

Enseignement complémentaire optionnel

Maladies neuro-musculaires

Notion d'unité motrice

**Classification des maladies neuromusculaires
génétiques**

Les principales formes cliniques de l'enfant

Dr Ch. RICHELME

Fédération des maladies neuro-musculaires

Groupe hospitalier Archet

U.N.S.A. UFR médecine – CHU de NICE

Une nouvelle spécialité : La myologie



Guillaume Duchenne de Boulogne
(Boulogne-sur-Mer, 1806 - Paris, 1875)

Depuis, grâce aux progrès de la génétique

- Meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies neuro-musc
- Développement des possibilités de diagnostic prénatal
- 2006 Début des essais thérapeutiques chez l'homme

Mais aussi

- Développement des techniques de diagnostic
- Amélioration de la prise en charge thérapeutique symptomatique

Définition et rappels généraux

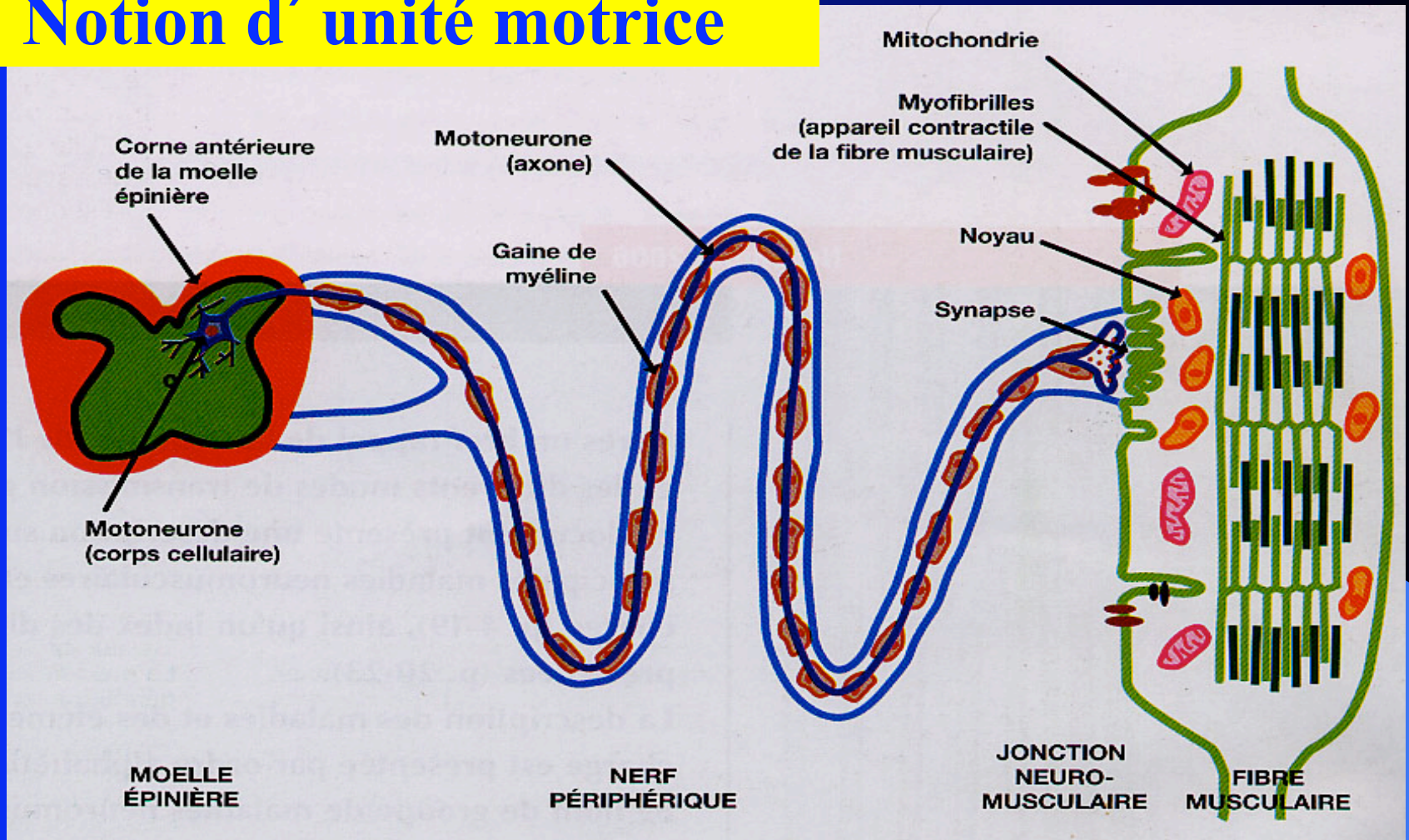
- Le terme de maladies neuro-musculaires regroupe des affections congénitales et acquises touchant les muscles et le système nerveux périphérique (notion d'unité motrice).
- Le nombre sans cesse croissant de ces maladies nécessite une démarche diagnostique rigoureuse qui est centrée sur l'étude du muscle
- Maladies caractérisées par un déficit de la force musculaire dont la symptomatologie est variée selon l'âge de début, l'évolutivité et la topographie des muscles atteints.
- L'absence actuelle de thérapeutique curative rend indispensable une prise en charge symptomatique précoce et pluridisciplinaire.

Maladies neuro-musculaires

Actualités

- **Développement des techniques de diagnostic :** immunohistochimie, biochimie, génétique,...
- **Progrès de la génétique**
 - Meilleure connaissance de la physiopathologie des maladies
 - Développement des possibilités de diagnostic prénatal
- **Progrès thérapeutiques**
 - Généralisation et développement de la prise en charge précoce
 - Protocoles médicamenteux
 - Développement des techniques de thérapie génique ou cellulaires (début des essais sur l'homme).

Notion d'unité motrice



Les motoneurones alpha innervent les fibres musculaires squelettiques. À leur arrivée dans le muscle, leurs axones se ramifient pour établir des contacts synaptiques (plaques motrices) avec plusieurs fibres musculaires. Chaque fibre musculaire n'est innervée que par un seul motoneurone. **L'ensemble constitue une unité motrice. L'unité motrice est le plus petit élément contractile que le système nerveux peut mettre en jeu.**⁵

Classification

Basée sur la notion d'unité motrice

- Les amyotrophies spinales infantiles
- La maladie de Charcot Marie et autre NSMH
- Les maladies de la jonction neuro-musculaire
 - La myasthénie auto-immune
 - Les syndromes paranéoplasiques
- Les maladies musculaires primitives
 - Les dystrophies musculaires progressives
 - Les dystrophies musculaires congénitales
 - Les myopathies congénitales
 - Les myopathies métaboliques
 - Les myopathies inflammatoires
 - Les myopathies dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire

Atteintes primitives de la fibre musculaire

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 dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire	(syndromes myotoniques, paralysies périodiques)

Signes cliniques d'appel chez l'enfant

- Hypotonie musculaire ou déficit moteur
- Troubles de la marche initiaux ou tardifs
- Déformations squelettiques
 - Pieds bots, scoliose, arthrogripose, luxation de hanche
- Infections respiratoires récidivantes
- Intolérance ou douleurs musculaires à l'effort
- Atteinte des nerfs craniens

