

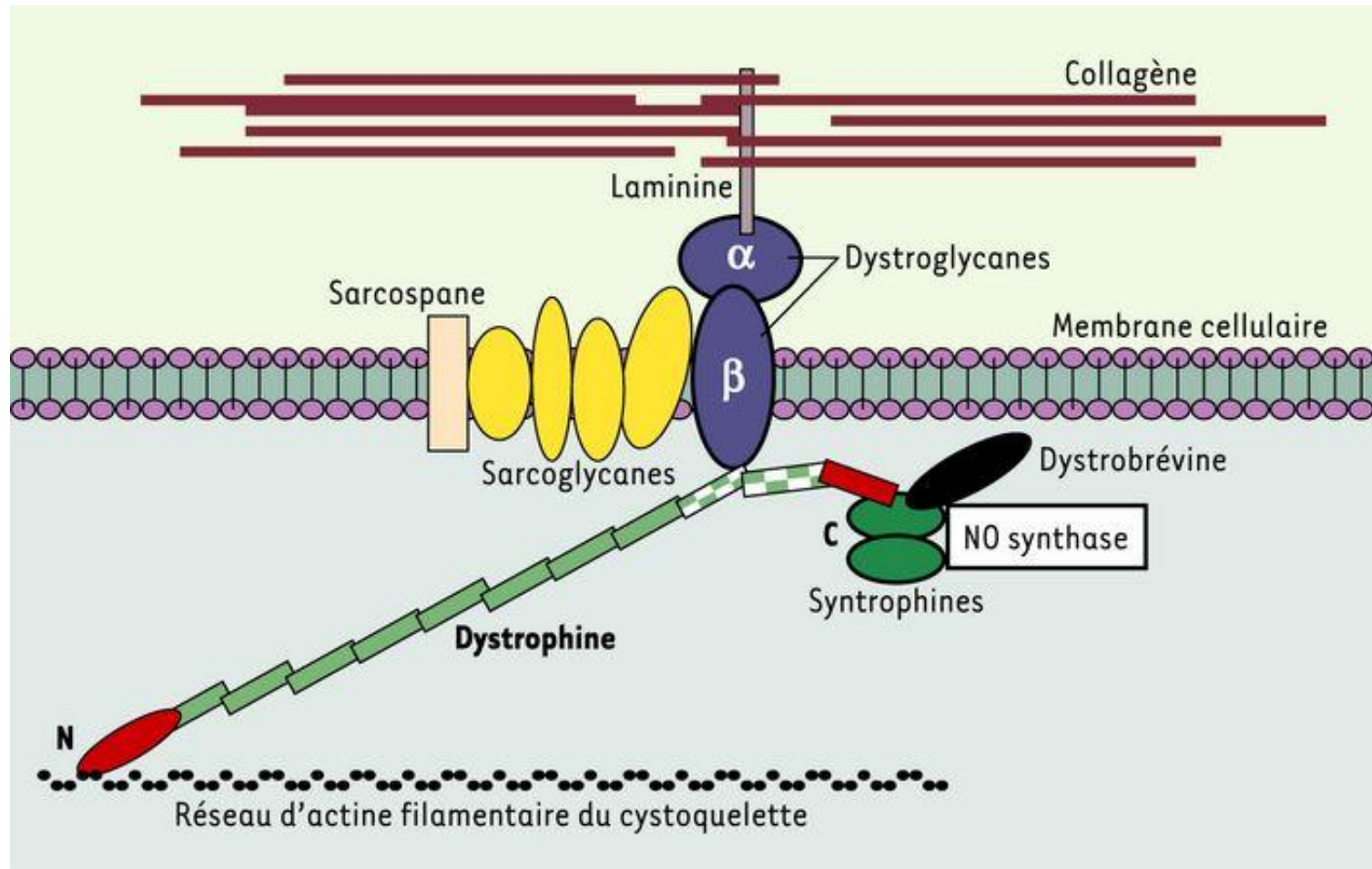
# DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES

**Maladies génétiquement déterminées , caractérisées par un processus dégénératif primitif progressif de la musculature squelettique sans aucune anomalie structurale du tissu nerveux au niveau central ou périphérique : la manifestation principale est le déficit moteur**

