

Les dystrophies musculaires progressives

Pr Nouioua Sonia

Service de Neurologie
CHU Mustapha

Les dystrophies musculaires progressives

Objectifs pédagogiques.

- Reconnaître cliniquement un syndrome myopathique.
- Nommer les examens complémentaires les plus utiles
- Déterminer la démarche diagnostique en pathologie musculaire
- Connaître les principales myopathies (héréditaires et acquises)
- Identifier les dystrophinopathies.
- Décrire la gamma-sarcoglycanopathie.
- Définir la maladie de Steinert.

NB : les dystrophinopathies, sarcoglycanopathies et la maladie de Steinert sont des entités bien définies sur le plan clinique, morphologique et génétique

Connaître les autres myopathies héréditaires plus rares

Myopathies métaboliques en particulier la myopathie de pompe

Myopathies congénitales

Connaître les myopathies acquises potentiellement curables

Myopathies inflammatoires

Myopathies endocriniennes et médicamenteuses

Les dystrophies musculaires progressives

I. Introduction et définition

Longtemps, le terme de myopathie a renvoyé à la myopathie décrite par Duchenne de Boulogne au milieu du XIX^{ème} siècle, touchant le jeune garçon, transmise par les femmes. Aujourd'hui plusieurs dizaines de maladies musculaires ont été identifiées sur des bases cliniques, histopathologiques et moléculaires.

Les maladies musculaires se répartissent en 2 grands groupes (Tableau 1):

- **Les myopathies acquises** surviennent sur un muscle antérieurement sain et regroupent :

- Les myopathies inflammatoires
- Les myopathies toxiques et médicamenteuses. .
- Les myopathies endocriniennes.

- **Les myopathies d'origine génétique** comprennent les :

1. dystrophies musculaires caractérisées par une altération primaire des fibres musculaires après un développement normal et une dégénérescence progressive de celles-ci.
2. myopathies dites congénitales où le développement de la fibre musculaire au cours de la période fœtale est perturbé, conduisant à des altérations de la structure interne des fibres,
3. myopathies métaboliques car secondaires à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses), de la chaîne respiratoire mitochondriale (myopathies mitochondriales),
4. affections musculaires dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire (syndromes myotoniques, paralysies périodiques).

Ainsi, les myopathies héréditaires peuvent être classées en plusieurs sous catégories en fonction de l'atteinte musculaire: les dystrophies musculaires progressives, les myopathies congénitales, les myopathies distales, les syndromes myotoniques, les paralysies périodiques les myopathies à excès de filaments ou inclusions, et les myopathies métaboliques.

Dystrophies musculaires	caractérisées par une altération primaire des fibres entraînant disparition progressive de celles-ci
Myopathies congénitales	caractérisées par une perturbation du développement de la fibre musculaire, habituellement associée à des altérations de la structure interne des fibres
Myopathies métaboliques	correspondant à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses), de la chaîne respiratoire mitochondriale (myopathies mitochondriales)
Affections musculaires acquises : d'origine inflammatoire, toxique, iatrogène ou endocrinienne	muscles antérieurement sains, puis atteints par des mécanismes physiopathologiques divers (toxique, inflammatoire ou autres)

Tableau 1 : classification physiopathologique des affections musculaires.

II. Démarche diagnostique

A. Données de l'interrogatoire

Les éléments anamnestiques suivants sont essentiels :

- l'âge d'apparition des troubles et le profil évolutif ; l'ancienneté des symptômes n'est pas toujours facile à déterminer, d'où l'intérêt de s'aider de repères biographiques (période néonatale, âge des acquisitions motrices, sport scolaire, aptitude au service national...)
- l'existence éventuelle d'antécédents familiaux et le mode de transmission ; l'expression clinique de certaines maladies musculaires étant parfois variable au sein d'une même famille (pénétrance incomplète), il est indispensable de ne pas se contenter d'un interrogatoire rapide à la recherche de symptômes similaires chez les apparentés ; il faut toujours tracer un arbre généalogique (sans oublier de rechercher une consanguinité), ne pas négliger d'autres pathologies qui pourraient avoir un rapport avec une affection musculaire (mort fœtale, cardiopathie, cataracte), et ne pas hésiter à demander d'examiner les apparentés ; sans ces précautions, on risque de conclure à tort qu'une affection est sporadique ;
- l'installation d'un déficit musculaire rapidement évolutif chez un sujet n'ayant pas d'antécédents familiaux évoque prioritairement une affection musculaire acquise ; l'âge de début n'est pas le meilleur indicateur, car certaines myopathies héréditaires ont une expression clinique tardive et, à l'inverse, certaines myopathies acquises (dermatomyosite) s'observent chez l'enfant.