Hypotonie du Nourrisson



Déficit de la ceinture pelvienne

Manœuvre de Gowers



Déformations squelettiques

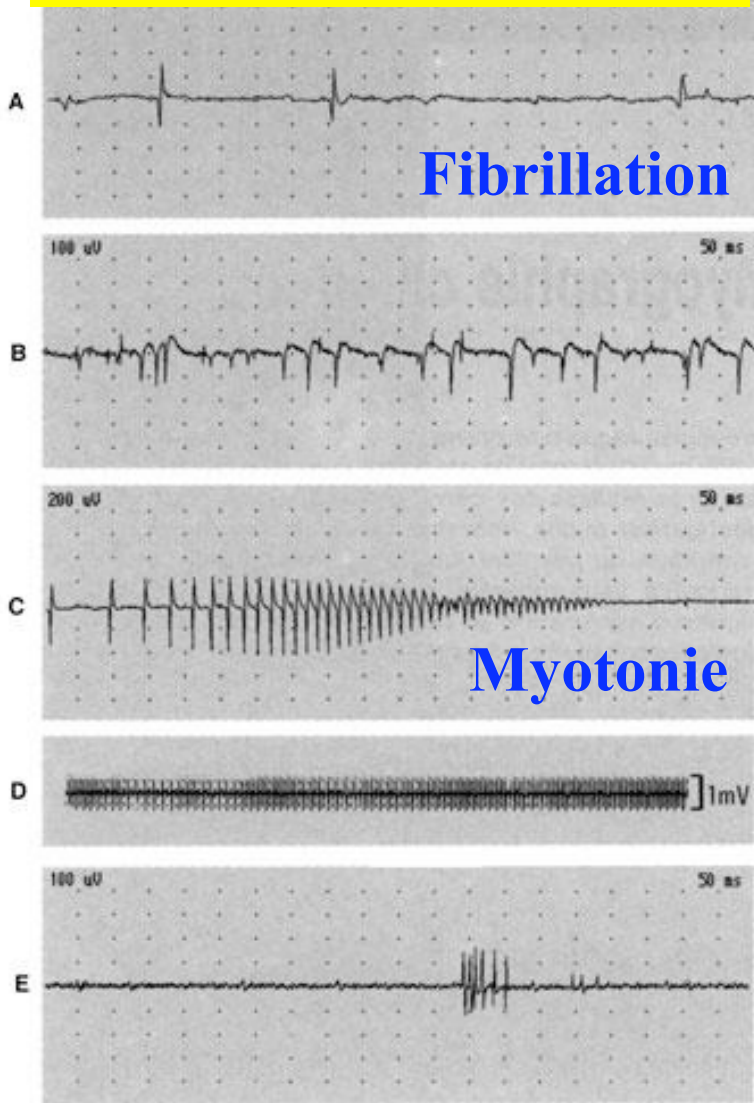


Démarche diagnostique

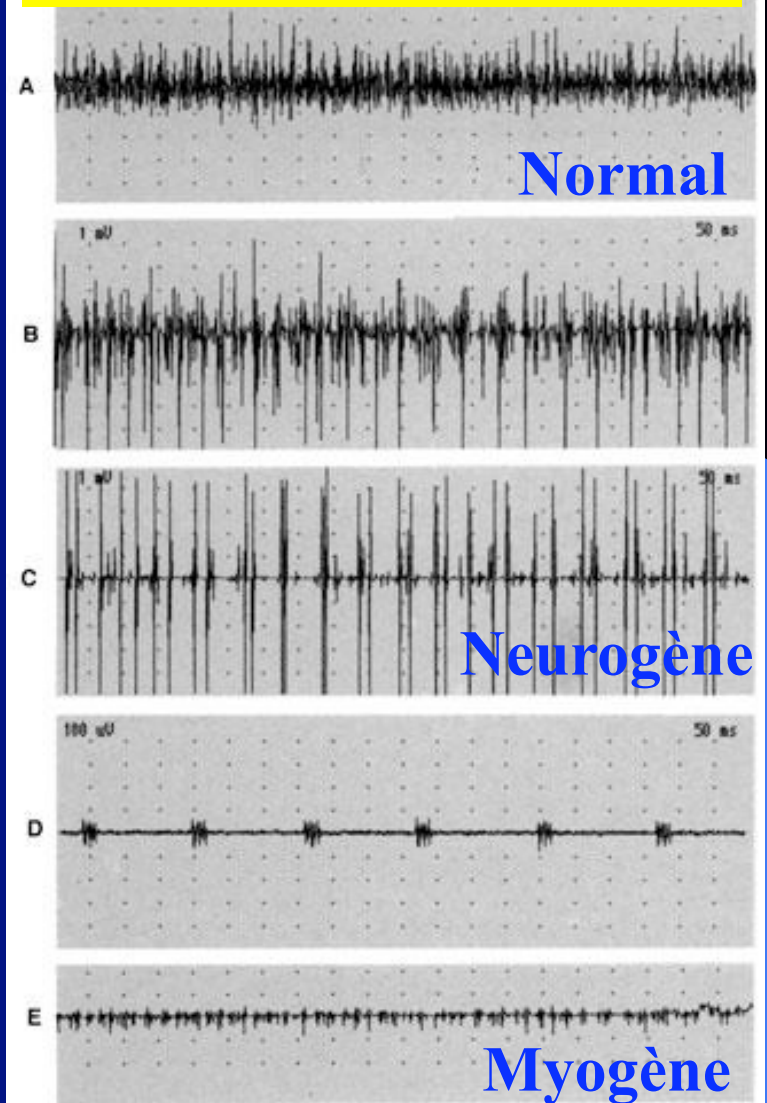
- **Dosage plasmatiques des enzymes musculaires**
- **Explorations électrophysiologiques**
EMG, Mesures des VCN motrices et sensitives
- **Imagerie musculaire** : IRM ou tomodensitométrie
- **Biopsies musculaires ou nerveuses**
Histologie, immuno-histo-chimie, biochimie,
- **Explorations génétiques sanguines ou musculaires**
Biologie moléculaire (délétions, mutations)

Explorations neurophysiologiques

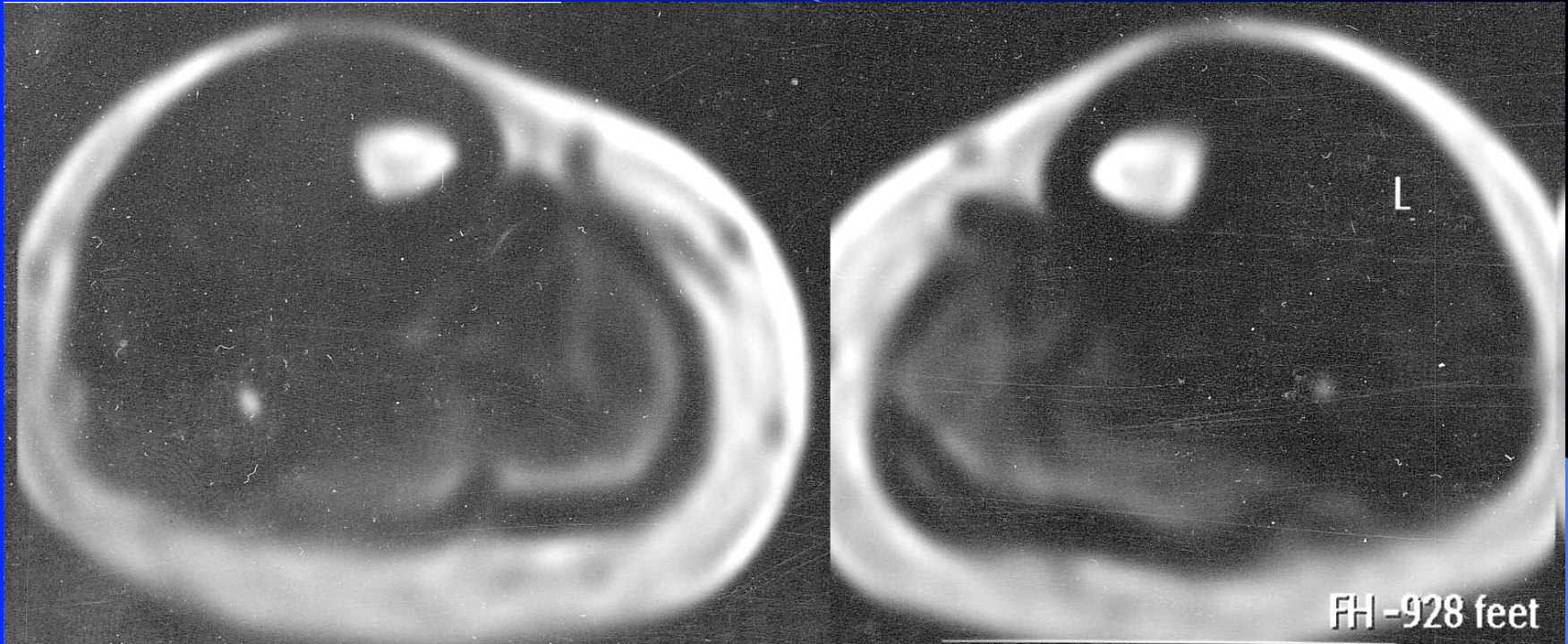
Activité spontanée



Activité volontaire



Imagerie musculaire



IRM ou tomodensitométrie musculaire :
Examen d'orientation non agressif
Précise la topographie de l'atteinte musculaire

