

LES MALADIES NEURO-MUSCULAIRES GÉNÉTIQUES :

UN DOMAINE EN PLEINE ÉVOLUTION

Depuis 1985, on assiste à une véritable explosion concernant les maladies génétiques neuro-musculaires, en particulier les myopathies.

Il ne s'agit pas de maladies très fréquentes, mais elles sont devenues célèbres auprès du public grâce au Téléthon et au Généthon.

L'émission de télévision Téléthon a permis en effet de recueillir des fonds importants, qui ont servi à créer un laboratoire de recherches, le Généthon.

Ce laboratoire fonctionne également avec l'aide de l'Association française contre les myopathies et le CEPH (Centre d'étude du polymorphisme humain).

Grâce à ce nouveau laboratoire, la France est bien placée dans la course à l'un des grands paris scientifiques de cette fin de siècle, le déchiffrement du patrimoine génétique humain.

En effet, l'objectif du Généthon est de découvrir l'organisation de l'ADN, c'est-à-dire de nommer (dans l'ordre) les centaines de milliers de gènes qui constituent ce patrimoine.

La conséquence de ces découvertes est un meilleur conseil génétique, en particulier pour les maladies neuro-musculaires.

Le diagnostic prénatal est devenu fiable pour la myopathie de Duchenne, les amyotrophies spinales et la maladie de Steinert.

La prochaine étape doit être la traduction thérapeutique de ces découvertes.

COMPRENDRE

Les maladies neuro-musculaires d'origine génétique sont très diverses.

On regroupe sous ce nom les maladies du système nerveux périphérique, c'est-à-dire le neurone moteur, le nerf périphérique moteur et/ou sensitif, la jonction neuromusculaire (plaque motrice) et le muscle (Physiologie du système nerveux).

Il s'agit dans la majorité des cas de maladies mono factorielles dominantes ou récessives, autosomiques ou liées au chromosome X.

Mais il existe deux autres types de maladies génétiques : les maladies à hérédité complexe (maladie multifactorielle) et les maladies mitochondriales : les mitochondries sont « les usines énergétiques » des cellules (Cellule).

LES MALADIES DES MOTONEURONES

Les motoneurones sont en quelque sorte des nerfs reliant la moelle aux muscles et transmettant ainsi les influx nerveux.

Les maladies des motoneurones sont des neuropathies héréditaires motrices (il y a une atteinte de la motricité d'origine neurogène).

C'est un ensemble de maladies dégénératives, affectant le motoneurone de la moelle ou du tronc cérébral.

- **Les amyotrophies spinales infantiles ou antérieures** font partie des maladies des motoneurones.

Il en existe 3 types : les types I et II sont les formes les plus graves.

On les regroupe sous le nom de maladie de Werdnig-Hoffman, qui a une incidence de 1 pour 25 000 naissances.

Elle touche l'enfant avant 6 mois et entraîne une amyotrophie de la ceinture pelvienne avec attitude en « batracien » ou en « poupée de chiffon » (hypotonie marquée durant la première année de vie).

Il existe une faiblesse symétrique des muscles proximaux (muscles des cuisses et des bras) et du tronc.

L'enfant peut à peine ramper et ne pourra jamais marcher. L'évolution est sévère et souvent fatale avant l'âge de 3 ans par détresse respiratoire.

Le type III est une forme d'amyotrophie à début plus tardif.

Elle débute à la fin de l'enfance ou au début de l'adolescence.

Elle se traduit par une faiblesse des muscles proximaux avec difficulté à se relever du sol et à monter les escaliers.

La progression de la maladie est beaucoup plus lente que dans les types I et II.

Le syndrome de Kennedy est une atrophie musculaire spino-bulbaire liée au chromosome X.

La maladie est très rare.

- **La sclérose latérale amyotrophique** ou maladie de Charcot appartient également à ce groupe.

Elle représente environ 1 cas pour 25 000 naissances.

C'est une maladie du sujet d'âge mûr, de plus de 50 ans.

La maladie débute par une faiblesse musculaire qui touche généralement l'un des membres.

Une fatigabilité et des crampes musculaires peuvent être au premier plan.
Les muscles atteints vont progressivement s'atrophier.
L'évolution se fait vers une aggravation progressive, et la mort survient lors de l'atteinte des muscles respiratoires.