B. Signes d'appel:

- Déficit moteur bilatéral, progressif, de la racine des membres supérieurs et/ou inférieurs avec difficultés à courir, à monter les escaliers et des chutes fréquentes.
- Tableau de rhabdomyolyse aiguë (nécrose musculaire) caractérisé par des douleurs musculaires intenses de début brutal, crampes, une faiblesse généralisée, parfois un œdème musculaire considérable et l'émission d'urines brun foncé (myoglobinurie)
- Ophthalmoplegie externe progressive (ptosis et/ou limitation des mouvements oculomoteurs).

Il faut aussi savoir penser à une maladie musculaire dans d'autres circonstances :

- Hypotonie néonatale et retard des acquisitions motrices (myopathies congénitales) ;
- Intolérance à l'effort et à l'exercice musculaire (myopathies métaboliques)
- Accès parétiques aigus (paralysies dyskaliémiques).
- Anomalie de la relaxation musculaire (myotonie).
- Des troubles orthopédiques: scoliose, déformation des pieds et contractures articulaires.

C. Examen clinique : « Syndrome myopathique »

- Un déficit musculaire plus ou moins systématisé, symétrique, le plus souvent à prédominance proximale à la racine des membres, pouvant retentir sur la statique (hyperlordose, bassin basculé en avant et thorax rejeté en arrière) , la marche (marche dandinante) et un signe de Gowers dans lequel le patient est obligé de se servir, en plusieurs étapes, de ses mains et de ses bras pour passer de la position assise à la position debout, en raison du déficit des muscles des hanches et des cuisses.
- Les muscles de la face, des paupières, respiratoires et pharyngées peuvent être atteints.
- Une modification du volume du muscle : le plus souvent il s'agit d'une atrophie, parfois d'une hypertrophie.
- La réponse idiomusculaire à la percussion du muscle est abolie.
- Une myotonie, caractérisée par une lenteur de la décontraction musculaire, visible notamment lorsque l'on demande au malade d'ouvrir la main après l'avoir serrée ou après percussion de la masse musculaire
- Certains signes négatifs sont importants à noter car témoignant de l'intégrité du système nerveux central et périphérique : réflexes tendineux conservés en l'absence d'amyotrophie majeure, absence de signes sensitifs ou pyramidaux.

D. Examens complémentaires

1. Taux sérique de la créatine kinase (CK) Il est le reflet de la nécrose des fibres musculaires, mais elle n'a aucune spécificité. Elle peut manquer dans d'authentiques

myopathies. À l'inverse, une élévation modérée (2 à 3 fois la normale) chez un sujet totalement asymptomatique est rarement le reflet d'une maladie musculaire.

2. Examen électro physiologique L'électromyogramme (EMG) : permet d'étudier le fonctionnement des nerfs et des muscles (électroneuromyogramme) L'EMG de détection consiste à étudier l'activité électrique des muscles au repos et lors de leur contraction volontaire et donc la caractérisation myogène, avec ou non existence d'une myotonie ,ou neurogène de l'atteinte. Lors de la contraction volontaire, on retrouve en détection dans les affections primitivement musculaire un aspect bas volté et trop riche du tracé, fait de très nombreux potentiels d'unité motrice (PUM), morphologiquement anormaux. Cependant, les tracés ne sont pas toujours aussi caractéristiques et peuvent intriquer des aspects trompeurs « pseudo-neuropathiques.

La détection EMG d'une myotonie méconnue à l'examen clinique est par contre d'un intérêt diagnostique majeur. Les vitesses de conduction nerveuse sont normales.

3. Imagerie musculaire (scanner ou IRM) Elle offre l'intérêt d'une analyse plus précise de la répartition des muscles atteints qui apparaissent hypodenses et hétérogènes sur le scanner. L'IRM aide à la détection des lésions inflammatoires (prise de contraste).