Biopsies musculaires et nerveuses

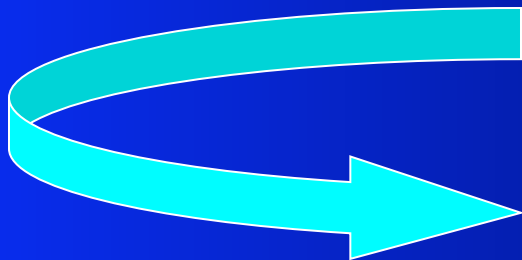
Examen de référence

Analyse histologique : précise le type d'atteinte musculaire

Analyse immuno-histo-chimique : affirme le déficit protéique, identifie les réactions inflammatoires

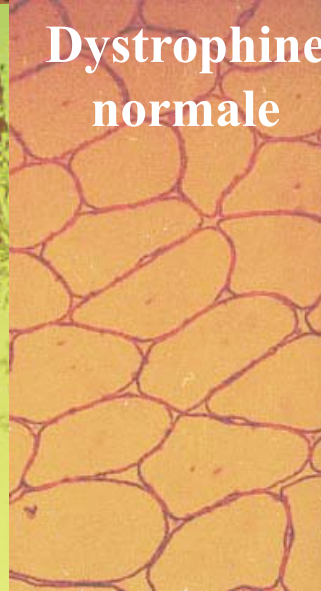
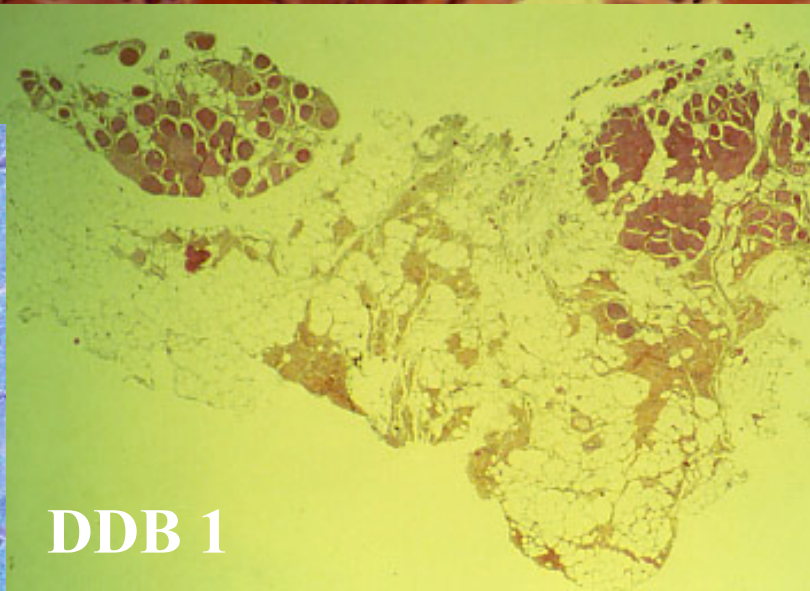
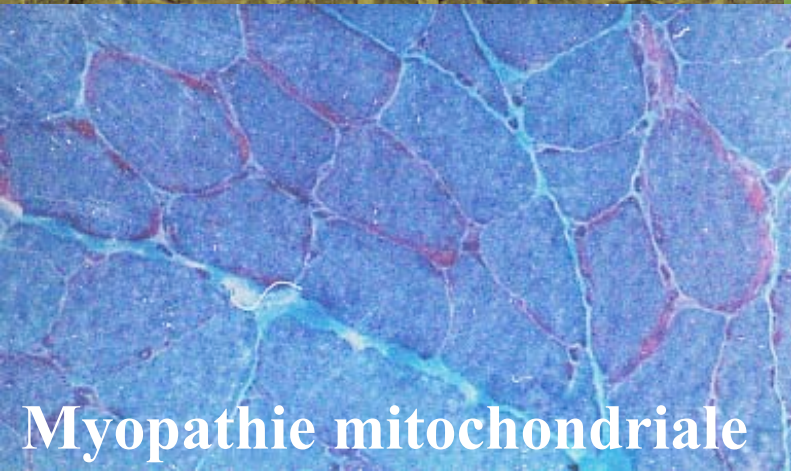
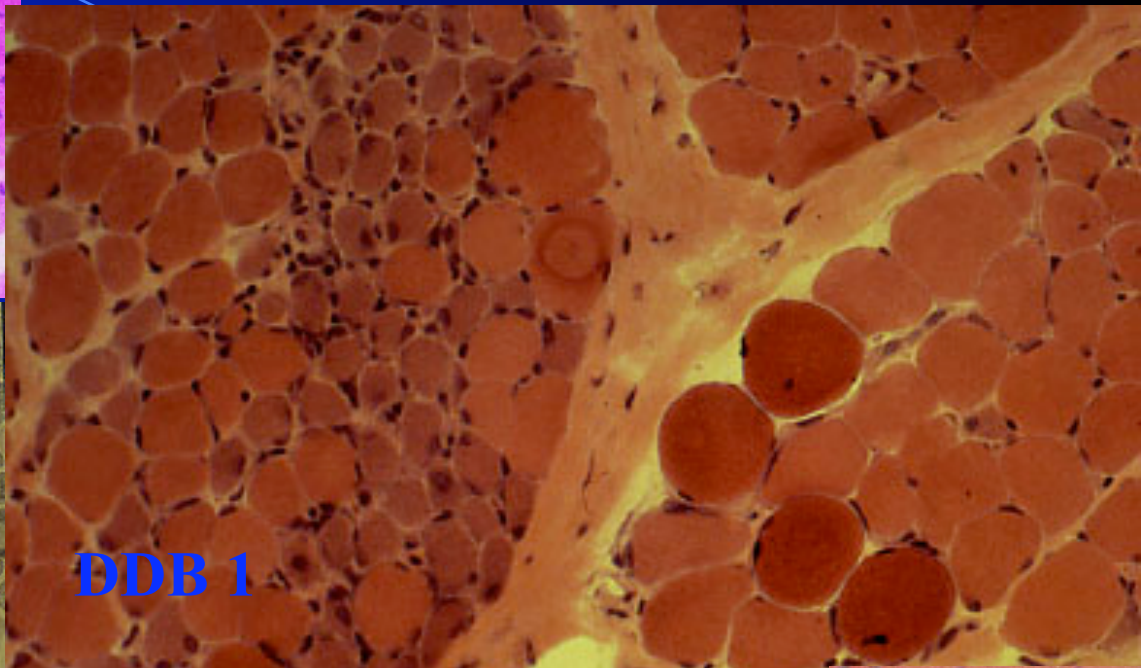
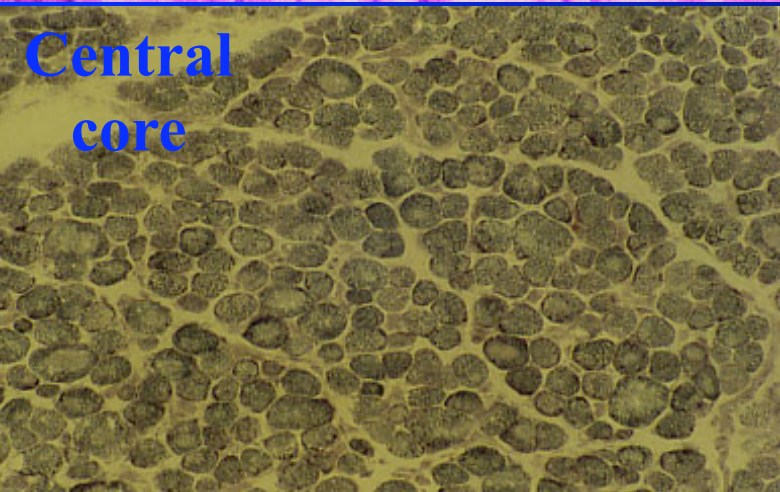
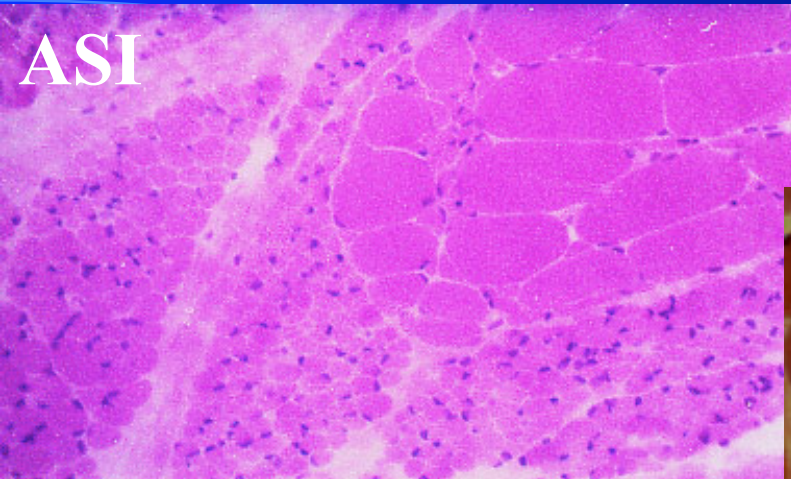
Analyse biochimique : confirme et quantifie le déficit protéique