LES NEUROPATHIES HÉRÉDITAIRES SENSITIVO-MOTRICES CHRONIQUES

Il s'agit d'un groupe de maladies héréditaires affectant les nerfs moteurs et sensitifs.

- **La maladie de Charcot Marie Tooth** est la plus connue.

La prévalence de ces deux formes est de 1 pour 2 500 naissances.

Elle débute durant l'enfance ou l'adolescence par une faiblesse et une atrophie musculaire des muscles distaux des jambes avec pied creux et une atteinte des membres supérieurs.

L'évolution est lentement progressive.

- **La myasthénie** représente l'affection principale de ce groupe.

Il s'agit d'une maladie auto-immune dont la fréquence est de 1 cas pour 25 000 naissances.

Le début peut se faire à tout moment de la vie mais le plus souvent entre 20 et 30 ans chez les femmes et entre 40 et 60 ans chez les hommes.

Cette maladie se traduit par une faiblesse musculaire brutale, transitoire et physique.

Un signe caractéristique est celui de la paupière tombante, appelé «ptose palpébrale».

Dans certains cas, il peut exister des difficultés à avaler et à parler, et une insuffisance respiratoire.

Souvent, la faiblesse musculaire des bras et des jambes est aggravée par l'activité physique.

L'évolution est variable.

Il peut exister des périodes de rémission ou d'aggravation.

Certains médicaments comme les *tranquillisants* et *somnifères* aggravent la maladie (ces médicaments sont formellement contre-indiqués dans cette maladie).

- **Les dystrophies musculaires** se traduisent par une dégénérescence progressive primitive des fibres musculaires.

- La plus connue est la dystrophie musculaire de **Duchenne de Boulogne**, que l'on appelle souvent la myopathie de Duchenne.

Son incidence est de 1 pour 3 000 naissances chez les nouveaux-nés de sexe masculin.

Cette maladie est due à l'absence totale d'une protéine indispensable dans le muscle, la dystrophine.

La maladie commence dans la petite enfance vers 2 ou 3 ans.

L'enfant a une attitude très particulière : il a le torse rejeté en arrière, une démarche dandinante, une difficulté à se relever ou à monter les escaliers, il présente une pseudo hypertrophie des mollets (augmentation de volume et consistance anormale des muscles des mollets).

L'enfant va perdre la marche vers 10 ans et tous ses muscles vont être atteints : squelettiques, respiratoires, digestifs et cardiaques.

À partir de l'adolescence, une assistance respiratoire est obligatoire.

Le décès s'observe entre 20 et 30 ans.

- La dystrophie musculaire de Becker est une maladie à début plus tardif, entre 6 et 15 ans.

Les signes de la maladie sont les mêmes que ceux de la myopathie de Duchenne de Boulogne mais la progression est beaucoup plus lente, avec possibilité de vie presque normale.

Comme la myopathie de Duchenne, cette maladie est due à une absence de dystrophine, mais seulement partielle dans ce cas-là.

- **Les myopathies** proprement dites sont des anomalies, dont on distingue deux grands types.

Il y a les anomalies de structure des fibres musculaires (myopathie congénitale) et les anomalies du métabolisme énergétique cellulaire (myopathie mitochondriale).

- Les myopathies congénitales débutent souvent dans les premières années de la vie.

Elles se traduisent par une faiblesse et une gracilité musculaires.

La plupart des myopathies ne sont pas évolutives mais le déficit est plus ou moins sévère. Il existe une forme sévère : la myopathie myotubulaire qui est souvent fatale dans les premières semaines de vie.

- Les myopathies mitochondriales sont des maladies à début néonatal sévères (avec hypotonie globale et entraînant un décès précoce), bénignes (régressives) et il existe des formes uniquement localisées au cœur, c'est-à-dire des cardiomyopathies néonatales.

LE TROISIÈME GROUPE

ASSOCIATION ANAÏS - HANDICAPÉS & MALADES OSTÉOPATHIES GÉNÉTIQUES AA-H&MOG - OSTÉOPÉTROSE

Association Loi 1901 - Siège social : 8 chemin des blanches 38 690 BIOL - France - Rhône Alpes - Isère - 04 74 18 31 44 06 80 03 90 90

e-mail : association.anais@wanadoo.fr - site : <http://www.associationanais38.wordpress.com>

N° 07759 - N° 2409882Z - déclaration à la sous-préfecture de la Tour-du-Pin le 17 janvier 2005 JO 137^e année N°8 19 janvier 2005 N°745

Il existe un autre groupe de ces maladies qui se révèlent dans l'enfance ou à l'âge adulte, soit sous forme bénigne avec crampes et intolérance à l'effort, soit sous forme progressive s'intégrant dans un tableau neurologique plus grave.