4. Biopsie musculaire effectuée sous anesthésie locale, est un examen déterminant, mais elle a ses limites et ne permet pas de conclure au diagnostic dans tous les cas. Elle ne devra jamais porter sur un muscle trop atteint (le tissu musculaire est remplacé par du tissu conjonctif et adipeux), ni sur un muscle récemment exploré par un EMG, car l'aiguille peut induire une nécrose focale des fibres musculaires avec infiltrat inflammatoire. Surtout, son interprétation n'est fiable qu'en fonction du contexte clinique.

5. Test d'effort Le test d'effort sous ischémie ou l'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique sont utiles devant un tableau d'intolérance à l'effort dont ils peuvent préciser le mécanisme. L'absence d'élévation de l'acide lactique est en faveur d'une glycogénose, tandis qu'une hyperlactacidémie évoque un dysfonctionnement mitochondrial.

6. Autres examens complémentaires Les autres examens complémentaires visent soit à apprécier le retentissement de la maladie (échocardiographie, épreuves fonctionnelles respiratoires), soit à rechercher une atteinte plurisystémique, un contexte inflammatoire ou endocrinien.

7. Etude génétique Le prélèvement sanguin en vue d'une étude moléculaire de l'ADN est bien sûr capital dans les affections musculaires d'origine génétique dont le gène est connu et les mutations identifiées.

III. Principales myopathies héréditaires ou génétiques

A. Les dystrophies musculaires :

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, tandis

que les mécanismes de régénération, visant à restaurer l'intégrité anatomique et physiologique du tissu musculaire, se mettent en place. Elles se distinguent donc nettement des myopathies congénitales, secondaires à un trouble du développement du tissu musculaire, et qui ne sont le siège, ni d'une nécrose tissulaire, ni d'une régénération.

1. DYSTROPHINOPATHIES

On désigne sous ce terme les dystrophies musculaires d'hérédité récessive liée à l'X en rapport avec une mutation dans le gène codant pour la dystrophine. Il s'agit du plus grand des gènes humains connus (> 2 mégabases). Un défaut quantitatif ou qualitatif de la dystrophine, localisée à la face interne du sarcolemme, provoque une fragilisation de la membrane musculaire par rupture de la liaison entre le cytosquelette et la matrice extra-cellulaire.

Les anomalies géniques correspondent à des délétions ou duplications dans 70 % des cas, des mutations ponctuelles pour le tiers restant. Dans un tiers des cas, il s'agit d'une néomutation. La sévérité de l'atteinte musculaire n'est pas corrélée à la taille ou au siège de la mutation, mais à la conservation ou non du cadre de lecture. Dans le cas de la maladie de Duchenne, un décalage du cadre de lecture produit un arrêt prématuré de la traduction, la protéine n'est pas fonctionnelle et rapidement dégradée. En revanche, un respect du cadre de lecture permet la production d'une dystrophine diminuée ou tronquée dans la myopathie de Becker.

1a. Dystrophie musculaire de Duchenne C'est la plus fréquente des myopathies chez l'enfant (1/3 500 nouveau-nés masculins). Elle débute entre 3 et 5 ans par des troubles de la marche, des chutes et des difficultés à la montée des escaliers. Le déficit musculaire prédomine à la racine des membres inférieurs, le petit garçon se relève du sol en prenant appui sur ses cuisses pour redresser le tronc (signe de Gowers). L'hypertrophie musculaire (mollets, langue) est caractéristique, mais inconstante. Un retard mental est observé dans 40 % des cas. L'autonomie de la marche est perdue vers l'âge de 10 ans et des complications orthopédiques s'installent (rétractions, déformation du rachis), tandis que progresse la faiblesse des membres supérieurs qui compromet tous les gestes de la vie quotidienne. Le pronostic vital est engagé du fait de l'atteinte constante des muscles respiratoires et cardiaques (cardiomyopathie dilatée).

L'élévation de la créatine kinase est constante et majeure (> 1 000 UI/L), présente dès les premiers jours de vie. La biopsie musculaire montre des lésions de type dystrophique avec des phénomènes de nécrose-régénération et involution fibroadipeuse et permet surtout d'objectiver l'absence de dystrophine par une étude immunohistochimique et en Western blot.

Le traitement est actuellement purement symptomatique (kinésithérapie, correction des déformations orthopédiques, prise en charge respiratoire et traitement de l'insuffisance cardiaque) et a permis un allongement de l'espérance de vie. Le conseil génétique est fondamental et doit être précoce.