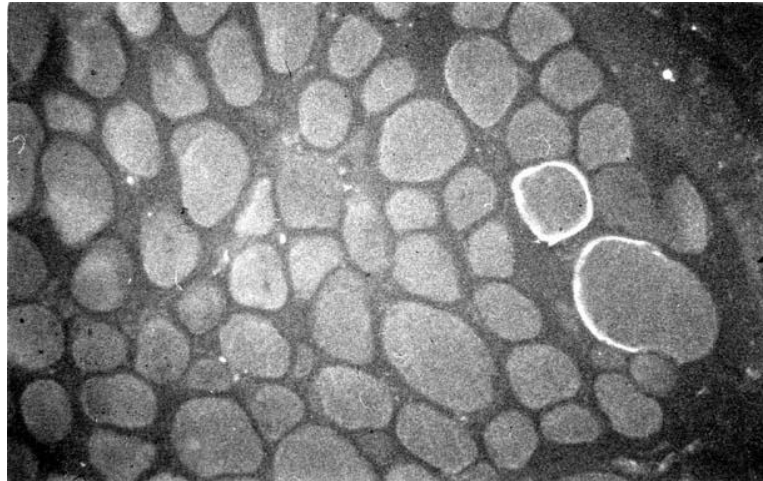
# I. DYSTROPHINOPATHIES DMD ET BMD LIEES AU CHR X

- DMD et BMD sont dues à une anomalie d'1 protéine du cytosquelette de la fibre musculaire, la DYSTROPHINE , dont le gène est situé sur le bras court du chromosome X en Xp21.
- Protéine organisée en un réseau régulier relié à l'actine et situé à la face intracellulaire du sarcolemme.
- Elle y est amarrée par 1 complexe glycoprotéique transmembranaire DAG lui meme connecté à la matrice extracellulaire
- Un défaut quantitatif ou qualitatif de la dystrophine → 1 rupture de cette liaison entre cytosquelette et matrice extracellulaire. Elle provoque la fragilisation de la membrane musculaire → dystrophie musculaire
- Dystrophine PM 427 KDa .3685 acides aminés

# Complexe DAG



Absence de dystrophine sauf pour quelques fibres en cas de DMD



### Gowers Sign



# DMD : Duchenne

Affection musculaire fréquente touche 1 garçon sur 3500 nouveaux nés .

Grave : détérioration musculaire progressive évoluant vers la mort avant 20 ans par insuffisance respiratoire ou cardiaque

Signes cliniques: faiblesse musculaire symétrique et progressive muscles proximaux des membres avec hypertrophie des mollets

Début des symptômes avant 3 ans :troubles de la marche difficultés à marcher à courir à sauter.  
Progressivement le tableau clinique s'aggrave , la démarche devient dandinante et se fait sur la pointe des pieds

L'enfant se relève par la manœuvre de Gowers.

Perte de l'autonomie de la marche avant l'âge de 13 ans critère fonctionnel permet de distinguer DMD de BMD

Perte de la marche→ déformations rétractions musculaires et tendineuses du triceps sural, tendons d'Achille, fléchisseurs de la hanche, fléchisseurs du genou

Scoliose , cyphose dorsale et hyper lordose lombaire

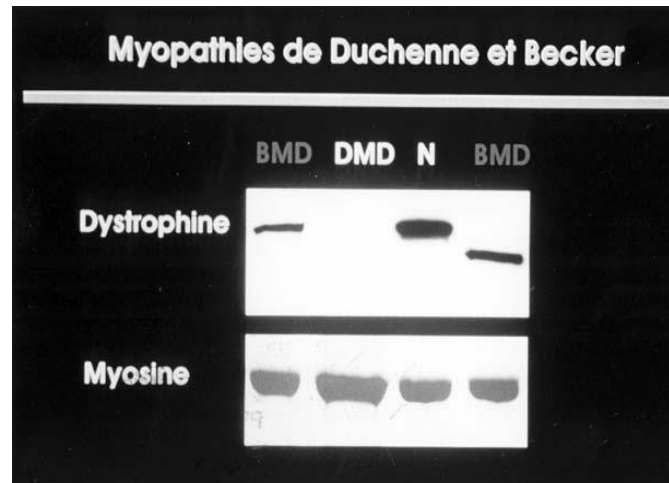
18 ans sujet grabataire

1/3 des enfants DMD : retard mental



**A**

# Diagnostic de DMD western blot

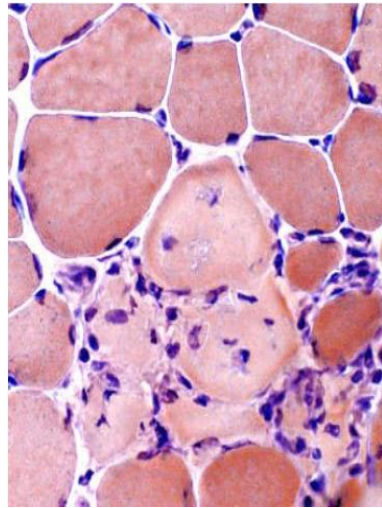




# DMD : DUCHENNE

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

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



# BMD MALADIE DE BECKER

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

## II.DMP A TRANSMISSION AUTOSOMALE RECESSIVE

1)DMP INFANTILE SEVERE: Duchenne – like ou myopathie maghrébine des années 80

Atteinte autosomique (touche les 2 sexes)