- **Les myotonies** sont caractérisées par une anomalie de la décontraction musculaire.

La plus connue est la maladie de Steinert.

Sa fréquence est d'1 cas pour 7 000 naissances. Le début se situe souvent à la puberté.

On observe un affaiblissement des muscles de la main et des avant-bras avec raideur myotonique et incapacité à relâcher le poing.

Il existe fréquemment une atteinte des muscles du visage, du cou et du pharynx.

L'évolution de la maladie est variable et peut conduire à un état grabataire après 15 à 20 ans d'évolution.

À la naissance, cette maladie peut se révéler par une hypotonie néonatale avec difficultés à téter et à déglutir (Examen du nouveau-né).

- **Les paralysies périodiques héréditaires** sont des maladies rares, dont les deux plus connues sont la paralysie hyperkaliémique (due à une augmentation du taux de potassium dans le sang) caractérisée par des accès de paralysie après l'effort, le jeûne ou le froid, et la paralysie périodique hypokaliémique (due à une baisse du taux de potassium dans le sang) caractérisée par des accès de paralysie flasque déclenchés par les efforts intenses, les émotions ou le froid.

RECONNAÎTRE

Les maladies neuro-musculaires sont soupçonnées chez l'enfant lors de l'examen clinique (elles sont détectées le plus souvent lors des visites médicales scolaires).

L'ÉVOLUTION LENTE DE LA MALADIE

Lorsque la maladie s'installe lentement et progressivement, on s'oriente vers une dystrophie musculaire.

Dans ce cas, il s'agit souvent d'un enfant qui présente une faiblesse musculaire d'installation très lente et très progressive, à tel point qu'elle passe souvent inaperçue.

Elle est indolore, l'enfant marche mal, se tient mal et a les reins creusés.

Chez l'enfant plus grand, on soupçonne une dystrophie musculaire lorsque l'adolescent a des performances sportives médiocres et qu'il éprouve des difficultés pour lever les bras, se coiffer, ranger ses livres, alors qu'il n'y a pas de douleur.

Par contre, si les troubles semblent avoir toujours existé, et s'il a été noté une phase d'hypotonie dans la petite enfance, on s'orientera plutôt vers une myopathie congénitale.

L'ÉVOLUTION RAPIDE DE LA MALADIE

Si les troubles se sont installés rapidement, en quelques semaines, on pensera plutôt à une maladie non héréditaire, plutôt inflammatoire, de type polymyosite ou dermatomyosite (Immunologie).

L'hypotonie plus ou moins sévère du tout petit peut faire envisager l'hypothèse d'une affection neuro-musculaire, d'une amyotrophie spinale ou d'une forme de myopathie congénitale.

Dans le cas d'une difficulté à la décontraction musculaire, augmentée par le froid, on s'oriente plutôt vers une myotonie.

Devant un épisode brutal de faiblesse musculaire profonde, on évoque une paralysie périodique, soit hypokaliémique ou hyperkaliémique.

Dans les cas d'atteinte oculomotrice avec ptose palpébrale (chute des paupières), on pense plutôt à une myopathie mitochondriale.

LES EXAMENS DE LABORATOIRE

Ils permettent de confirmer le diagnostic.

On fait en particulier le dosage de la CPK (créatine phosphokinase) qui est une enzyme musculaire.

Elle est présente à un taux anormalement bas en cas de maladie neuro-musculaire mais elle n'a pas de spécificité particulière.

Un dosage plus précis est celui de la myoglobine en technique radio immunologique.

- **L'électromyographie** donne de précieux renseignements sur le fonctionnement du muscle et des neurones moteurs.

Elle peut mettre en évidence des anomalies qui évoquent soit une lésion du muscle (myopathie), soit une lésion neurogène (amyotrophie spinale).

Dans le diagnostic de la myasthénie, l'apport de cet examen est essentiel.