Microscopie électronique : met en évidence les altérations structurales de la fibre musculaire

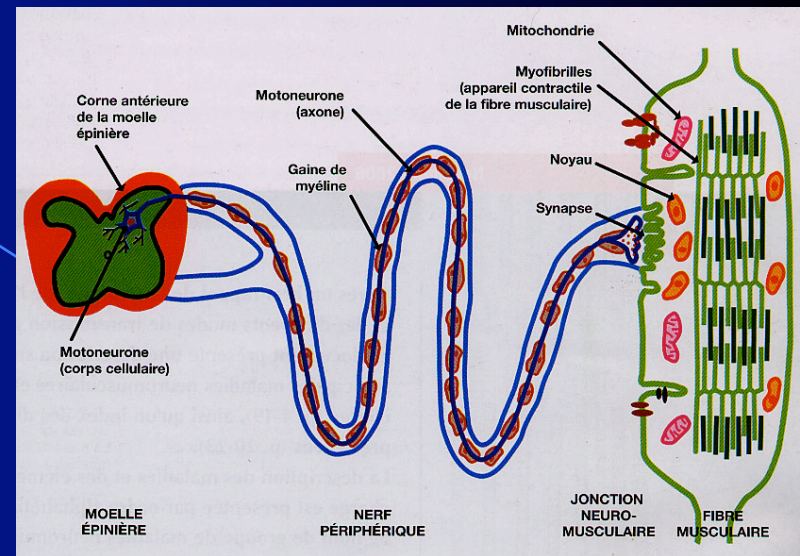


Laboratoires spécialisés

BIOPSIES MUSCULAIRES

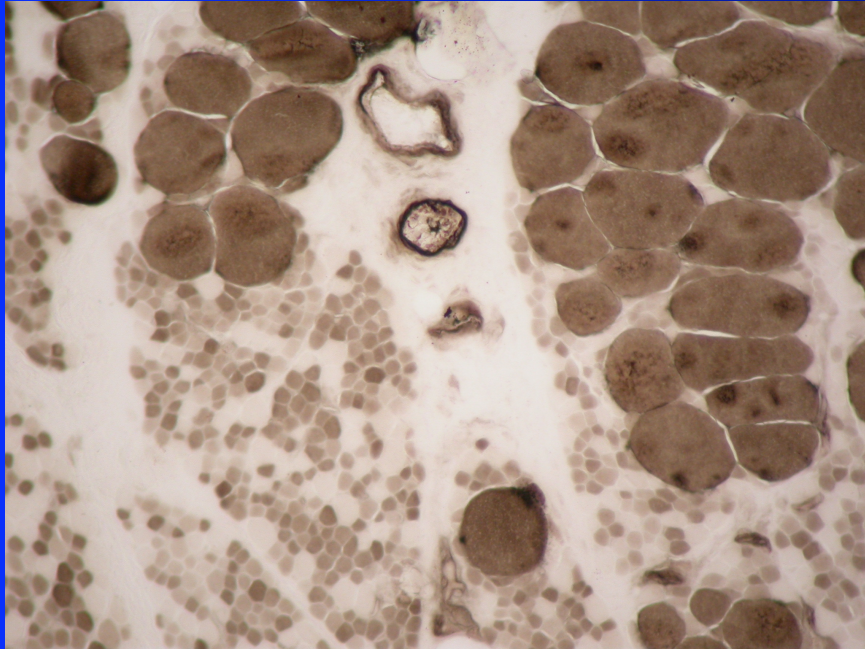


Principaux tableaux cliniques

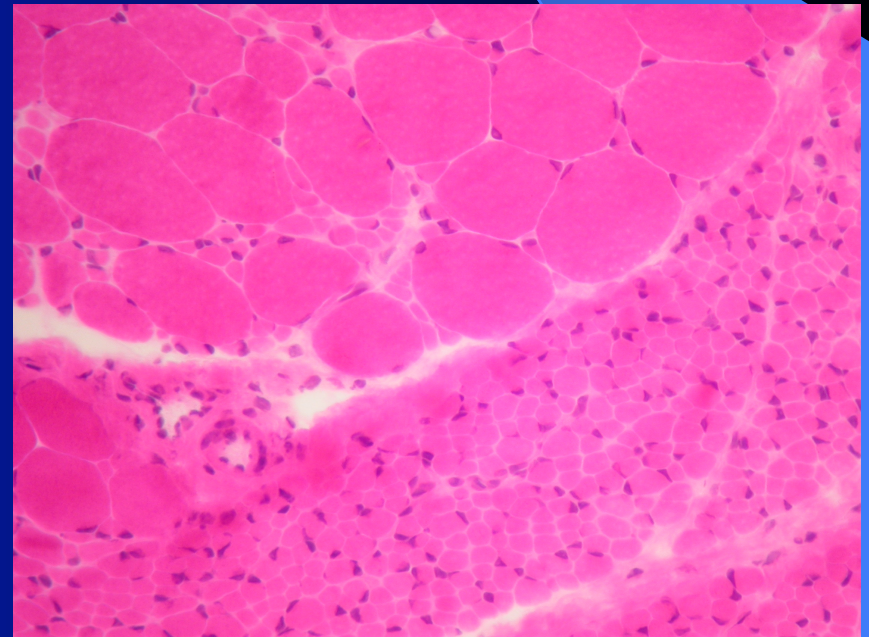


- Les maladies du motoneurone : ASI
- Les neuropathies sensitivo-motrices héréditaires
- La jonction neuromusculaire
- Les atteintes primitives du muscle

Les maladies du motoneurone



Les Amyotrophies Spinales Infantiles



Définition et classification

Maladies neuro-musculaires héréditaires de l'enfant ou de l'adolescent caractérisée par :

- Atteinte motrice périphérique progressive et évolutive à type d'hypotonie et de déficit musculaire en général symétrique affectant le tronc les muscles respiratoires et les membres (proximal > distal).
- La dégénérescence du motoneurone au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral et du thalamus.
- Génétiquement, une anomalie du gène SMN situé sur le bras long du chromosome V et une transmission AR

Classification

Classification du consortium international SMA (1991)

Type	I et I bis (sévère)	II (intermédiaire)	III (tardive)
Age de Début	0 – 6 mois	< 18 mois	> 18 mois
Acquisitions	Tenue de tête +/- Tenue assise -	Tenue assise + Marche -	Marche -
Age De Décès	< 2 ans	> 2 ans	Adulte

Symptomatologie clinique (1)

Type I et I bis : maladie de Werdnig Hoffman

Hypotonie constante généralisée symétrique se traduisant par une hyperlaxité ligamentaire « floppy baby »

Faiblesse musculaire avec réduction des mouvements spontanés et/ou régression du développement moteur du nourrisson

- Atteinte des membres débutant aux ceintures pelvienne; évolutive, à type de tétraplégie flasque (grenouille)
- Atteinte précoce des muscles intercostaux abdominaux et spinaux. Épargne relative du diaphragme, respiration paradoxale.
- Atteinte de la tête et du cou
- Atteinte faciale : amimie, difficultés de succion
- Fasciculations musculaires témoins de la dénervation

Amyotrophie : importante, réduit les réserves en glycogène

Fatigabilité : risque de décompensation respiratoire brutale

Rétractions : très précoces, elles aggravent le tableau clinique¹

Symptomatologie clinique (2)

Type I et I Bis (WH) : Conséquences et complications

- Déformations des membres et du rachis, scoliose paralytique
- Troubles de la croissance squelettique
- Insuffisance respiratoire restrictive et retentissement sur la croissance pulmonaire
- Troubles nutritionnels (Tr déglutition, RGO, dilatation gastrique, tr du transit)
- Troubles neurovégétatifs dans les formes avec atteintes du TC (rythme cardiaque, tr vasomoteurs, thermorégulation,....
- Troubles endocriniens (puberté précoce), sphinctériens (rétention ou incontinence)

Symptomatologie clinique (3)

ASI : forme II intermédiaire

Débute après l'acquisition de la tenue de tête et de la position assise par une faiblesse des membres. Le déficit musculaire rapidement progressif prédomine aux ceintures et au niveau du tronc.