Le diagnostic prénatal ne pose pas de problème si la mutation a été préalablement identifiée chez le propositus. Il consiste à rechercher la mutation dans l'ADN du fœtus XY (diagnostic

de sexe préalable) extrait du trophoblaste à la 9e semaine ou des amniocytes à la 12e semaine. Le diagnostic des femmes transmettrices (les CK ne sont élevés que chez un tiers d'entre elles) fait aussi appel à des techniques moléculaires différentes selon que la mutation a été identifiée ou pas.

1b. Dystrophie musculaire de Becker Son incidence est dix fois moindre que celle de la myopathie de Duchenne. Son début est plus tardif et le déficit est moins sévère, conservant la prédominance pelvienne et l'association à une hypertrophie des mollets, avec une possibilité de marche conservée au-delà de 20 ans et parfois beaucoup plus. L'atteinte cardiaque est moins constante, mais peut être aussi sévère que dans la dystrophie de Duchenne. La biopsie musculaire avec étude de la dystrophine en immunofluorescence et Western blot, permet de confirmer le diagnostic en démontrant la présence de dystrophine en quantité réduite et avec une taille variable selon l'anomalie moléculaire en cause. Les fils des patients atteints de myopathie de Becker seront indemnes, mais toutes les filles seront conductrices obligatoires. Le diagnostic prénatal est possible selon les mêmes modalités que pour la myopathie de Duchenne.

1c. Autres présentations cliniques des dystrophinopathies : Formes de gravité intermédiaire entre les deux phénotypes « Duchenne » et « Becker ». Crampes musculaires liées à l'effort (forme pseudo-métabolique). Cardiomyopathie dilatée isolée liée à l'X.

2. Les dystrophies musculaires des ceintures ou limb Girdle muscular dystrophies

Ces affections se caractérisent par les éléments suivants : survenue chez le sujet jeune (au cours de l'enfance ou de l'adolescence), atteinte des deux ceintures, respect de la face, absence de cardiopathie, transmission autosomique récessive (LGMD2) ou plus rarement dominante (LGMD1), atteinte des deux sexes ou survenue sporadique. Depuis le début des années 90, plus de 25 formes appartenant à cet ensemble ont été identifiées :

2a. Sarcoglycanopathies Ces affections d'abord décrites en Afrique du Nord (myopathie maghrébine ou Adhalinopathie en référence au terme arabe signifiant muscle) ont été par la suite retrouvées dans d'autres pays. Le phénotype clinique est voisin de celui de la myopathie de Duchenne/Becker avec atteinte pelvi-fémorale, hypertrophie des mollets. La biopsie musculaire révèle une expression normale de la dystrophine, mais un déficit des protéines composant les 4 sarcoglycanes ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$). Il existe une hétérogénéité génétique due au fait que chacune des protéines composant les sarcoglycanes est codée par des gènes différents. La γ sarcoglycanopathie (LGMD2C) est prévalente au Maghreb où il existe un effet fondateur de la mutation del521T.

2b. Calpainopathies ou LGMD2A L'étude d'un isolat génétique à l'île de la Réunion composé de patients atteints d'un tableau de dystrophie des ceintures, identique à celle décrite par Erb, a permis de mettre en évidence des mutations d'un gène situé sur le bras long du chromosome 15, codant pour une protéine à la fonction de protéase, la calpaïne. Elles représentent le groupe le plus important de dystrophie des ceintures dans la population

caucasienne. Le tableau clinique est identique aux formes réunionnaises avec un début à l'adolescence, une atteinte très sélective (fessiers, adducteurs, ischio-jambiers, fixateurs de l'omoplate avec décollement marqué, biceps brachiaux), sans hypertrophie des mollets (contrairement aux sarcoglycanopathies), sans cardiopathie. La confirmation diagnostique est apportée par la mise en évidence d'une anomalie de la calpaïne sur la biopsie musculaire analysée en Western-blot et dans un second temps par la détection de mutations du gène.