L'étude des vitesses de conduction nerveuse permet d'affiner le diagnostic de la maladie de Charcot Marie Tooth.

- **La biopsie musculaire** est réalisée sous anesthésie locale après incision cutanée.

L'étude microscopique des fibres musculaires permet d'évaluer les lésions morphologiques.

Les techniques d'histo-enzymologie apportent des données importantes sur les lésions myofibrillaires et les caractéristiques métaboliques.

Ces techniques permettent de confirmer le diagnostic de maladies neuro-musculaires, d'en définir le type comme dans les myopathies congénitales.

- **Des dosages biochimiques** réalisés par des laboratoires spécialisés permettent le dosage d'un composé et de confirmer spécifiquement un déficit enzymatique dans certaines formes de myopathies métaboliques.

- **L'échographie musculaire, le scanner musculaire, l'imagerie par résonance magnétique**, tous ces examens permettent d'affiner le diagnostic.

- **L'exploration du métabolisme** musculaire est utile lorsqu'on soupçonne une anomalie du fonctionnement métabolique, par exemple une intolérance musculaire à l'effort (douleurs musculaires, contractures, fatigabilité).

On peut réaliser une épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique.

On demande alors au patient un effort d'intensité progressivement croissant et on évaluera les paramètres tels que consommation d'oxygène, production de lactate, dosage de l'*ammoniémie* et constantes ventilatoires.

On pourra dépister ainsi les troubles du métabolisme du sucre (Physiologie du muscle).

TRAITER

L'objectif du traitement est surtout de soigner les conséquences de ces maladies, puisqu'on ne sait pas encore en traiter les causes.

L'atteinte des muscles, quelle que soit son origine, entraîne une faiblesse musculaire et une tendance aux rétractions, ayant pour conséquence la survenue d'un déséquilibre entre les muscles agonistes et antagonistes (par exemple le biceps est un muscle agoniste tandis que le triceps est un muscle antagoniste) et une limitation progressive du mouvement articulaire.

Progressivement apparaissent des déformations articulaires ou osseuses, qui deviendront irréductibles.

LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS

Pour prévenir toutes ces complications, on doit mobiliser les articulations en assurant une verticalisation, en facilitant les activités physiques de la personne atteinte.

Les fonctions respiratoires sont préservées en luttant contre les déformations de la colonne vertébrale et du thorax.

Il faut bien sûr lutter contre l'*ostéoporose*.

- **Le traitement orthopédique** est réalisé surtout grâce aux appareils orthopédiques qui permettent la correction des attitudes vicieuses des membres et du rachis.

Dans certains cas, le chirurgien pratiquera des arthrodèses (soudures d'articulations) et des transferts tendineux.

- **La kinésithérapie** est un traitement quotidien essentiel pour prévenir ou pour retarder l'arrivée des complications.

Elle consiste en des mobilisations articulaires pour lutter contre les rétractions et les déformations des membres.

La kinésithérapie assure une meilleure autonomie par l'utilisation d'aides techniques.

La « balnéothérapie » (traitement par les bains) est aussi un moyen d'appoint intéressant.

LA PRISE EN CHARGE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE

Elle connaît un essor important depuis une dizaine d'années grâce au développement des techniques de ventilation assistée à domicile.

Chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale, de dystrophie musculaire congénitale ou de myopathie congénitale, la prise en charge précoce respiratoire permet de préserver la croissance des poumons et de la cage thoracique.

La kinésithérapie respiratoire, les corsets et les techniques de Bird (appareil fréquemment utilisé qui réalise une insufflation périodique des poumons) permettent d'assurer un bon développement thoraco-pulmonaire.

Dans la maladie de Duchenne, la ventilation assistée est obligatoire.

Elle commence lorsqu'il existe une *insuffisance respiratoire* sévère ou des complications.

La progression de l'insuffisance respiratoire rend nécessaire des périodes de plus en plus longue d'assistance respiratoire et oblige quelquefois à une assistance par *trachéotomie*.

UNE SURVEILLANCE INDISPENSABLE

Chez l'adulte, on surveille plus particulièrement les *gaz du sang* dans certaines maladies (soit par atteinte directe du muscle respiratoire, soit à l'occasion de fausses routes, comme dans la maladie de Steinert ou dans la myasthénie).