Pas de troubles bulbaires ni de retentissement respiratoire précoce

Évolution au niveau respiratoire (encombrement et insuffisance respiratoire restrictive) et squelettique (déformations multiples)

Complications digestives : tr du transit, vomissements et risque de déshydratation, difficultés d'alimentation, dilatation gastrique aiguë

Troubles sphinctériens : mal connus et difficiles à prendre en charge.

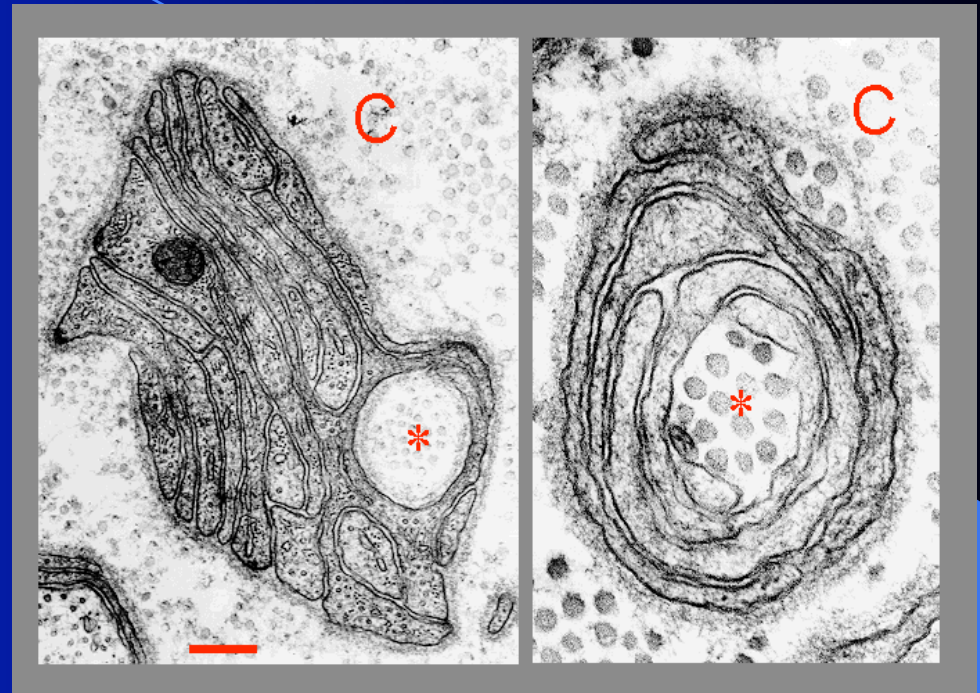
Symptomatologie clinique (4)

ASI : Forme tardives III et IV (maladie de Kukelberg et Welander)

- Amyotrophie et faiblesse musculaire lentement évolutive, symétriques prédominant aux racines des membres inférieurs
- Age de début variable : forme III enfant et adolescent, forme IV age adulte
- Tableau « pseudomyopathique » : Gowers, hyperlordose, hypertrophie des mollets
- Tremblements fréquents
- Évolution et complications identiques aux formes plus précoces mais plus rares et de moindre intensité. Perte de la marche souvent tardive

Les neuropathies périphériques

Les
neuropathies
sensitivo-
motrices
héréditaires



Les neuropathies sensitivo-motrices héréditaires

Groupe d'affections hétérogènes responsables d'une atteinte des nerfs périphériques de physiopathologie variable.

Deux grandes catégories : formes myeliniques et les formes axonales

Affections d'origine génétique de transmission variable. AD, AR, liées à l'X. Localisations génétiques multiples

La forme classique : autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy type 1 ou maladie de Charcot Marie Tooth

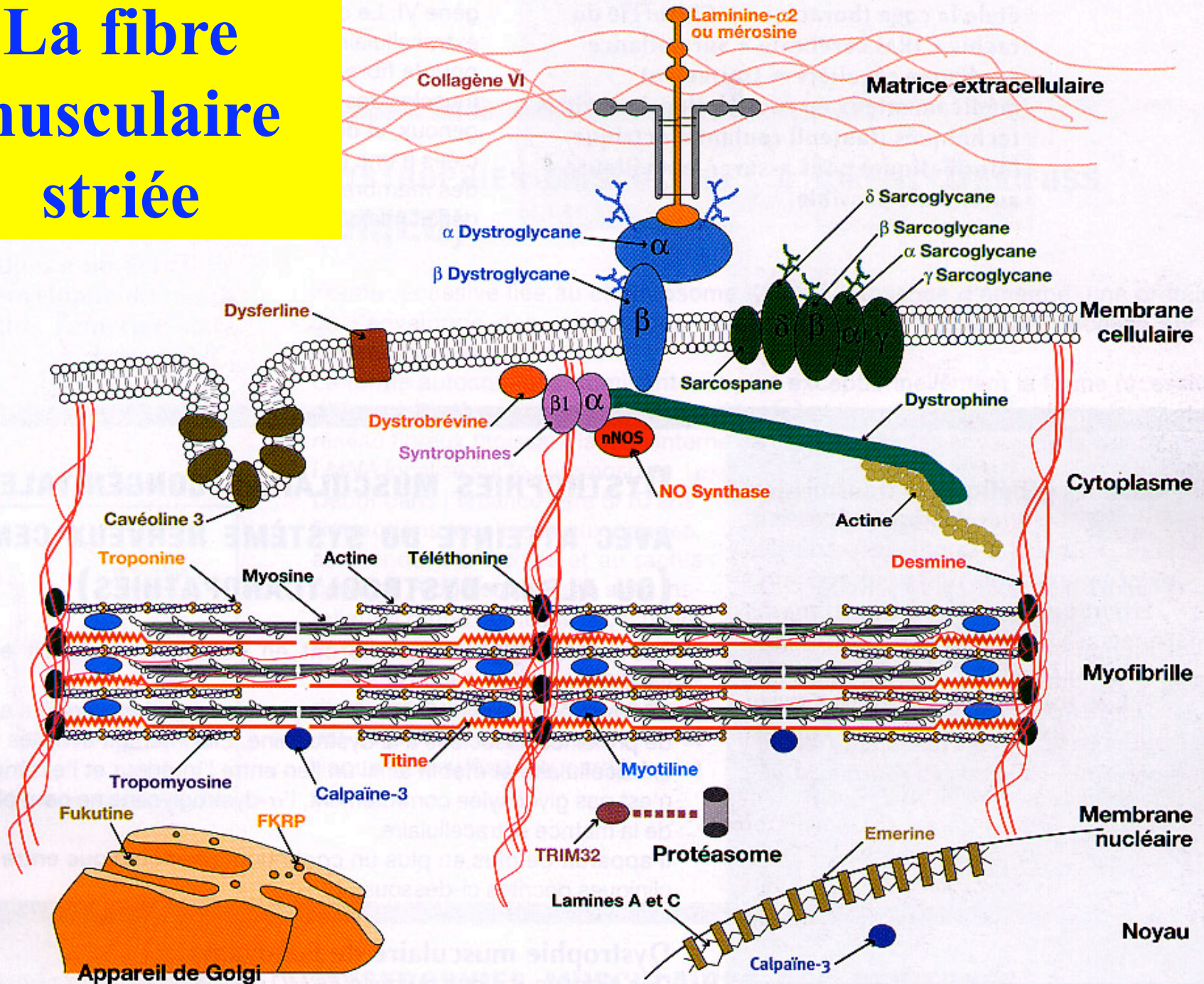
Maladie de Charcot Marie Tooth

HMSN type 1 : autosomal dominantly inherited hypertrophic neuropathy

Tableau clinique :