2c. dysferlinopathies ou LGMD2B Une autre forme de dystrophie des ceintures autosomique récessive a été identifiée. Le gène localisé en 2p13, code pour une protéine appelée dysferline, d'où le terme de dysferlinopathies. Les caractéristiques sont voisines des calpaïnopathies, avec un début entre 13 et 35 ans, une évolutivité variable, une atteinte des muscles pelvi-fémoraux. Cependant, les dysferlinopathies se singularisent par une absence de décollement des omoplates, une atteinte précoce et marquée de la loge postérieure de jambe, une élévation majeure des CPK. Ces deux dernières caractéristiques rapprochent cette myopathie de la myopathie distale de Miyoshi qui est codée par le même gène. Il s'agit donc de formes alléliques.

3. Dystrophie myotonique de Steinert

De transmission autosomique dominante elle représente la cause la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte, débute entre 20 et 50 ans. La faiblesse musculaire distale, la myotonie et la cataracte sont les symptômes initiaux les plus fréquents. Le diagnostic n'est généralement posé que tardivement après les premières manifestations. La distribution du déficit et de l'amyotrophie (face + cou + muscles distaux des membres), leur caractère symétrique, la présence d'une myotonie, non corrélée à l'intensité du déficit, l'existence d'une atteinte plurisystémique (cataracte, calvitie, bloc de conduction cardiaque, troubles endocriniens) et les antécédents familiaux permettent de poser facilement le diagnostic à condition d'y penser. La sévérité de la maladie est très variable, s'accroissant d'une génération à l'autre (phénomène d'anticipation). Les facteurs de gravité, qui se combinent souvent, sans être toujours corrélés entre eux, sont les suivants :

- 1) déficit musculaire sévère gagnant les muscles proximaux,
- 2) troubles de déglutition,
- 3) insuffisance respiratoire due à l'atteinte des muscles respiratoires et à un dysfonctionnement de la commande centrale,
- 4) atteinte cardiaque. Celle-ci est souvent silencieuse, non corrélée à l'intensité des manifestations musculaires, et comporte non seulement des troubles de conduction (affectant plus de 2/3 des patients), mais également des troubles de l'excitabilité (flutter, fibrillation auriculaire, troubles du rythme ventriculaire), et plus rarement une dysfonction myocardique. Il existe un risque de mort subite dès la fin de l'adolescence, que la pose d'un pace maker ne permet pas toujours d'éviter (troubles du rythme ventriculaire). Lorsque la mère est transmettrice, l'enfant peut développer (dans 10 % des cas) une forme

particulièrement sévère et précoce de la maladie, le Steinert néonatal, avec hypotonie, retard psychomoteur. Les autres signes de la maladie de Steinert apparaîtront à l'adolescence. La caractérisation de la mutation génétique (expansion anormale du triplet CTG, situé dans la région non codante du gène, sur le chromosome 19) est devenue aisée, facilitant le dépistage de la maladie et le conseil génétique, en particulier le diagnostic prénatal.

Les diagnostics différentiels comprennent les myotonies congénitales non dystrophiques (dominante = Thomsen, récessive = Becker) qui sont bien plus rares et se distinguent du Steinert par les traits suivants : myotonie très marquée et précoce (dès la petite enfance), hypertrophie musculaire, absence de déficit musculaire et d'atteinte plurisystémique.

4. Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD)

La myopathie facio-scapulo-humérale La FSH débute habituellement dans la 2ème décennie et se manifeste par une atteinte musculaire asymétrique et sélective affectant la face (orbiculaires, muscles des joues et des lèvres), la ceinture scapulaire (fixateurs de l'omoplate), les sternocleidomastoïdiens, les biceps et les longs supinateur. Les muscles des membres inférieurs, en particulier les releveurs des pieds sont également fréquemment touchés. La sévérité est très variable, allant de formes très modérées (décollement isolé de l'omoplate et/ou déficit des orbiculaires) à des tableaux de faiblesse majeure conduisant au fauteuil roulant. La localisation génique est située à l'extrémité télomérique du chromosome 4 (4q35). Une délétion caractéristique de la maladie permet de confirmer le diagnostic, y compris chez des sujets asymptomatiques.

B. Myopathies congénitales

Les myopathies congénitales, également nommées structurales, sont définies par l'existence d'anomalies histologiques spécifiques et évocatrices, qui les distinguent des autres catégories de myopathies génétiques ou acquises. Leur expression clinique est très polymorphe, de la détresse respiratoire du nouveau-né à l'expression orthopédique prédominante chez un l'adolescent. Mais le tableau le plus caractéristique est celui de l'enfant mou. Seule la biopsie musculaire permet de reconnaître la maladie exacte en cause dont l'évolution fonctionnelle est dépendante de la forme histologique et de la génétique. On distingue trois grands groupes de myopathies congénitales en fonction du type d'anomalies structurelles retrouvées dans les fibres musculaires au microscope :

Les myopathies avec cores,

Les myopathies avec accumulation de protéines,

Les myopathies avec noyaux centraux.

