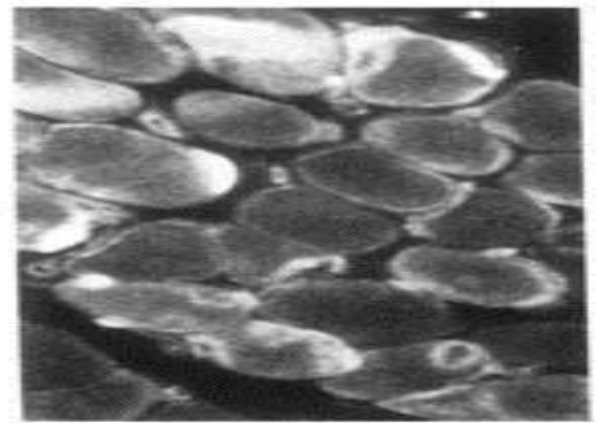
A



B



C

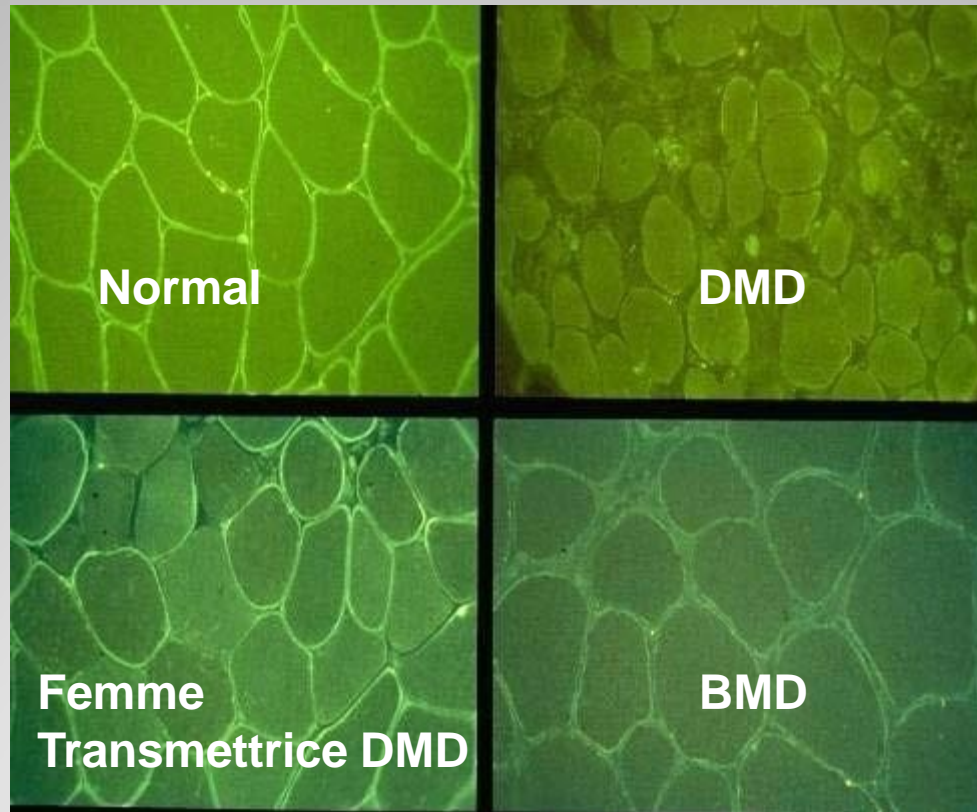


D



E

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



Immunohistochimie

Description en 1955 = F. Bénigne DMD

Liée XR, début + tardif et évolution + lente

Gène Xp21 de la *dystrophine*

Mutation → phénotype + atténué

Incidence: 10 x moindre/DMD

Durée de vie 70%/N → reproduction →
Transmission maladie

BMD

□ Début 12 y [2-20] (DMD a déjà perdu la marche)

□ **Forme Classique:**

Déficit Ceinture Pelvienne, Quadriceps,
Jambiers Ant → 10-30 ans: Ceinture Scapulo-
Humérale

Hypertrophie: rare

Crampes d'effort+ **Myalgies** frtes

Vers 30 y : Perte marche

Décès >30 y après les 1^{rs} signes

CLINIQUE

□ $\Delta\theta$ s ptypiques:

F. Graves \approx DMD

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

Myalgies & Crampes: principale manifestation

Hypertrophie des mollets (sans déficit moteur)

Myopathie Héréditaire du Quadriceps

Cardiomyopathie dilatée

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

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

Examens complémentaires

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

Traitement

Nouvelles pistes thérapeutique:

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

Traitement