- Suspecté dans l'enfance devant déformation des pieds +++, atrophie musculaire péronière, ou devant des troubles de la marche.
- Plus rarement chez le nourrisson devant une hypotonie
- Parfois asymptomatique de découverte systématique (évolution lente)
- Hyporéflexie ou aréflexie fréquente et précoce
- Possibilité de faiblesse et de déformations tardives au niveau des mains et de signes discrets de dénervation (tremblements)
- Diminution des VCN motrices de part la démyélinisation
- Confirmation génétique : duplication de la région 17p11.2-12 ou mutation dans le gène PMP 22 de la myéline

La fibre musculaire striée



Les principales dystrophies musculaires de l'enfant

- Les dystrophies musculaires congénitales

 - Sans atteinte du SNC

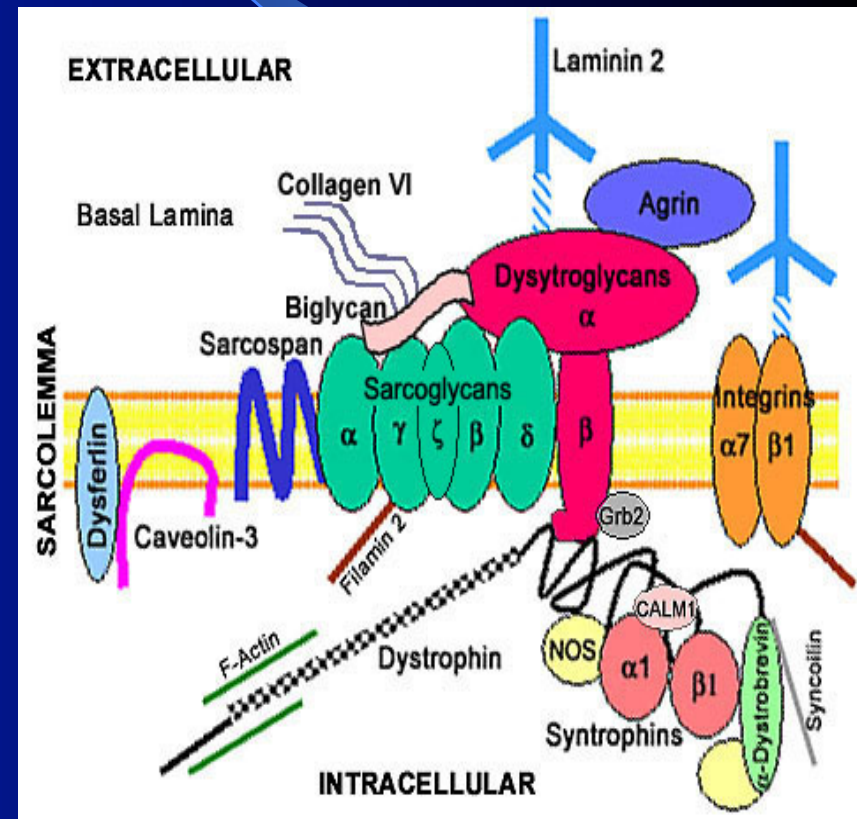
 - Avec atteinte du SNC

- Les dystrophies musculaires progressives

 - Topographie proximale (ceintures)

 - Topographie distale

- Les dystrophies myotoniques



Les dystrophies musculaires

Le terme de dystrophie musculaire a été définie en 1891 par ERB et se caractérise par l'association de phénomènes de nécrose tissulaire à des mécanismes de régénération cellulaire.

- Inégalité de calibre des fibres
- Fragmentation des fibres
- Centralisation nucléaire
- Infiltration macrophagique

Au fil du temps, on note un épuisement des phénomènes de régénération qui ne peuvent plus compenser les phénomènes de nécrose avec une infiltration conjonctivo-graisseuse progressive du tissu musculaire.

Signes cliniques

Déficit de la force musculaire symétrique prédominant au niveau :

- Atteinte des muscles des ceintures dans 80% des cas
- Atteinte des muscles faciaux scapulo huméraux dans 15% des cas
- Atteinte distale des membres 1 à 2% des cas

Crampes et douleurs musculaires volontiers provoquées par l'effort

Rétractions musculo-tendineuses

Cardiomyopathies hypertrophique ou dilatée

Insuffisance respiratoire restrictive

Les dystrophies musculaires congénitales (1)

Groupe hétérogène se caractérisant par un début précoce, une évolution souvent sévère et un pattern dystrophique. La transmission est en règle autosomique récessive. Deux grandes catégories selon l'existence ou non d'une atteinte associée du SNC.

DMC sans atteinte du SNC : Niveau intellectuel normal

- Forme habituelle souvent secondaire à un déficit en sélénoprotéines caractérisée par des déformations squelettiques et des rétractions précoces des troubles de la déglutition et une insuffisance respiratoire
- Forme d'Ullrich ou « rigid spine syndrome » : début plus tardif et déficit musculaire moins important. Enraidissement musculature péri rachidienne +++

Les dystrophies musculaires congénitales (2)

DMC avec atteinte du SNC : retard psycho-moteur

- **Forme avec leucodystrophie**

- Type I a : déficit en Mérosine →

- Type I b : autres formes

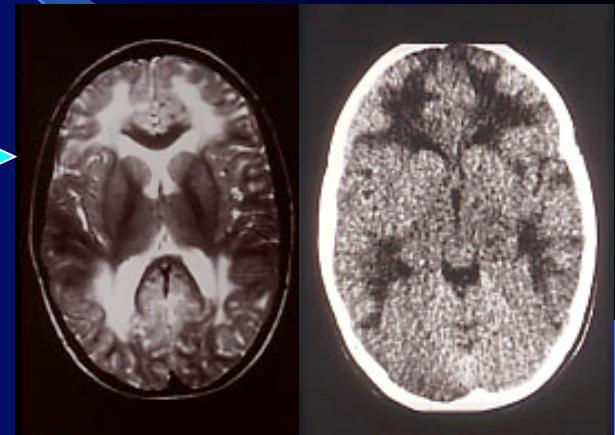
- **Forme avec malformation du SNC**

- Atteinte musculaire prédominante : maladie de Fukuyama

- Atteinte cérébrale prédominante :