Fréquence élevée

Atteinte cardiaque rare : ≠ avec DMD et BMD

Consanguinité joue un rôle important dans la fréquence élevée (mariage consanguin 30% en Algérie) l'anomalie se situe au niveau des DAG qui sont constitués de différentes protéines sarcoglycans : alpha  $\alpha$ , béta  $\beta$ , gamma  $\gamma$ , sigma  $\delta$  et sigma prime  $\delta'$ . Dans 70 % des cas c'est la gamma sarcoglycan qui manque.

•Alpha sarcoglycan : chromosome 17      17q12

Beta sarco chr 5    5q12

Gamma sarco chr 13 (13q 12 (35 Kda): manque dans 70% des cas

Sigma sarco chro 4 (4q 12)

Sigma prime sarco chro 6 (6q 12) } ces 2 derniers ≠ par un seul AC aminé

La détection des anticorps permet de préciser le type .( $\alpha$  , $\beta$  , $\gamma$ ...)

## DMD LIKE (suite)

- Ressemble à la maladie de Duchenne
- Début : entre 5 et 12 ans
- Arrêt de la marche : 15 à 25 ans décès après 50 ans (atteinte cardiaque rare)
- Hypertrophie des mollets
- Hyper lordose lombaire
- Atteinte des ceintures : scapula alata , signe de Gowers
- Le tissu musculaire est remplacé par du tissu adipeux puis fibreux

## 2) DMP des ceintures de l'adulte: forme de l'île de la réunion

- s'exprime chez l'adolescent ou l'adulte jeune
- Se voit surtout à l'île de la réunion : consanguinité élevée
- Absence d'une enzyme calpaine 3 qui est une protéase au niveau du cytoplasme du myocyte
- Mutation du gène au niveau du chromosome 15q 12 qui dirige la synthèse de la calpaine 3.

# DMP FSH DE L.D



© Dung Vo Trung



Sans FSH : entre 11 et 150 répétitions



Avec FSH : entre 1 et 10 répétitions



*La région D4Z4 est constituée de nombreuses répétitions d'un fragment d'ADN : entre 11 à 100 répétitions chez les individus sains.*

*Dans la FSH, le nombre de répétitions de la région D4Z4 est diminué : entre 1 et 10 répétitions chez les personnes atteintes de myopathie FSH. Plusieurs gènes situés en amont de la région D4Z4 seraient surexprimés dans la FSH.*

*Cette dérégulation génétique pourrait jouer un rôle dans la genèse de la maladie. Les trois gènes les plus proches de D4Z4 sont particulièrement étudiés : ANT1, FRG1 et FRG2.*

Deux sous-types génétiques de FSH ont été identifiés :

- la forme classique (FSH1), associée à la contraction pathogène des unités répétées D4Z4 dans la région 4qA d'un chromosome 4, et
  
- la forme FSH2, associée à des mutations du gène SMCHD1 (18p11.32).





- Clavicules obliques en bas et en dehors, épaules tombantes

## DMP FSH DE L.D

- CK augmentation modérée et inconstante
- EMG myogène
- Biopsie musculaire : processus dystrophique

Le traitement de la FSH est symptomatique, et vise à prévenir les raideurs et douleurs articulaires par mobilisation passive et administration d'antalgiques.

- cas sévères, une suppléance ventilatoire peut être nécessaire.
- Un traitement chirurgical consiste à fixer l'omoplate, ce qui peut améliorer l'amplitude de mouvement des bras.

Le pronostic dépend de l'étendue de la perte de la capacité fonctionnelle, mais l'espérance de vie n'est pas réduite, sauf dans de rares cas où les fonctions respiratoires sont affectées.

# TRAITEMENT des DMP

1) *Kinésithérapie passive*: l'active est déconseillée lutter contre les rétractions musculo-tendineuses et donc éviter les déformations orthopédiques

Fibrose musculaire: bains chauds 38° pour une meilleure irrigation sanguine musculaire

2) *thérapie génique* :réparer le défaut génétique ; la souris mdx ressemble à la maladie de Duchenne: la thérapie génique réussit chez cette souris et on a une synthèse de dystrophine pendant 6 mois le problème chez l' humain est que cette dystrophine est considérée comme un un antigène et par conséquent entraine la formation d'AC anti-dystrophine

- 3) *Greffes de myoblastes* : il faut injecter des myoblastes à plusieurs endroits . C'est une thérapie cellulaire

Une prise en charge pluridisciplinaire est essentielle.