Un quatrième ensemble regroupe des myopathies congénitales rares.

B. Myopathies métaboliques

Ces maladies se traduisent surtout par une intolérance à l'effort, une grande fatigabilité (du fait d'un épuisement métabolique musculaire rapide), s'accompagnant d'une atrophie musculaire plus ou moins marquée selon les cas.

Elles touchent les processus de production de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Il peut s'agir d'anomalies de transformation des formes de stockage de l'énergie (glycogène – lipides – acides gras) c'est le cas des glycogénoses et des lipidoses.

Dans d'autres cas, c'est l'étape suivante de la fabrication d'énergie (synthèse d'ATP) dans la mitochondrie qui ne peut se réaliser (myopathies mitochondriales).

La plus importante à connaître concerne **La maladie de Pompe** (ou glycogénose de type 2, ou déficit en alpha glucosidase acide, ou déficit en maltase acide), de transmission autosomique récessive.. On distingue la forme infantile sévère du nourrisson (avant l'âge de six mois), qui touche le cœur, des formes tardives de l'enfant, de l'adolescent (forme tardive juvénile) et de l'adulte (forme tardive adulte) qui n'ont généralement pas de manifestations cardiaques, mais un tableau pouvant mimer une myopathie de Duchenne ou une LGMD2.

Un traitement substitutif de l'enzyme ou thérapie enzymatique substitutive est disponible : l'alpha-glucosidase alfa a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis en 2006. Au départ, elle a été utilisée seulement chez les nourrissons atteints de la forme infantile, mais elle est aujourd'hui utilisée pour traiter toutes les formes de la maladie.

IV. Myopathies acquises

A. Myopathies inflammatoires

Elles regroupent trois entités qui ont en commun une atteinte inflammatoire dysimmunitaire du muscle strié.

A1. Dermatomyosite (DM)

La DM est due à une atteinte primitive des capillaires musculaires, médiée par un mécanisme humoral et une attaque du complément. La nécrose ischémique des fibres musculaires est secondaire à cette atteinte vasculaire. C'est une affection commune à l'enfant (DM juvénile) et à l'adulte. Elle se manifeste par l'association, parfois décalée de plusieurs mois, de :

– **manifestations cutanées** : érythro-oedème (visage, cou et décolleté, épaules) avec oedème lilacé des paupières supérieures qui est très caractéristique, papules de Gottron (plaques érythémateuses siégeant en bandes à la face d'extension des mains et des doigts, parfois coudes et genoux), érythème hyperhémique périunguéal douloureux (signe de la manucure) ; dans certains cas, l'oedème est prédominant et peut faire errer le diagnostic ;

– **manifestations musculaires** : installation subaiguë sur quelques semaines ou quelques mois d'un déficit proximal des membres et assez souvent des fléchisseurs de la nuque ; une

dysphagie s'observe dans la moitié des cas ; le déficit s'accompagne une fois sur deux de myalgies spontanées ou déclenchées par la palpation ; l'amyotrophie est absente ou modérée par rapport au déficit ; des douleurs articulaires sont parfois observées de même qu'un phénomène de Raynaud. Le syndrome inflammatoire biologique est modéré, voire absent (1 cas sur 2). L'élévation des enzymes musculaires est inconstante (environ 80 % des cas), corrélée à l'intensité des lésions nécrosantes ; des anticorps non spécifiques (facteurs rhumatoïdes, facteurs antinucléaires) et des anticorps antisynthétases (JO1) sont recherchés ; la biopsie musculaire objective des infiltrats inflammatoires de siège périvasculaire, une atrophie et des vacuoles ischémiques des fibres périfasciculaires. La radiographie pulmonaire doit être systématique et peut montrer un syndrome interstitiel. L'ECG peut mettre en évidence une atteinte cardiaque infraclinique.