- Syndrome de Walker Warburg

- Syndrome muscle œil cerveau



Les dystrophies musculaires liées à l' X

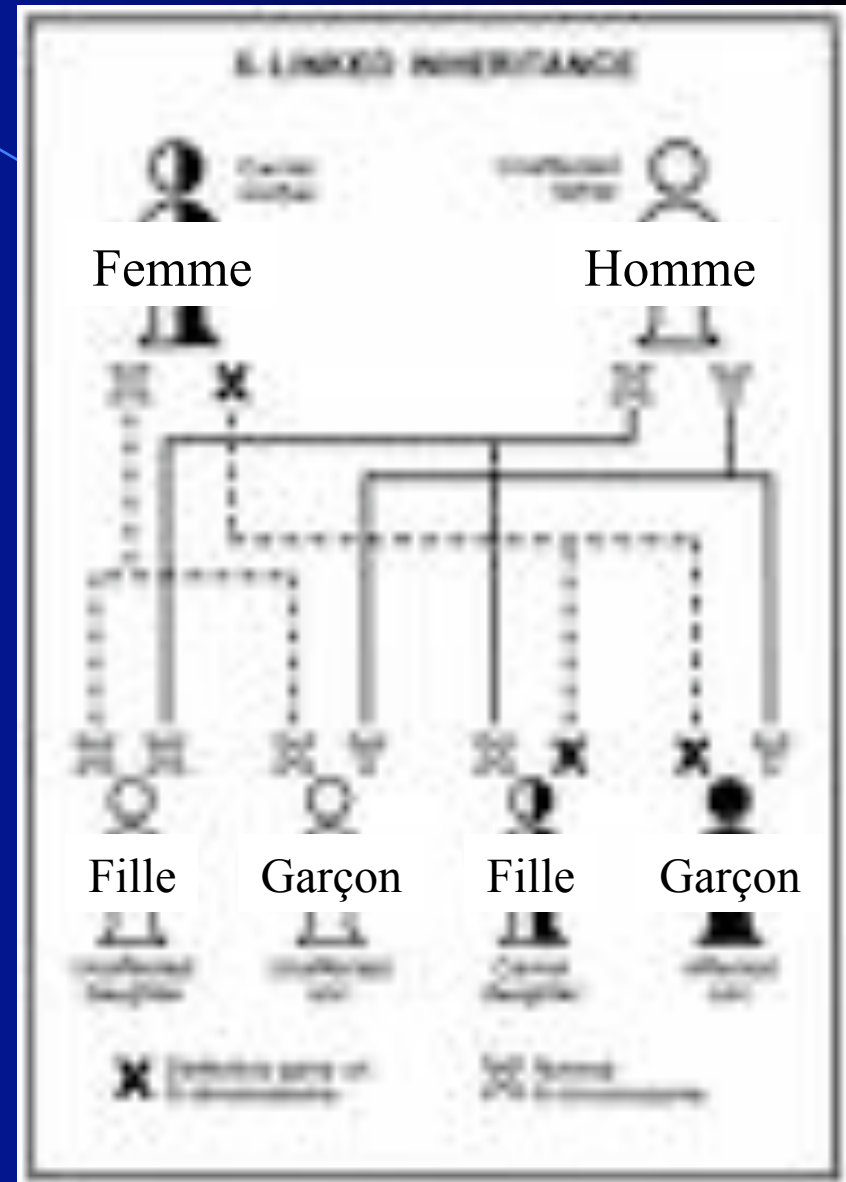
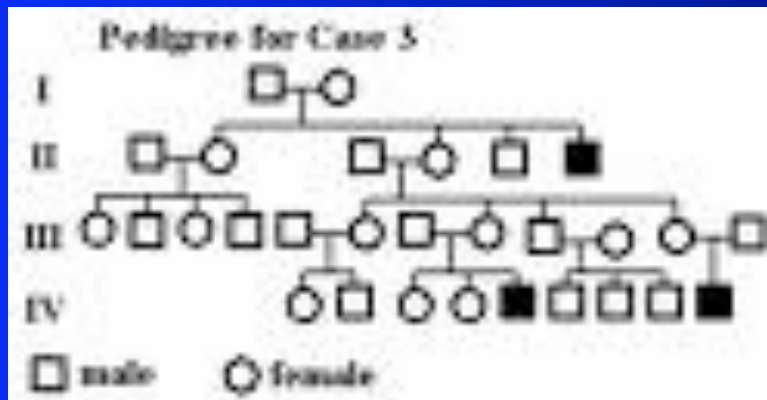
Duchenne Becker



Les dystrophies musculaires liées à l' X

- Maladies connues depuis 1868 pour la forme à évolution rapide (Duchenne de Boulogne) et 1955 pour la forme à évolution lente (Becker). Identification du gène (gène DYS) en 1986 et de la protéine codée par ce gène DYS : la dystrophine en 1987.
- Transmission sur le mode récessif lié à l' X
- Pathologies fréquentes : 1 garçon atteint pour 3500 naissances. Son incidence est de 169/million d'habitants en France.
- Caractérisée par la dégénérescence de la fibre musculaire striée aboutissant à une atrophie progressive de la plupart des muscles dont la conséquence est un handicap moteur variable selon la forme en cause et le stade d'évolution.

Transmission des dystrophies musculaires liées à l' X



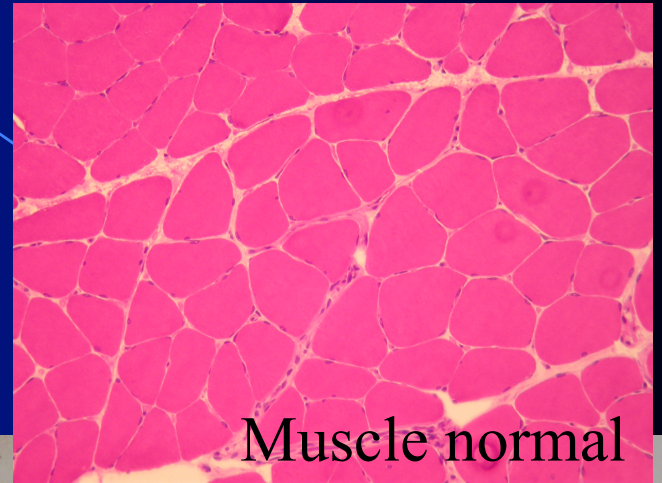
Dystrophie musculaire de DUCHENNE

- **Faiblesse musculaire** d'aggravation progressive qui prédomine aux ceintures responsable de **troubles de la marche, chutes fréquentes et difficultés à se relever du sol.**
- **Hypertrophie des mollets et atrophie d'autres muscles .**
- **Rétractions musculaires** et enraidissement articulaires
- **Scoliose** souvent grave se développant, parfois avant, mais le plus souvent après la perte de la marche.
- **Atteinte restrictive de la fonction respiratoire et altération fréquente de la fonction cardiaque** (cardiomyopathie, trouble de la conduction, du rythme).
- **Retard intellectuel** ou difficultés cognitives fréquentes.