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

## Enfin un médicament de la DMD

L'ataluren (PTC124) Translarna, 40 mg/kg

est une molécule qui permet à la machinerie cellulaire de passer outre les codons stop prématurés des gènes (translecture), pour fabriquer la protéine fonctionnelle correspondante.

Les garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ayant une mutation entraînant un codon stop prématuré, âgés entre 7 et 16 ans, n'ayant jamais reçu d'ataluren et traités par des glucocorticoïdes depuis au moins 6 mois à la date de début de traitement de l'essai

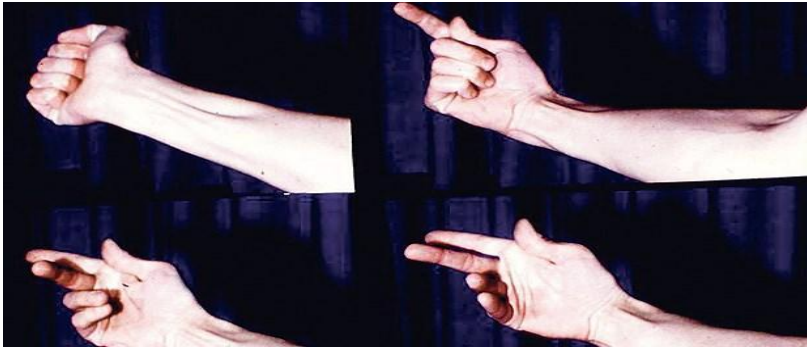
# MYOTONIES

Lenteur anormale à la décontraction musculaire , au cours du mouvement volontaire.

Recherche de la contractilité idiomusculaire par un marteau à réflexe :décontraction lente et retardée

Examen électrique : salves (rafales)myotoniques

Après contraction maximale on note une lenteur  
à la décontraction



## I. Dystrophie myotonique de STEINERT



- Transmission autosomale dominante 19q 13 due à la répétition exagérée ( 50 à 3000 fois au lieu de 5 à 37 fois ) d'un triplet CTG dans le gène DMPK codant la myotonine protéine kinase protéine impliquée dans le transfert d'énergie dans la cellule.
- Début 20 25 ans
- Maladie musculaire et systémique : cataracte , troubles endocriniens , surtout de l'axe gonadotrope avec stérilité par atrophie ovarienne ou testiculaire
- Calvitie
- Troubles des phanères: chute des poils , sécheresse de la peau , ongles cassants
- Troubles cardiaques: BAV et FA (crainte d'un arrêt cardiaque)
- Déficit et atrophie des muscles de la face et du cou : orbiculaires des paupières , masséters et S.C.M
- Aux membres l'atteinte est distale : loges antéro-externes , avant-bras et muscles de la main.
- FORME NEONATALE: hypotonie musculaire avec faible développement musculaire , troubles respiratoires et cardiaques; faire l'examen des deux parents
- Chercher une luxation de la hanche

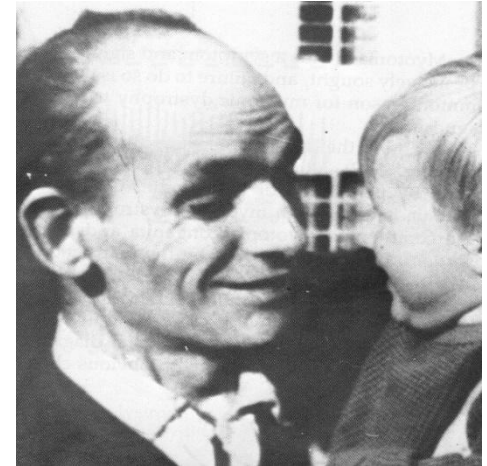
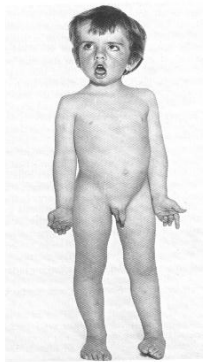


# Myotonie congénitale

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

# Maladie de Steinert

Myotonie  
congénitale



## II. MYOTONIE CONGENITALE DE THOMSEN

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

## Myotonie congénitale de Thomsen (suite)

- Traitements: les antiépileptiques stabilisent les potentiels de membrane
- \*carbamazepine
- phénytoïne