L'association à un cancer doit être recherchée de principe chez l'adulte, surtout après 40 ans. Cette association existe dans environ 20 % des cas et conditionne le pronostic (le cancer est la première cause de mortalité des DM de l'adulte). La DM précède le cancer dans 70 % des cas. Le délai moyen entre la survenue des deux affections est le plus souvent inférieur à 1 an. Tous les types de cancers peuvent être observés (pulmonaire, digestif, gynécologique). Sa recherche impose donc un examen clinique complet et rigoureux, et des investigations orientées en fonction de points d'appel éventuels.

A2. Polymyosite (PM)

Elle se différencie de la DM par :

- un mécanisme physiopathologique différent: atteinte primitive des fibres musculaires médiée par un mécanisme cellulaire cytotoxique (la biopsie montre des lésions inflammatoires endomysiales avec invasion partielle des fibres musculaires) ;
- sa survenue exclusive chez l'adulte ;
- l'absence de manifestations cutanées ;
- son association plus fréquente à une maladie auto-immune (sclérodermie, lupus) et, plus rare, à un cancer. Le traitement des DM et PM repose en première intention sur la corticothérapie débutée à la posologie de 1 mg/kg/j et maintenue pendant 4 à 6 semaines. La réponse au traitement est jugée sur les paramètres cliniques et biologiques. En cas de corticorésistance ou dépendance, différents traitements immunosuppresseurs peuvent être proposés.

A3. Myosite à inclusions

C'est la plus fréquente des myopathies inflammatoires après 50 ans. Elle s'observe avec prédilection chez l'homme. Son installation est beaucoup plus insidieuse que dans les DM et PM. Il n'y a jamais de myalgies. Le déficit amyotrophiant est bilatéral, à la fois proximal et distal, intéressant préférentiellement les quadriceps et les fléchisseurs des doigts. Une aréflexie ostéotendineuse n'est pas rare. Le taux de CK est modérément élevé. Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire qui met en évidence des fibres contenant des vacuoles bordées et des lésions inflammatoires en quantité variable. Les fibres vacuolisées contiennent des inclusions visibles en microscopie électronique. Contrairement aux autres myopathies inflammatoires, elle ne répond pas à la corticothérapie.

B. Myopathies endocriniennes

Elles sont importantes à dépister devant un syndrome myogène acquis, car le traitement de l'endocrinopathie peut faire disparaître les symptômes musculaires. Il s'agit de

endocrinopathies :

- hyperthyroïdie (déficit proximal indolore des membres inférieurs avec CK normales ; Myopathie oculaire basedowienne ; paralysie périodique hypokaliémique) ;
- hypothyroïdie (faiblesse et enraidissement musculaire douloureux, élévation des CK) ;
- affections surrénaliennes (hypercorticisme, insuffisance surrénalienne) ;
- anomalies du métabolisme calcique et de la vitamine D (hyperparathyroïdie ostéomalacie).

C. Myopathies toxiques et médicamenteuses

Parmi les médicaments à toxicité musculaire, nous citerons :

- les hypocholestérolémiants (statines et fibrates) responsables d'une élévation des CK, de myalgies et parfois d'un tableau de rhabdomyolyse aiguë ;
- la chloroquine et la colchicine (myopathie déficitaire indolore avec lésions vacuolaires des fibres musculaires) ;
- les antirétroviraux (myopathie mitochondriale) ;
- les corticoïdes au long cours (faiblesse avec amyotrophie, CK normales).

Bibliographie :

Dystrophies musculaires liées au gène DMD : myopathie de Duchenne, myopathie de Becker, formes féminines et atypiques EMC 2010 C. Fernandez a, C. Halbert b, A. Maues de Paula a, D. Figarella-Branger b, B. Chabrol b, J.-F. Pellissier.

Neurologie, 13ème édition 2012 jean Cambier, Maurice Masson, Catherine Masson, Henri Dehen.

Dubowitz V. The muscular dystrophies and allied disorders II:

Limb-girdle muscular dystrophies. In: Dubowitz V, Sewry C, Oldfors A, Lane R, editors. Muscle Biopsy: A Practical Approach. London: Saunders Elsevier; 2013. pp.276_301.

Myopathies des ceintures - 29/03/10 [17-175-C-10] - G. Solé : Praticien hospitalier.

Myopathies inflammatoires, myopathies nécrosantes auto-immunes, myopathies génétiques de l'adulte : frontières diagnostiques D. Dimitri a, B. Eymard La Revue de médecine interne 33 (2012) 134–142