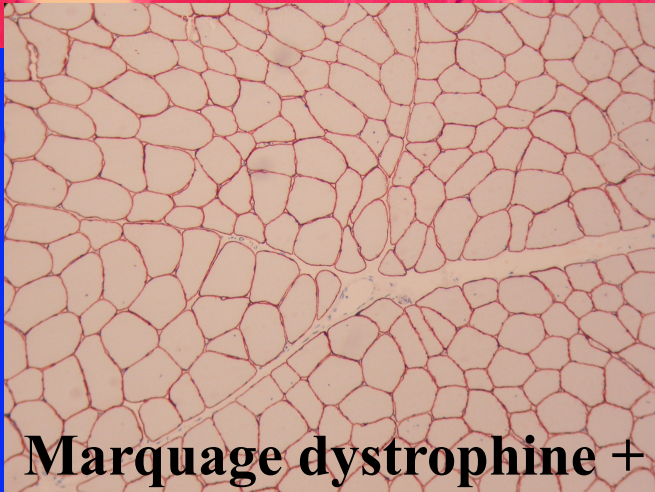
Dystrophie musculaire de DUCHENNE



Dystrophie de Duchenne



Muscle normal



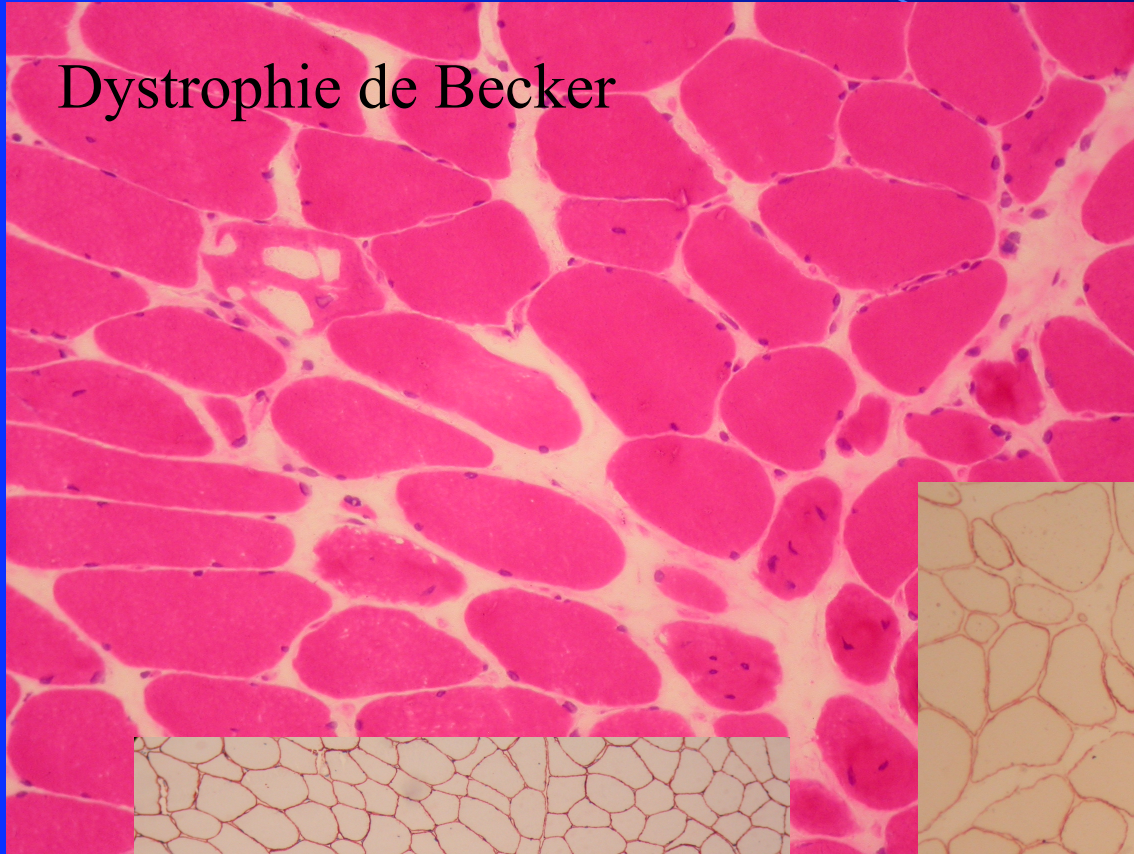
Marquage dystrophine +



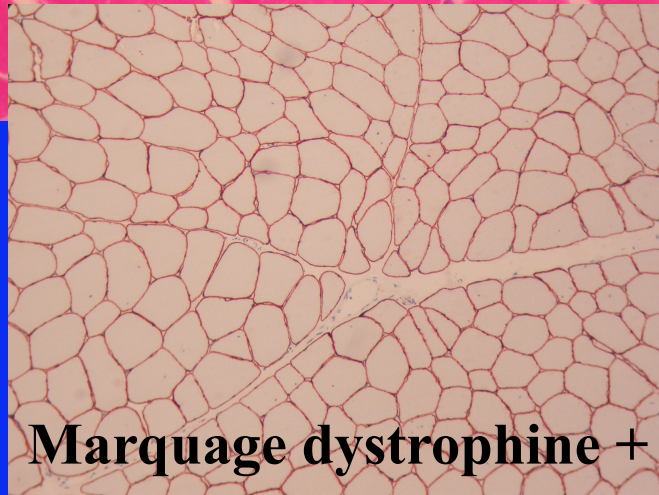
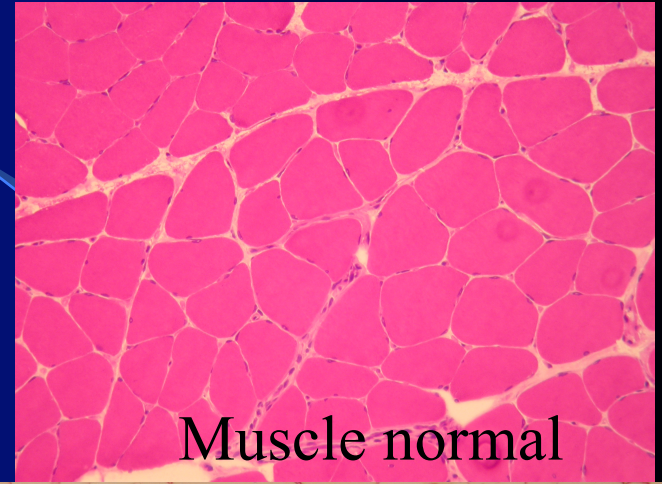
DMD : Marquage Dystrophine négatif

Dystrophie musculaire de BECKER

Dystrophie de Becker



Muscle normal



Marquage dystrophine +

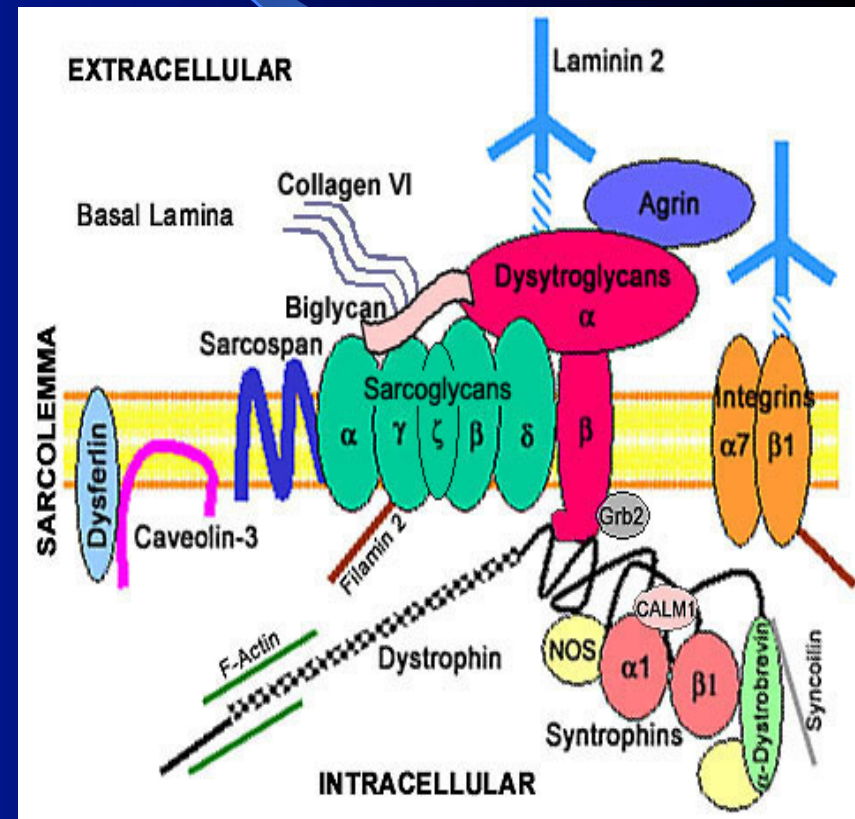


DMB : Marquage Dystrophine irrégulier

Les autres dystrophies musculaires progressives

Liées à une atteinte des autres protéines du complexe membranaire

- Sarcoglycanopathies
- Dystroglycanopathies
- Déficit en dysferline
- Déficit en Cavéoline
-



Les dystrophies myotoniques

Définition électrophysiologique liée à l'existence d'une lenteur ou un retard à la décontraction musculaire, la myotonie est le symptôme principal des dystrophies myotoniques. Indolore, c'est un phénomène majoré par le froid et la fatigue et atténué par la répétition du mouvement.

Dystrophie myotonique de Steinert :

- Maladie multisystémique associant une myotonie, une dystrophie musculaire progressive et des atteintes extra-musculaires (SNC, cœur, œil,...)
- Transmission autosomique dominante avec aggravation transgénérationnelle liée à la répétition d'un triplet en 19q13.3.

Dystrophie myotonique de Steinert



*Mettre
des
photos
de
Coralie
et de sa
mère*

Dystrophie myotonique de Steinert

Forme classique, atteinte clinique :

- Atteinte musculaire squelettique : myotonie avec faciès caractéristique, atteinte de la phonation et de la déglutition. Sur le plan musculaire déficit périphérique modéré, atteinte fréquente des SCM
 - Atteinte respiratoire
 - Atteinte cardiaque : troubles du rythme B de Branche, allongement du PR, mort subite
 - Atteinte oculaire : cataracte postérieure
 - Atteinte du SNC : déficit cognitif, dépression
 - Atteinte de la musculature lisse
- **Forme congénitale** : tableau de myopathie congénitale grave (souvent parent ignorant de leur maladie)

CONCLUSIONS

Maladie neuromusculaire = atteinte de l'unité motrice

Majorité des maladies neuromusculaires de l'enfant sont congénitales en rapport avec une anomalie génétique spécifique

Signes cliniques parfois trompeurs

Importance d'une démarche diagnostique rigoureuse guidée par la clinique

Le diagnostic précis permet un conseil génétique et un diagnostic anténatal fiable