Dans la maladie de Duchenne, il existe une atteinte constante du cœur pouvant entraîner une *insuffisance cardiaque* qui sera variable selon les cas.

Il faut particulièrement s'attacher à surveiller les fonctions cardiaques dans les dystrophies musculaires.

Dans la maladie de Steinert, ce sont plutôt les anomalies de conduction, responsables de *troubles du rythme*, qui peuvent

être graves.

Tous ces troubles devront être traités et surveillés régulièrement.

Certains produits anesthésiants peuvent déclencher un accès d'hyperthermie maligne dans la maladie de Duchenne et dans certaines myopathies congénitales.

La surveillance post-opératoire en cas de maladie neuro-musculaire doit être particulièrement attentive afin d'éviter la survenue d'accidents respiratoires.

AUTRE MALADIE MUSCULAIRE

La Myosite Ossifiante Progressive :

Ou Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) La Maladie de l'HOMME DE PIERRE.

Manifestations cliniques

C'est une maladie génétique dont la fréquence est de 6 cas pour 10 millions d'individus.

C'est une affection musculaire, rare mais grave, à évolution chronique progressive depuis les Premières semaines de la vie.

Elle est caractérisée par la formation d'un vrai tissu osseux, au cœur même des masses musculaires concernées (nuque, dos, épaules).

Puis d'autres muscles sont touchés (cou, tronc, membres supérieurs et inférieurs, muscles de la mastication).

Les muscles de la langue, du pharynx, du diaphragme, des sphincters et du cœur sont toutefois préservés.

Les muscles frappés sont tout d'abord tuméfiés, douloureux, couverts d'une peau empourprée et pâteuse par imbibition oedémateuse.

Après quelques jours de cette phase inflammatoire initiale, caractérisée par une forte fièvre, apparaît une certaine rigidité du muscle qui augmente en relation avec le processus d'ossification.

Celui-ci commence par le tissu conjonctif intramusculaire et péri musculaire qui se mettent à proliférer, écrasant et atrophiant les fibres musculaires contractiles voisines; c'est ce tissu conjonctif de nouvelle prolifération qui s'ossifie et donne lieu ainsi à des noyaux osseux plus ou moins développés au sein du muscle atteint.

Les muscles ainsi ossifiés deviennent inaptes à leur fonction motrice spécifique.

Diagnostic

Il n'existe aucune thérapie qui permette de conjurer ou arrêter la progression fatale du processus d'ossification provoquant le décès par épuisement et étouffement.

Quand le processus ossifiant a atteint un nombre important de muscles dans toutes les régions du corps, le malade reste figé dans une position déterminée, au point de justifier l'appellation de "l'Homme de Pierre".

Transmission

Le gène responsable de la maladie n'a pas encore été identifié.

La plupart des cas recensés sont sporadiques, touchant aussi bien les filles que les garçons. Moins de dix cas "familiaux" sont actuellement recensés dans le monde, sur 2 ou 3 générations.

UN ESPOIR POUR LES MYOPATHES

Une équipe de chercheurs français a transféré pour la première fois sur une souris génétiquement dépourvue de dystrophine un gène capable de relancer la production de cette protéine dont l'absence, totale ou partielle, entraîne chez l'homme une dégénérescence progressive des muscles squelettiques et cardiaque, la myopathie de Duchenne.

Ce transfert du gène a été réalisé à l'aide d'un virus spécialement modifié.

Dans un premier temps, l'expérimentation consiste à mettre en contact le virus avec des cellules humaines et des cellules musculaires de souris.

Ces cellules se mettent à produire la protéine manquante.

Dans un deuxième temps, le virus est injecté directement dans les muscles d'une souris mutante, génétiquement incapable de produire de la dystrophine.

On observe alors que 5 à 50% des fibres musculaires se mettent à produire la protéine manquante, pendant de nombreuses semaines.

Cette expérience est importante, car elle permet d'avancer dans la mise au point d'un traitement de la myopathie.

Dans les expériences précédentes, le gène avait été injecté directement dans les cellules musculaires de souris, sans l'aide d'un virus « transporteur ».

Mais la protéine était apparue dans très peu de fibres.

Désormais, il y a un espoir d'arriver à un traitement, qui pourrait être aussi banal qu'une vaporisation par la bouche à l'aide

d'un spray, car le virus sera capable d'emmener le gène dans toutes les cellules où il est manquant.